



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 12

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: 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 30 июня 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, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	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	«Поликлиника» 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	31.05.2023
№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 Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Явлов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин 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 "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on June 30, 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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.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
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.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
No.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*)

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

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

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

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*)

Еровиченко А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, 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*)

Свечникова 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*)

Свиштукин 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*)

Синапыльников 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial review board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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) (*Allergy, Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Бронхопульмонология и отоларингология

Карпищенко С.А., Роднева Ю.А.
Роль ирригационных солевых растворов с ионами серебра
в лечении и профилактике лор-заболеваний у детей. 7

Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Наумов О.Г., Керчев Б.И.,
Грабовская В.А., Караева А.С.
Вопросы системной и топической антибактериальной
терапии острого риносинусита у ребенка. 14

Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Мосина А.В., Васильева Е.Б.,
Клочкова Л.В., Степанов Г.А.
Случай диагностики генерализованного туберкулеза у ребенка
с положительным результатом внутрикожной пробы. 22

Закирова А.М., Мороз Т.Б., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г.,
Пальмова Л.Ю., Рашитова Э.Л., Зотова А.Е., Хайруллина Л.А.,
Киселев Р.П., Кадриев Д.А.
Влияние комбинированного интерферон-альфа-содержащего
препарата на течение респираторных заболеваний
у часто болеющих детей. 32

Вахитов Х.М., Мамлеев Р.Н., Вахитова Л.Ф.
Клиническая эффективность и антиоксидантные свойства
индукторов интерферонов при лечении острых
респираторных заболеваний у детей. 47

Иванова Е.В., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Челпаченко О.Е.,
Фадеев С.Б., Бондаренко Т.А., Бекпергенова А.В.
Микробиологическое обоснование целесообразности
применения эфирных масел лекарственных растений
в лечении воспалительных заболеваний верхних
дыхательных путей. 55

Эндокринология

Романенкова Е.М., Андрианова Е.А., Лаптев Д.Н.,
Безлепкина О.Б., Петеркова В.А.
Терапевтическое обучение пациентов с сахарным диабетом. 63

Витебская А.В., Попович А.В., Афонина Е.Ю., Батырева О.В.
Контроль гликемии у детей, получающих терапию
глюкокортикоидами. 68

Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г.
Иммунометаболические аспекты хронического
неспецифического воспаления на фоне ожирения. 75

Гастроэнтерология

Панова Л.Д.
Функциональные запоры у детей дошкольного
и школьного возраста: пути решения проблемы. 83

Вашура А.Ю., Кучер М.А., Ковтун Т.А., Алымова Ю.А.,
Литвинов Д.В., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.
Роль и актуальность нутрициологического диагноза
в онкопедиатрии. 99

Хавкин А.И., Новикова В.П., Гурова М.М.
Особенности лекарственной терапии функциональных
расстройств органов пищеварения у детей дошкольного
и раннего школьного возраста. 110

Пахомовская Н.Л.
Использование эзофагопротектора в терапии
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. 120

Дерматология

Закирова А.М., Шаяпова Д.Т., Вахитов Х.М., Пальмова Л.Ю.,
Кадриев А.Г., Рашитова Э.Л., Кадриев А.А., Караманян О.В.
Перспективы использования адекватной наружной терапии
при atopическом/аллергическом дерматите у детей. 129

Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Новик Г.А., Баграмова Г.Э.,
Воробьева А.С.
Обоснование применения препаратов с декспантенолом
в наружной терапии дерматозов у детей и взрослых. 140

Смолкина О.Ю., Красникова В.Н., Корсунская И.М.
Сложная задача в педиатрии: сочетание atopического
дерматита и витилиго. 151

Аллергология и иммунология

Вахитов Х.М., Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Ситдикова Г.Ф.
Влияние цитокиновых реакций на характер течения
адаптационных механизмов у новорожденных детей
различного гестационного возраста. 156

Клинический случай/практика

Пискунова О.А., Панова Л.В., Овсянкина Е.С.,
Полужкова Ф.Г., Самохин А.А., Гаров Е.В.
Клинический случай туберкулезного среднего отита
у подростка с генерализованным туберкулезом. 164

Трудный диагноз

Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Черкасова Е.А.,
Ягулова А.В., Долбня С.В., Захарова И.Н., Абрамская Л.М.,
Ивенская Т.А., Кашникова С.Н., Кочнева Л.Д., Уткина Г.Ю.,
Бобрышев Д.В., Карайкозова А.А., Ермакова Е.А.
Переломы костей у детей с целиакией:
анализ клинико-антропометрических данных
и показателей костного метаболизма. 171

Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л.
Современные представления о клинических вариантах
и особенностях гиперсенситивного пневмонита у детей. 182

Пашкова А.Е., Попадюк В.И., Воеводина К.И., Наумова И.В.,
Кириченко И.М., Пашков А.В.
Особенности установки параметров настройки процессора
у пациентов с глухотой с различными типами
электродной решетки кохлеарного импланта. 192

Школа педиатра

Холодова И.Н., Творогова Т.М., Холодов Д.И., Васильев Ю.В.,
Зайденварг Г.Е.
Особенности диагностики и терапии лихорадочного
синдрома у детей раннего возраста. 200

Акарачкова Е.С., Блинов Д.В., Климов Л.В., Котова О.В., Царева Е.В.
Стресс и стресс-связанные расстройства у детей. 210

Дмитриев А.В., Гудков Р.А., Федина Н.В., Терехина Т.А.,
Петрова В.И., Заплатников А.Л.
Отравление углеводородами в педиатрической практике*. 222

Долбня С.В., Дятлова А.А., Климов Л.Я., Кондратьева Е.И.,
Захарова И.Н., Енина Е.А.
Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D
и уровнем интерферона-γ у детей
с хроническими заболеваниями легких*. 231

Каганцов И.М., Белоног О.Л., Сухоцкая А.А., Никулина Т.С.,
Щербачев А.А., Петрова Н.А., Ли О.А., Петров Д.В.,
Волкова Ю.В., Амидхонова С.А., Первунин Т.М.
Мозаичный вариант трисомии по 8-й хромосоме
(синдром Warkany): сообщение о редком клиническом случае
у новорожденного мальчика, рожденного после ЭКО*. 240

Шубина М.В., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н.
Роль стрессовых факторов в формировании гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни у детей: характеристика
тревожно-фобических и депрессивных расстройств*. 247

Смирнова О.В., Каспарова И.Э.
Роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной
жировой болезни печени у детей и подростков*. 254

Content

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Karpishchenko S.A., Rodneva Yu.A.
The role of irrigation salt solutions with silver ions in the treatment and prevention of ENT diseases in children 7
- Tulupov D.A., Karpova E.P., Naumov O.G., Kerchev B.I., Grabovskaya V.A., Karaeva A.S.
Issues of systemic and topical antibiotic therapy of acute rhinosinusitis in a child 14
- Yarovaya J.A., Lozovskaya M.E., Mosina A.V., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V., Stepanov G.A.
Clinical case of diagnosis of generalized tuberculosis in a child with a positive result of an intradermal test 22
- Zakirova A.M., Moroz T.B., Shayapova D.T., Kadriev A.G., Palmova L.Yu., Rashitova E.L., Zotova A.E., Khairullina L.A., Kiselev R.P., Kadriev D.A.
Influence of a combined interferon-alpha-containing drug on the course of respiratory diseases in frequently ill children 32
- Vakhitov K.M., Mamleev R.N., Vakhitova L.F.
Clinical efficacy and antioxidant properties of interferon inducers in the treatment of acute respiratory diseases in children 47
- Ivanova E.V., Danilova E.I., Chaynikova I.N., Chelpachenko O.E., Fadeev S.B., Bondarenko T.A., Bekpergenova A.V.
Microbiological justification of the advisability of using essential oils of medicinal plants in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract 55

Endocrinology

- Romanenkova E.M., Andrianova E.A., Laptev D.N., Bezlepina O.B., Peterkova V.A.
Therapeutic education of patients with diabetes mellitus 63
- Vitebskaya A.V., Popovich A.V., Afonina E.Yu., Batyeva O.V.
Glycemic control in children receiving glucocorticoid therapy 68
- Skvortsova O.V., Migacheva N.B., Mikhailova E.G.
Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation in obesity 75

Gastroenterology

- Panova L.D.
Functional constipation in preschool and school age children: ways to solve the problem 83
- Vashura A.Yu., Kucher M.A., Kovtun T.A., Alymova Yu.A., Litvinov D.V., Zubarovskaya L.S., Kulagin A.D.
The role and relevance of nutritional diagnosis in pediatric oncology 99
- Khavkin A.I., Novikova V.P., Gurova M.M.
Features of drug therapy for functional gastrointestinal disorders in children of preschool and primary school age 110
- Pakhomovskaia N.L.
Esophagoprotective agent in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children 120

Dermatology

- Zakirova A.M., Shayapova D.T., Vakhitov Kh.M., Palmova L.Yu., Kadriev A.G., Rashitova E.L., Kadriev A.A., Karamanian O.V.
Prospects for the use of adequate topical therapy for atopic/allergic dermatitis in children 129

- Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Novik G.A., Bagramova G.E., Vorobeva A.S.
Rationale for the use of dexpanthenol drugs as part of the external therapy of dermatoses in children and adults 140
- Smolkina O.Yu., Krasnikova V.N., Korsunskaya I.M.
A challenge in paediatrics: concurrent atopic dermatitis and vitiligo 151

Allergology and immunology

- Vakhitov Kh.M., Loskutova E.V., Vakhitova L.F., Sitdikova G.F.
The influence of cytokine reactions on the nature of the course of adaptive mechanisms in newborns of different gestational ages 156

Clinical case / practice

- Piskunova O.A., Panova L.V., Ovsyankina E.S., Poluektova F.G., Samokhin A.A., Garov E.V.
Clinical case of tuberculous otitis media in an adolescent with generalised tuberculosis 164

Difficult diagnosis

- Klimov L.Ya., Kuryanina V.A., Cherkasova E.A., Yagupova A.V., Dolbnya S.V., Zakharova I.N., Abramskaya L.M., Ivenskaya T.A., Kashnikova S.N., Kochneva L.D., Utkina G.Yu., Bobryshev D.V., Karaikozova A.A., Ermakova E.A.
Bone fractures in children with celiac disease: analysis of clinical and anthropometric measurements and bone metabolism markers 171
- Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L.
Modern concepts of clinical variants and features of hypersensitivity pneumonitis in children 182
- Pashkova A.E., Popadyuk V.I., Voevodina K.I., Naumova I.V., Kirichenko I.M., Pashkov A.V.
Features of processor fitting in patients with different types of cochlear implant electrode array 192

Pediatrician school

- Kholodova I.N., Tvorogova T.M., Kholodov D.I., Vasiliev Yu.V., Zaydenvarg G.E.
Features of diagnosis and therapy of febrile syndrome in young children 200
- Akarachkova E.S., Blinov D.V., Klimov L.V., Kotova O.V., Tsareva E.V.
Stress and stress-associated disorders in children 210
- Dmitriev A.V., Gudkov R.A., Fedina N.V., Terekhina T.A., Petrova V.I., Zaplatnikov A.L.
Hydrocarbon poisoning in pediatric practice* 222
- Dolbnya S.V., Dyatlova A.A., Klimov L.Ya., Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Enina E.A.
Relationship between vitamin D sufficiency and interferon- γ levels in children with chronic lung diseases* 231
- Kagantsov I.M., Belonog O.L., Sukhotskaya A.A., Nikulina T.S., Sherbakov A.A., Petrova N.A., Li O.A., Petrov D.V., Volkova Yu.V., Amidkhanova S.A., Pervunina T.M.
Mosaic variant of trisomy on chromosome 8 (Warkany syndrome): report on a rare clinical case in a newborn boy born after IVF fertilization* 240
- Shubina M.V., Tereshchenko S.Yu., Gorbacheva N.N.
The role of stress factors in the formation of gastroesophageal reflux disease in children: characteristics of anxiety-phobic and depressive disorders* 247
- Smirnova O.V., Kasparov I.E.
The role of adipocytokines in the development of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents* 254

Роль ирригационных солевых растворов с ионами серебра в лечении и профилактике лор-заболеваний у детей

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

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

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Заболевания лор-органов – одна из самых частых причин обращений к врачу, особенно в педиатрической практике. Поэтому крайне важен вопрос междисциплинарного взаимодействия оториноларингологов и педиатров, их согласованность при выборе терапии. Около 90% всех случаев заболеваемости относится к острой инфекционной респираторно-вирусной этиологии, отличающейся высокой трансмиссивностью и вариабельностью проявлений. Особое внимание необходимо уделять детям, посещающим дошкольные учреждения, т. к. они могут переносить острую респираторную вирусную инфекцию до 8 раз в год, а 10–15% детей из них – до 12 раз в год, что в 2 раза чаще, чем неорганизованные дети. Серьезной проблемой при выборе терапии остается преждевременное и неоправданное назначение антибактериальных препаратов, как местных, так и системных, что приводит к росту числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий, поэтому вопрос профилактики и рациональной терапии, повышение ее эффективности с использованием безопасных препаратов не теряет актуальности. В статье отмечено, что основой профилактики и лечения заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки была и остается ирригационно-элиминационная терапия, эффективность и безопасность которой изучена и доказана в ряде исследований, а включение ирригационно-элиминационной терапии в международные согласительные документы – EPOS 2012 и ARIA 2008 позволяет широко применять ее при различных лор-патологиях. Необходимо отметить, что появление растворов с ионами серебра значительно увеличило возможность минимизировать применение более агрессивных лекарственных средств, особенно при отсутствии осложненного течения заболеваний. Одним из часто используемых подобных препаратов с широким спектром показаний, обладающих противовоспалительным, противоотечным, противомикробным, противогрибковым и противовирусным эффектами, является препарат Акваназаль на основе природной алтайской минеральной воды, богатой ионами серебра.

Ключевые слова: риносинусит, аденоидит, ОРВИ, острый ринит, мукоцилиарный транспорт, ирригация полости носа, ионы серебра

Для цитирования: Карпищенко С.А., Роднева Ю.А. Роль ирригационных солевых растворов с ионами серебра в лечении и профилактике ЛОР заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(12):7–13. <https://doi.org/10.21518/ms2023-193>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of irrigation salt solutions with silver ions in the treatment and prevention of ENT diseases in children

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

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

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

Abstract

ENT diseases are one of the most common reasons for visiting a doctor, especially in paediatric practice. The issue of interdisciplinary interactions between otorhinolaryngologists and paediatricians, their consistency in choosing therapy is extremely important. About 90% of morbidity rates relate to acute infectious respiratory viral etiology, which is characterized by high transmissibility and variability of manifestations. Particular attention should be paid to children attending preschool facilities, as they can catch acute respiratory viral infections up to 8 times a year, and 10–15% of them up to 12 times a year, which is 2 times more often than children who do not attend school, kindergarten, or any other educational facilities. The premature and unjustified prescription of antibacterial drugs, both local and systemic, remains a serious problem in the choice of therapy, which leads to increased number of antibiotic-resistant bacterial strains. Therefore, the issue of prevention and rational therapy, improvement of its effectiveness by the use of safe drugs appears relevant. The article points out that the irrigation-elimination therapy has been and remains the foundation of the prevention and treatment of diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. The effectiveness and safety of this therapy has been studied and proven in the studies, and the inclusion of irrigation-elimination therapy in the international consensus documents such as EPOS 2012 and ARIA 2008 allows it to be widely used for the treatment of various ENT pathologies. It should be noted that availability of

irrigation salt solutions with silver ions have significantly added to the possibilities of keeping the use of more aggressive drugs to a minimum, especially if the course of the disease is not complicated. Aquanasal drug containing natural Altai mineral water rich in silver ions is one of the commonly used drugs of a similar character with a wide range of indications, which has anti-inflammatory, anti-edematous, antimicrobial, antifungal and antiviral effects.

Keywords: rhinosinusitis, adenoiditis, ARVI, acute rhinitis, mucociliary transport, nasal cavity irrigation, silver ions

For citation: Karpishchenko S.A., Rodneva Yu.A. The role of irrigation salt solutions with silver ions in the treatment and prevention of ENT diseases in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-193>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной обращения к педиатру и оториноларингологу по-прежнему является острая респираторная вирусная инфекция и ее последствия. Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей у детей – распространенная причина использования одновременно большого количества лекарственных препаратов, которые могут приводить к побочным эффектам, аллергическим реакциям, нарушению функционирования слизистой и при этом не давать ожидаемого эффекта относительно лечения. Именно поэтому врач должен решить задачу правильного выбора необходимых препаратов, соответствующих возрасту, группе здоровья ребенка, степени тяжести и продолжительности ОРВИ, наличию осложнений, а также исключить наличие первичного иммунодефицита, хронических заболеваний, аллергических состояний при часто рецидивирующих ОРВИ и различных воспалительных состояниях полости носа, околоносовых пазух, носоглотки и т.д.¹

В Российской Федерации в амбулаторном звене обращения по поводу ОРВИ составляют до 90% всех случаев инфекционной патологии² [1, 2]. При этом детская заболеваемость колеблется в районе 70–89 тыс. человек на 100 тыс. населения в разные сезоны, что в 3,5 раза выше заболеваемости среди взрослых [3, 4]. Распространенность хронической оториноларингологической патологии у детей в России составляет от 181,9 до 465,0 на 1000 детского населения [5]. Согласно исследованию, в структуре заболеваемости органов дыхания у детей в возрасте от 0 до 14 лет первое место занимают хронические заболевания миндалин и аденоидов (3612,9 на 100 000 детского населения), второе – бронхиальная астма (1189,4), третье – острые пневмонии (814,3), четвертое – хронический фарингит и назофарингит (662,7), пятое – аллергический ринит (448,8)³ [1].

ПАТОГЕНЕЗ И ЭТИОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Высокая частота вовлеченности носоглотки и околоносовых пазух в процесс воспаления объясняется патогенезом развития самого воспаления, а также

анатомическими и физиологическими особенностями детского возраста.

Слизистая полости носа, в частности мерцательный эпителий и лимфаденоидное глоточное кольцо, обеспечивают защитную функцию относительно различных аллергенов и инфекций: многочисленных вирусов, грибов, бактерий (*табл.*).

Слизистая оболочка носоглотки является продолжением слизистой оболочки полости носа, она покрыта многоядным (псевдомногослойным) мерцательным эпителием респираторного типа, состоящим из мерцательных, бокаловидных, вставочных клеток. Мерцательная клетка покрыта многочисленными ресничками, скорость синхронных колебаний которых составляет 13–14 раз в минуту, что обеспечивает движение слизи [6, 7]. Нарушение этого механизма или цилиарная недостаточность имеет серьезные последствия в виде застоя назального секрета, невозможности его эвакуации. Бокаловидные клетки являются эндотелиальными железами,

● **Таблица.** Этиология заболеваний лор-органов

● **Table.** Etiology of ENT diseases

Тип патологии	Вирусы	Грибы	Бактерии
Риносинусит	<ul style="list-style-type: none"> Риновирус Вирус парагриппа РС-вирус Вирус гриппа Аденовирус Энтеровирус 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Aspergillus</i>, <i>Alternaria</i> <i>Bipolaris</i> <i>Curvularia</i> species 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (30–35%) <i>Haemophilus influenzae</i> (20–25%) <i>Moraxella catarrhalis</i> (20%) <i>Staphylococcus aureus</i>
Отит	<ul style="list-style-type: none"> Риновирус Вирус парагриппа РС-вирус Вирус гриппа Аденовирус 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Candida</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Mycoplasma pulmonis</i> <i>Streptobacillus moniliformis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Аденоидит	<ul style="list-style-type: none"> Аденовирус РС-вирус Риновирус 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Candida</i> species <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Cryptococcus Neoforman</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

¹ Мирзабекян Е.В. Эффективность и безопасность ирригационно-элиминационной терапии при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей: дисс. ... к-та мед. наук. М.; 2017. 125 с. Режим доступа: <http://www.dslib.net/kardiologia/jeffektivnost-i-bezopasnost-irrigacionno-jeliminationnoj-terapii-pri.html>.

² Там же.

³ Там же.

выделяя мукоидный секрет. В норме соотношение этих клеток одинаковое [6, 8, 9].

Во время инфекционного процесса значительно увеличивается количество бокаловидных клеток. Из-за изменения соотношения секреторных и мерцательных клеток в эпителиальном слое возникает процесс формирования избыточной слизи, но при этом затрудняется ее эвакуация, нарушается мукоцилиарный клиренс, что способствует развитию у детей острого синусита, аденоидита, среднего отита [9–11]. При нарушении носового дыхания происходит нарушение газообмена, уменьшается парциальное давления кислорода в крови, что приводит к снижению интенсивности окислительно-восстановительных процессов, изменению кислотно-щелочного равновесия организма и возникновению алкалоза слизи. Важно помнить, что объем назальной секреции за сутки составляет от 100 мл до 1–2 л, а выполнение функции ресничек мерцательного эпителия возможно при температуре 28–33 °С, pH – 5,5–6,5 и достаточном количестве секрета [12]. В щелочной среде скорость движения ресничек возрастает, в кислой – снижается. При pH = 3,0 реснички разрушаются [9]. В это время происходит активация бактериальных возбудителей за счет нарушения проницаемости цитоплазматических мембран, отсутствия контроля за проникновением бактерии в клетки, т. к. все иммунные компоненты направлены на борьбу с вирусной инфекцией [6].

При повышении проницаемости сосудов увеличивается количество назального секрета, в нем возрастает количество лейкоцитов, что меняет цвет секрета с прозрачного на бело-желтый или зеленоватый. Это часто ведет к неоправданно раннему началу применения антибактериальных средств в качестве лечения. Интраназальный секрет обладает важными физико-химическими свойствами, состоит из специфических факторов защиты (иммуноглобулины) и неспецифических (лизозим, гликопротеины, протеазы, интерферон, система комплемента) [9].

По данным Педиатрического респираторного общества, слизистая содержит определенное количество иммунных клеток – организованные тканевые структуры и диффузную лимфоидную ткань. Мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань и мукозо-ассоциированная иммунная система – важнейшие компоненты защиты. Концепция иммунной солидарности слизистых показывает, что, несмотря на разобщенность систем иммунитета с лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми, все отделы иммунной системы функционируют как единое целое благодаря способности иммунных клеток к миграции и рециркуляции [9].

Таким образом, рецидивирующие ОРВИ создают условия для срыва адаптации основных функциональных систем, что ведет к развитию хронической патологии, в т. ч. хроническому аденоидиту, тонзиллиту. У 30–35% детей выявляется генетически детерминированный «поздний иммунологический старт», что создает повышенную восприимчивость детей первых лет жизни к возбудителям ОРВИ и запускает патологический процесс в полости носа и носоглотке и может приводить к инфекционным

процессам всех отделов верхних и нижних дыхательных путей, возникновению осложнений в виде риносинусита, среднего отита, и, как следствие, к нарушению слуха, сна, речи, питания, концентрации внимания, патологическому прикусу, ухудшению качества жизни, усугубляет социальную адаптацию ребенка в коллективе и т. д.

Во врачебной практике существует термин «ЧБД» – часто болеющие дети, характеризующий группу детей с более высоким, чем у сверстников, уровнем заболеваемости ОРВИ, выявляемой в ходе диспансерного наблюдения. Оценивается по частоте эпизодов ОРВИ: у детей 2–3 лет – 6 и более раз в год, 4–5 лет – 5 и более раз в год. Производится расчет инфекционного индекса (ИИ) по формуле: ИИ = сумма всех случаев ОРВИ за год / возраст ребенка (годы). У редко болеющих детей ИИ имеет величину 0,2–0,3; у детей из группы ЧБД – 1,1–3,5 и несостоятельность иммунного реагирования при этом.

Особое место в структуре общей заболеваемости имеют дети с аллергическим ринитом, а также иммунокомпрометированные пациенты с онко- и гематологическими заболеваниями, получающие противоопухолевую, иммуносупрессивную терапию, с сахарным диабетом, системными заболеваниями, пациенты после трансплантации органов, в т. ч. после трансплантации костного мозга [10].

ИРРИГАЦИОННО-ЭЛИМИНАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ КАК ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Эффективность лечения лор-заболеваний часто зависит от мультидисциплинарного подхода оториноларинголога, педиатра и в ряде случаев инфекциониста, аллерголога и иммунолога, гастроэнтеролога и пульмонолога. В России острые и хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей у детей являются одной из наиболее частых причин обращений к врачу, также часто наблюдается явление полипрагмазии – назначение многочисленных лекарственных препаратов, часто вызывающих побочные эффекты. Задачей врача является профилактика возникновения острого заболевания, предотвращение его возникновения или рецидива, предотвращение развития осложнений, подбор терапии и своевременное назначение лекарственных препаратов, основываясь на стадии, тяжести болезни, возрасте ребенка, его индивидуальных особенностях. Преждевременное и неоправданное назначение антибактериальных препаратов, как местных, так и системных, приводит к росту числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий. Именно поэтому вопрос профилактики и терапии, повышение ее эффективности с использованием безопасных препаратов является актуальным.

Основой профилактики и лечения заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки была и остается ирригационно-элиминационная терапия (ИЭТ). Ее эффективность и безопасность изучена и доказана в ряде исследований, а включение ИЭТ в международные согласительные документы – EPOS 2012 и ARIA 2008

позволяет широко применять при различных лор-патологиях. В международном консенсусе ICAR 2018 показаны результаты многоцентровых исследований у взрослых и детей по применению водно-солевых растворов, доказано, что ИЭТ значительно уменьшало тяжесть катаральных явлений при ОРВИ и улучшало общее самочувствие пациентов. Обзор ряда исследований на эту тему свидетельствует о снижении заложенности носа и уменьшении количества и вязкости назального секрета до 70,5%, снижении необходимости применения лекарственных препаратов с 24,2 до 100% [13–16]. В исследовании Chusakul et al. сообщается, что больший эффект оказывает изотонический физиологический раствор с умеренным щелочным составом [14]. P.-J. Wormald et al. сравнили эффективность ирригации солевым раствором в различных формах: дозированный спрей, назальный душ и ингаляции у пациентов с хроническим риносинуситом [16]. Авторы выявили, что эффективность распределения физиологического раствора при использовании назального душа достоверно выше, при этом они доказали проникновение раствора в лобные и верхнечелюстные пазухи.

Цели использования промывания полости носа достаточно разнообразны:

- предоперационная подготовка полости носа, послеоперационный уход за полостью носа
- туалет полости носа, в т. ч. у детей с 0 лет
- терапия острого ринита, аллергического ринита (уменьшение выраженности симптомов в 2,27 раза), риносинусита (в 3,9 раза), аденоидита (5,6 раза) в качестве монотерапии и в комплексной терапии заболеваний⁴
- очищение полости носа, в т. ч. от пыльцы растений, что приводит к стабилизации аллергического ринита
- снижение микробной обсемененности полости носа, возможное снижение числа хирургических вмешательств в детском возрасте, уменьшение необходимости использовать в дальнейшем антибактериальные препараты [6]
- профилактика инфекций верхних дыхательных путей – усиление барьерной функции слизистой за счет микроэлементов, входящих в состав растворов
- увлажнение слизистой полости носа за счет использования изотонического раствора
- очищение полости носа, улучшение реологических свойств слизи благодаря муколитическому эффекту, уменьшение заложенности носа благодаря осмотическому действию гипертонического солевого раствора, восстановление обоняния
- предварительное промывание увеличивает эффективность топических интраназальных лекарственных средств, уменьшает их проглатывание с током слизи при постназальном синдроме
- снижение вирусной нагрузки и дальнейшей передачи вируса в популяции с чиханием, сморканием [7]
- увеличение репаративной способности слизистой.

При этом имеются подтвержденные рядом исследований данные о безопасности ИЭТ при условии ее

правильного выполнения, что зависит от формы выполнения ирригации. Объем раствора прямо пропорционально повышает эффективность промывания благодаря большей площади распределения вещества при использовании большого количества жидкости. Согласно исследованию безопасности ИЭТ, нежелательные явления в виде тугоухости, среднего отита не возникают, что подтверждено в исследовании импедансометрией и функциональными пробами⁵ при условии соблюдения правил проведения методик промывания. Крайне важно, что применение солевых растворов любой концентрации не влияет отрицательно на антимикробную активность факторов врожденного иммунитета [12]. В ряде случаев, благодаря наличию микроэлементов, они способны нормализовать функционально-метаболический статус нейтрофилов слизистой оболочки, восстановить баланс факторов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы.

Таким образом, назальная ирригация – достаточно эффективный и безопасный метод лечения и профилактики заболеваний верхних дыхательных путей. Выбор метода и концентрации ирригируемого раствора зависит от целей, которые преследует врач, назначая промывания [17].

ПРЕИМУЩЕСТВА ИРРИГАЦИОННО-ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ, ОБОГАЩЕННОЙ ИОНАМИ СЕРЕБРА

Необходимо отметить высокую ценность растворов для промывания, обогащенных различными микроэлементами: кальция (Ca^{2+}), натрия (Na^{+}), калия (K^{+}) и магния (Mg^{2+}). Среди подобных препаратов отдельное место занимает Акваназаль, содержащий природные ионы серебра в концентрации, приближенной к расчетным дозировкам, при которых возникает лечебный эффект [18]. Минеральная вода для данного средства добывается в Алтайском крае. Возможно ее использование у детей с рождения благодаря отсутствию консервантов и опасных газообразных примесей. Сам баллон проходит установленный этап стерилизации, распыление возможно в любом положении из-за технологии BAG-ON-VALVE (мешок на клапане, что обеспечивает функциональность, сохранность и защиту содержимого, экономичный расход до последней капли). С учетом спектра безопасности возможно применение у пациенток на любом сроке беременности. Учитывая, что частота риносинуситов у беременных составляет около 4,7%, что в 6 раз выше частоты в популяции, аллергический ринит встречается у 26% [17]. Состояние полости носа и пазух значительно влияет на состояние беременной и плода, т. к. длительная заложенность носа нарушает эмоциональный статус и приводит к расстройству сна, дневной усталости, а также к таким осложнениям, как гипертония, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода [19], поэтому крайне важно подобрать адекватную, эффективную и безопасную терапию.

⁴ Мирзабекян Е.В. Эффективность и безопасность ирригационно-элиминационной терапии при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей: дисс. ... к-та мед. наук. М.; 2017. 125 с. Режим доступа: <http://www.dslib.net/kardiologia/jeffektivnost-i-bezopasnost-irrigacionno-jeliminationnoj-terapii-pri.html>.

⁵ Там же.

Если рассмотреть состав препарата, то он также имеет особенности. Ионы кальция – химический элемент, участвующий в большом количестве физиологических процессов, необходимый для функционирования многочисленных мембранных белков слизистой, внутриядерных белков, белков метаболизма и транскрипции ДНК, регулирует клеточный апоптоз и контролирует воспаление. Доказана взаимосвязь дефицита кальция с нарушением иммунологической функции, развитием воспаления. Оказывают противоаллергическое, противовоспалительное и успокаивающее действие. Ионы натрия и калия – внеклеточный и внутриклеточный катионы соответственно. Натрий имеет низкую способность проникать через клеточную мембрану. Стабильное соотношение ионов натрия и ионов калия обеспечивает работу «натриевого насоса» – одного из механизмов внутриклеточного обмена жидкости и внутриклеточного ионного состава, при нарушении которого клеточное пространство становится доступным для Na^+ , нарушается его выход с клетки и поступление в нее K^+ , что повышает осмотическое давление и происходит перемещение воды в клетку, и, как следствие, ее набухание и гибель. Na^+ разжижает и выводит назальный секрет, K^+ – снимают отек, облегчают дыхание. Ионы магния входят в состав коферментов, участвуют в метаболических процессах и ферментативных реакциях, участвуют в регуляции клеточного роста и регенерации клеток, способствуют поступлению K^+ в клетку, снижают проницаемость клеточных мембран. Обеспечивают противовоспалительное, противоаллергическое действие.

Отдельная и крайне важная роль принадлежит ионам серебра (Ag^+), входящим в состав препарата Акваназаль. Основоположником изучения действия серебра на микробную клетку является швейцарский ботаник Карл Негели, который в 80-е годы XIX в. установил, что влияние ионов металла вызывает гибель бактериального агента, и назвал это явление «олигодинамией». Позднее другими учеными сравнивался олигодинамический эффект разных металлов: стафилококк погибал на серебряной пластинке через 2 дня, на меди – через 3, на золоте – через 9, а также эффект серебра в 1750 раз превышал эффект карболовой кислоты, в 3,5 раза – эффект хлорной извести. Л.А. Кульский доказал, что бактерицидный эффект тем выше, чем выше концентрация ионов серебра. В.С. Брызнов доказал действие ионов серебра на антибиотикоустойчивые штаммы

бактерий и биопленки, отсутствие формирования устойчивости к серебру [20–23].

Механизм действия заключен в том, что ионы серебра сорбируются клеточной оболочкой, нарушается ее бактериостатический эффект, далее, проникая внутрь, серебро нарушает процессы окислительного фосфорилирования, вызывает гибель бактериальной клетки [23]. Крайне важно, что привыкания и токсического действия металл на организм не имеет. Не накапливается в тканях и органах. В одном из центров ортопедии Нью-Йорка проведены исследования влияния ионов серебра на течение послеоперационных инфекционных осложнений. По данным исследований, нежелательных явлений использования не обнаружено [24–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всем пациентам с острой воспалительной патологией полости носа, пазух и носоглотки рекомендована ИЭТ для оптимизации лечения, что регламентируется отечественными и зарубежными рекомендательными документами. Безопасность средств для ирригации позволяет назначать их и с целью профилактики заболеваний, туалета полости носа, в т. ч. у детей с 0 лет, а также использовать в раннем послеоперационном периоде. Возможности ИЭТ достаточно широкие, форма и концентрация зависят от показаний к ирригации. Подбирается врачом в индивидуальном порядке. Нередко среди педиатров, оториноларингологов наблюдается явление полипрагмазии – неоправданное назначение лекарственных препаратов, особенно на ранних сроках неосложненного заболевания, что может иметь негативные последствия в виде нежелательных побочных явлений, формирования дальнейшей устойчивости к препаратам. Ряд средств, такие как Акваназаль, имеют некоторые преимущества благодаря наличию в составе ионов серебра, оказывающих доказанный противомикробный эффект с целью не только непосредственного лечения, но и формирования дополнительного защитного барьера для слизистой, позволяющих избежать назначения большого количества лекарств, что особенно актуально в детской практике.



Поступила / Received 03.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.05.2023

Принята в печать / Accepted 05.06.2023

Список литературы / References

- Карнеева О.В. Современные возможности профилактики респираторно-вирусных инфекций и осложнений респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2013;(1):27–30. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/35c/35c4cce515032315323c1f524daf417a.pdf>.
Karneeva O.V. Current opportunities for the prevention of respiratory viral infections and respiratory disease complications in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2013;(1):27–30. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/35c/35c4cce515032315323c1f524daf417a.pdf>.
- Свиштушкин В.М., Морозова С.В., Артамонова П.С. Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum*. 2020;(11):37–42. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200489>.
Svistushkin V.M., Morozova S.V., Artamonova P.S. Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections with damage to the upper respiratory tract. *Consilium Medicum*. 2020;(11):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200489>.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В., Иванова В.А. Общие вопросы ведения больных детей и наблюдение за здоровым ребенком. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра. *Consilium Medicum. Приложение «Педиатрия»*. 2006;(1):19–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21073135>.
Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Lepiseva I.V., Ivanova V.A. General issues of managing sick children and monitoring healthy children. Acute respiratory viral infections in paediatric practice. *Consilium Medicum. Paediatrics Supplement*. 2006;(1):19–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21073135>.
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*. 2013;(1):52. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605>.

- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Vlasova N.P. Opportunities of treating patients with ARVI at present. *Lechaschi Vrach*. 2013;(1):52. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605>.
5. Кочетков П.А., Мейтель И.Ю. Профилактика и лечение острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей и их бактериальных осложнений. *РМЖ. Оториноларингология*. 2016;(4):231–235. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Profilaktika_i_lechenie_ostroyh_virusnyh_infekciyverhnyh_dyhatelnyh_putey_i_ih_bakterialnyh_oslozhneniy. Kochetkov P.A., Meytel' I.Yu. Prevention and treatment of acute viral infections of the upper airways and their bacterial complications. *RMJ. Otorhinolaryngology*. 2016;(4):231–235. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Profilaktika_i_lechenie_ostroyh_virusnyh_infekciyverhnyh_dyhatelnyh_putey_i_ih_bakterialnyh_oslozhneniy.
 6. Алексеенко С.И. Взаимосвязь нарушений мукоцилиарного клиренса и морфологии слизистой оболочки носа у детей с различными формами риносинусита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. <https://doi.org/10.33848/folior23103825-2021-27-2-4-12>. Alekseenko S.I. Interrelation between sinonasal mucociliary dysfunction and mucosa pathology in children with different forms of rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/folior23103825-2021-27-2-4-12>.
 7. Корбахидзе А.Г., Меркулова Е.П. Клинические особенности хронического верхнечелюстного синусита различного генеза. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2022;28(1):37–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48735629>. Kobakhidze A.G., Merkulova E.P. Clinical features of chronic maxillary sinusitis of various origins. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2022;28(1):37–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48735629>.
 8. Карпищенко С.А., Арустамян И.Г., Станчева О.А., Волочков Е.А. Постназальный синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2022;28(3):67–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50209901>. Karpishchenko S.A., Arustamyan I.G., Stancheva O.A., Volchokov E.A. Postnasal drip syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2022;28(3):67–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50209901>.
 9. Карпищенко С.А., Роднева Ю.А. Роль защиты слизистой носоглотки для профилактики ОРВИ и гриппа у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):257–263. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-257-263>. Karpishchenko S.A., Rodneva Yu.A. The importance of the nasopharyngeal mucosa protection for prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):257–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-257-263>.
 10. Карпищенко С.А., Долгов О.И., Быкова Т.А., Роднева Ю.А., Боровкова А.С., Овечкина В.Н. и др. Проблема риносинусита у пациентов с синдромом Гурлер при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Вестник оториноларингологии*. 2019;(5):48–54. <https://doi.org/10.17116/otorino20198405148>. Karpishchenko S.A., Dolgov O.I., Bykova T.A., Rodneva Yu.A., Borovkova A.S., Ovechkina V.N. et al. Rhinosinusitis in Hurler syndrome patients requiring hematopoietic stem cells transplantation. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;(5):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198405148>.
 11. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б. Основные принципы иммунокорректирующей терапии в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(4):38–44. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/4>. Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Katinas E.B. Basic principles of immunocorrective therapy in otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(4):38–44. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/4>.
 12. 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(S29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
 13. Гизингер О.А., Гарашченко Т.И. Применение ирригационных солевых растворов различной концентрации с комплексом макроэлементов и ионов серебра при заболеваниях носа и околоносовых пазух. *Терапия*. 2022;(8):168–175. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.8.168-175>. Gizinger O.A., Garashchenko T.I. Use of irrigation salt solutions of different concentrations with a complex of macroelements and silver ions in diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Therapy*. 2022;(8):168–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.8.168-175>.
 14. Гарашченко Т.И. Сезонная ирригационная терапия как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР-органов. *Российская ринология*. 2008;(5):195–199. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sezonnaya-irrigatsionnaya-terapiya-kak-metod-profilaktiki-respiratornyh-zabolevaniy-v-usloviyah-megapolisa-u-detey-shkolnogo-vozrasta-s?ysclid=lik6hr9gq618201908>.
 15. Гизингер О.А. Использование гипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей *Ascofillum nodosum* в терапии острого риносинусита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;(2):133–140. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-133-140>. Gizinger O.A. Hypertonic seawater solution with brown algae extract *Ascofillum nodosum* in the treatment of acute rhinosinusitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;(2):133–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-133-140>.
 16. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Гарашченко Т.И. Дифференцированный подход к использованию ирригационно-элиминационной терапии. *Медицинский совет*. 2015;(3):24–27. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/131>. Tarasova G.D., Mirzabekyan E.V., Garashchenko T.I. Differentiated approach to irrigation and elimination therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(3):24–27. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/131>.
 17. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Шумилова Н.А., Георгиева Л.В., Никитин К.А. Особенности течения синусита у беременных. *Вестник оториноларингологии*. 2019;(3):37–40. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403137>. Karpishchenko S.A., Riabova M.A., Shumilova N.A., Georgieva L.V., Nikitin K.A. Features of the sinusitis course in pregnant women. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;(3):37–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403137>.
 18. Свистушкин В.М., Мокоян Ж.Т. Роль назальной ирригации в лечении и профилактике ОРВИ в период пандемии COVID-19 и не только. *Медицинский совет*. 2021;(6):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-58-64>. Svistushkin V.M., Mokoyan Z.T. Preventive and therapeutic role of nasal irrigation in management of acute respiratory disease during COVID-pandemic and beyond. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-58-64>.
 19. Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015;(3):85–91. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/preparaty-serebra-v-mestnom-lechenii-infitsirovannyh-ran>. Privolnev V.V., Zabrosae V.S., Danilenkov N.V. Silver in topical treatment of infected wounds. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2015;(3):85–91. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/preparaty-serebra-v-mestnom-lechenii-infitsirovannyh-ran>.
 20. Карпищенко С.А., Шумилова Н.А. Перспективы применения препаратов на основе серебра при ринитах. *РМЖ*. 2018;(10):92–96. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah/. Karpishchenko S.A., Shumilova N.A. Prospects for the use of silver-based drugs for rhinitis. *RMJ*. 2018;(10):92–96. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah/.
 21. Соболев В.П., Свистушкин В.М., Лейзерман М.Г., Магомедов Х.Р., Биданова Д.Б., Будагова Г.Н. Эффективность применения препарата протеина серебра в терапии острого назофарингита. *Медицинский совет*. 2020;(16):43–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-43-49>. Sobolev V.P., Svistushkin V.M., Leyzerman M.G., Magomedov K.R., Bidanova D.B., Budagova G.N. The efficacy of silver proteinate in the treatment of acute nasopharyngitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-43-49>.
 22. Kim J.S., Kuk E., Yu K.N., Kim J.H., Park S.J., Lee H.J. et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine*. 2007;3(1):95–101. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2006.12.001>.
 23. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Препараты серебра в лечении воспалительных заболеваний носа. *Медицинский совет*. 2015;(15):20–23. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/377>. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Silver-based drugs in the treatment of inflammatory diseases of the nose. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(15):20–23. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/377>.
 24. Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р. Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(1):75–80. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-1-75-80>. Samtsov A.V., Telichko I.N., Statsenko A.V., Khairutdinov V.R. Application of external drugs comprising silver compounds for the treatment of pyodermic patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;(1):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-1-75-80>.
 25. Винник Ю.С., Серова Е.Б., Куконов В.А., Максимов М.Л. Возможности применения сульфата серебра в хирургии. *РМЖ*. 2017;(8):529–532.

- Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Vozmoghnosti_primeneniya_sulyfatiazola_serebra_v_hirurgii/.
- Vinnik Yu. S., Serova E.V., Kukonkov V.A., Maksimov M.L. Possibilities of using sulfathiazole silver in surgery. *RMJ*. 2017;(8):529–532. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Vozmoghnosti_primeneniya_sulyfatiazola_serebra_v_hirurgii/.
26. Еремеева К.В., Петрова Е.И., Свистушкин В.М. Протеинат серебра в ЛОР-практике: новое - это хорошо забытое старое? *РМЖ*. 2015;(23):1381–1383. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe. Eremeeva K.V., Petrova E.I., Svistushkin V.M. Silver proteinate in ENT practice: new is well-forgotten old? *RMJ*. 2015;(23):1381–1383. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe.
27. Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Платонова А.Н. Микробная экзема: современные возможности топической терапии с использованием сульфата азота серебра. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(1):111–121. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-1-111-121>. Bakulev A.L., Kravchenya S.S., Platonova A.N. Microbial eczema: up-to-date topical treatment with silver sulfathiazole. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;(1):111–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-1-111-121>.
28. Карпищенко С.А., Роднева Ю.А., Екушов К.А. Повышение клинической эффективности лечения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей при применении препаратов на основе серебра. *Медицинский совет*. 2022;(19):42–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-42-52>. Karpishchenko S.A., Rodneva I.A., Ekushov K.A. Improving the clinical effectiveness of the treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children with the use of silver-based medicines. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(19):42–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-42-52>.

Информация об авторах:

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

Роднева Юлия Андреевна, врач-оториноларинголог клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; Rodneva.ent@gmail.com

Information about the authors:

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

Yulia A. Rodneva, Otorhinolaryngologist, Clinic "Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva", Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia; Rodneva.ent@gmail.com

Вопросы системной и топической антибактериальной терапии острого риносинусита у ребенка

Д.А. Тулупов^{1,2✉}, tulupov-rmapo@yandex.ru, Е.П. Карпова¹, О.Г. Наумов^{1,2}, Б.И. Керчев¹, В.А. Грабовская², А.С. Караева¹

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

² Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Резюме

В данной статье рассмотрен вопрос применения антибактериальной терапии в лечении острого риносинусита у детей. Перечислены основные проблемы, обуславливающие необходимость максимальной рационализации использования системных антибиотиков в лечении респираторной патологии. Отмечены показания к системной и топической антибактериальной терапии при остром риносинусите у детей, указанные в российских клинических рекомендациях. Отдельно рассмотрены возможности использования комбинированного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина при лечении острого риносинусита у детей. В качестве примера приведена модель клинической ситуации амбулаторного лечения пациента 12 лет с жалобами на насморк в течение последних 2–3 нед. после острой респираторной вирусной инфекции: умеренная заложенность носа (больше по утрам, слизисто-гнойные выделения из носа), при которой было целесообразно применение ингаляционной терапии. Сделаны выводы, что ингаляционная терапия комбинированным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина в лечении острого риносинусита – это обоснованный выбор в случае сомнений врача в необходимости назначения системной антибактериальной терапии. С учетом высокой частоты подобных ситуаций в практике педиатра и детского оториноларинголога решение в пользу топической антибактериальной терапии несет существенно меньше издержек по сравнению с решением о назначении системной антибактериальной терапии. Но обязательным элементом лечебной тактики острого риносинусита с применением топических антибактериальных препаратов должен быть контроль за динамикой состояния пациента в течение 3–4 дней терапии. При отсутствии положительных изменений врач обязан пересмотреть тактику лечения и принять решение о необходимости системной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: дети, риносинусит, ингаляционная терапия, тиамфеникол, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Наумов О.Г., Керчев Б.И., Грабовская В.А., Караева А.С. Вопросы системной и топической антибактериальной терапии острого риносинусита у ребенка. *Медицинский совет.* 2023;17(12):14–20. <https://doi.org/10.21518/ms2023-145>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Замбон Фарма». Это никак не повлияло на результаты исследования, выводы и мнение авторов.

Issues of systemic and topical antibiotic therapy of acute rhinosinusitis in a child

Denis A. Tulupov^{1,2✉}, tulupov-rmapo@yandex.ru, Elena P. Karpova¹, Oleg G. Naumov^{1,2}, Boris I. Kerchev¹, Vera A. Grabovskaya², Angelina S. Karaeva¹

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

² Filatov Children's City Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia

Abstract

This article discusses the use of antibacterial therapy in the treatment of acute rhinosinusitis in children. The main problems causing the need for maximum rationalization of the use of systemic antibiotics in the treatment of respiratory pathology are listed. Indications for systemic and topical antibacterial therapy for acute rhinosinusitis in children indicated in Russian clinical guidelines were noted. The possibilities of using the combined drug thiamphenicol and N-acetylcysteine in the treatment of acute rhinosinusitis in children are considered separately. As an example, a model of the clinical situation at the outpatient stage of treatment, in which the use of inhalation therapy is advisable, is given. It is concluded that inhalation therapy with a combination drug of thiamphenicol and N-acetylcysteine in the treatment of acute rhinosinusitis is a reasonable choice in case the doctor doubts the need for systemic antibacterial therapy. Taking into account the high frequency of such situations in the practice of a pediatrician and a pediatric otorhinolaryngologist, the decision in favor of topical antibacterial therapy carries significantly less costs compared to the decision to prescribe systemic antibacterial therapy. But an obligatory element of the therapeutic tactics of acute rhinosinusitis with the use of topical antibacterial drugs should be monitoring the dynamics of the patient's condition during 3–4 days of therapy. In the absence of positive changes, the doctor is obliged to reconsider the need for systemic antibacterial therapy.

Keywords: children, acute rhinosinusitis, inhalation therapy, thiamphenicol, N-acetylcysteine

For citation: Tulupov D.A., Karpova E.P., Naumov O.G., Kerchev B.I., Grabovskaya V.A., Karaeva A.S. Issues of systemic and topical antibiotic therapy of acute rhinosinusitis in a child. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-145>.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of Zambon Pharma LLC. This did not affect the results of the study, the conclusions and the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

В лечении острых инфекционных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей вопрос антибактериальной терапии является одним из ключевых. При оценке критериев качества медицинской помощи пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями лор-органов, которые прописаны в существующих российских клинических рекомендациях, пункт об обязательности назначения системных антибактериальных препаратов при наличии соответствующих показаний присутствует в обязательном порядке [1–3]. Это связано с тем, что, в отличие от заболеваний, вызванных большинством видов респираторных вирусов, воспалительная патология верхнего отдела дыхательных путей, ассоциированная с бактериальной инфекцией, имеет значительно меньшую склонность к саморазрешению в короткие сроки при существенных рисках развития осложненного течения заболевания в случае отсутствия должной этиотропной терапии. При этом решение вопроса путем широкого применения антибактериальных препаратов на любой эпизод острого респираторного заболевания давно признан ошибочным, так как это не влияет на характер и продолжительность течения заболевания и не снижает риск развития бактериальной инфекции при существенном увеличении вероятности развития нежелательных явлений, связанных с антибактериальной терапией [3–7].

Никуда не делась, а за период пандемии новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) значительно ухудшилась ситуация с уровнем антибиотикорезистентности у основных респираторных бактериальных патогенов [8, 9]. В последние годы накоплен значительный объем материала, свидетельствующего о влиянии нерационального применения антибактериальных препаратов на естественную микробиоту человека. Это не только приводит к развитию проблем в краткосрочном промежутке времени, например, к антибиотик-ассоциированной диарее, но и повышает риск развития большого перечня заболеваний, которые ранее даже близко не связывали с инфекционной патологией [10–13]. Однако большой перечень проблем, которые могут быть связаны с антибактериальной терапией, – это не повод вовсе отказаться от использования антибиотиков. К сожалению, в лечении многих заболеваний респираторного тракта, ассоциированных с бактериальной инфекцией, реальной альтернативы системной антибактериальной терапии на сегодняшний день нет. Поэтому основным компромиссом для практикующего врача в данном вопросе является стремление к максимально возможной рационализации использования системной антибактериальной терапии в своей практике: антибиотики должны назначаться строго по показаниям [1, 3–6, 14].

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В повседневной практике педиатра, врача общей практики и оториноларинголога часто встречаются пограничные ситуации, когда сложно однозначно констатировать наличие показаний к системной антибактериальной терапии, прописанные в национальных клинических рекомендациях, у конкретного пациента. Например, на основании каких объективных критериев мы можем разделить легкое течение острого риносинусита у ребенка без сопутствующей патологии, при котором системная антибактериальная терапия не показана, и среднетяжелое течение, при котором в отсутствие положительной динамики в течение 3–5 дней рекомендуется назначение системной антибактериальной терапии? Учитывая все согласительные документы, оценка тяжести острого риносинусита проводится исходя из влияния симптомов заболевания на качество жизни пациента по трехсложной градации (не мешают, умеренно мешают, сильно мешают) или на основании 10-балльной визуально-аналоговой шкалы [1, 7]. Таким образом, все упирается в субъективную оценку пациентом (если он сознательного возраста) или представителем пациента (для детей дошкольного возраста) степени нарушения самочувствия.

К сожалению, возможности инструментальной диагностики, например, компьютерной томографии, не позволяют выявить патогномичные симптомы для бактериально-ассоциированной инфекции у пациентов с неосложненным течением острого риносинусита и острого среднего отита. Оценка провоспалительных маркеров лабораторных исследований для таких заболеваний, как острый риносинусит и острый средний отит, обладает значительно меньшей чувствительностью по сравнению с использованием данных методов в диагностике инфекций нижнего отдела дыхательных путей [1, 2, 7]. Теоретически наиболее обоснованным выходом из данной ситуации является динамическое наблюдение пациента в течение 3 дней с последующей повторной оценкой его состояния на предмет наличия показаний к системной антибактериальной терапии. Но в реальной повседневной практике врач нередко встречает ряд обстоятельств, не позволяющих ему ограничиться лишь выжидательно-наблюдательной тактикой: боязнь пациента развития осложнений, высокая нагрузка на врачей амбулаторно-поликлинического звена, снижающая возможность пациента записаться на повторный прием к врачу в указанные сроки. Нередко врачи сталкиваются с ситуацией, когда пациент (представители пациента) изначально имеет настрой на применение антибиотиков, исходя из положительного опыта подобного лечения в прошлом либо ложного представления

о данной группе препаратов как средстве для решения всех проблем. Вероятным компромиссом в ситуации «назначить системный антибиотик на всякий случай» и «не назначать антибиотики, но вдруг что-то случится» при остром риносинусите у детей может являться топическая антибактериальная терапия [1, 15–18].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТОПИЧЕСКИЕ АНТИБИОТИКИ

В российских клинических рекомендациях, изданных экспертами Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, рассматривается возможность использования антибактериальных препаратов местного действия в качестве монотерапии или в комбинации с противовоспалительными препаратами и отхаркивающими муколитическими препаратами в лечении пациентов с легким течением острого риносинусита, имеющих отдельные косвенные признаки бактериального воспаления, в частности, выделения из носа гнойного характера. Клинический эффект применения топических антибактериальных препаратов должен оцениваться врачом через 3–4 дня от начала терапии, при отсутствии положительного эффекта рассматривается вопрос о необходимости использования антибактериальных препаратов системного действия [1].

Особый интерес вызывает комбинированный препарат тиамфеникола и N-ацетилцистеина. Данный препарат, как и остальные лекарственные средства для местного применения в полости носа, имеет низкий риск развития нежелательных явлений и возможность применения у детей раннего возраста. Важно, что пневмококк, являющийся одним из основных возбудителей бактериального риносинусита, в России сохраняет хорошую чувствительность к амфениколам (в частности, тиамфениколу). Также амфениколы имеют высокую активность в отношении гемофильной палочки [19, 20]. Есть данные и о прямом антибактериальном действии N-ацетилцистеина, что допускает вероятность синергического действия с тиамфениколом [21]. Использование данного комбинированного препарата в виде ингаляции через компрессорные ингаляторы позволяет оптимизировать проникновение действующего вещества в задние отделы полости носа и носоглотку, а использование пульсирующих режимов работы (поддерживается только некоторыми моделями ингаляторов) обеспечивает проникновение действующего вещества в околоносовые пазухи [22–24].

Клиническая эффективность и безопасность ингаляционной терапии острого риносинусита у детей и взрослых комбинированным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина были подтверждены в ряде зарубежных и отечественных сравнительных рандомизированных исследований [22–24]. Комбинированный препарат тиамфеникола и N-ацетилцистеина является одним из немногих лекарственных средств, которое согласно инструкции можно вводить в околоносовые пазухи при проведении различных оториноларингологических манипуляций (пункций, использовании синус-катетеров), что может рассцениваться как разновидность местного

лечения. Также необходимо отметить, что комбинированный препарат тиамфеникола и N-ацетилцистеина рассматривается как препарат выбора для стационарных пациентов с острым бактериальным риносинуситом, у которых в анамнезе есть данные о непереносимости бета-лактамов антибиотиков, где он используется в качестве средства системной антибактериальной терапии методом внутримышечного введения [1].

Для демонстрации модели пациента, которому с целью терапии острого риносинусита в амбулаторной практике целесообразно применение комбинированного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина, рассмотрим клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На консультативный прием оториноларинголога пришла мама с мальчиком 12 лет с жалобами на насморк у ребенка в течение последних 2–3 нед.: умеренная заложенность носа (больше по утрам, слизисто-гнойные выделения из носа).

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок заболел остро около 3 нед. назад: со слов матери ребенка, в семье «все переболели каким-то вирусом»: подъем температуры до 38,5–39,0 °C в течение 2–3 дней, насморк, боль в горле, кашель. К 4–5-му дню от начала заболевания у ребенка уже не отмечали повышение температуры тела, боль в горле прошла, но сохранялась выраженная заложенность носа (отделяемого практически не было), небольшое покашливание по утрам. Со второго дня от начала заболевания ребенок наблюдался педиатром в динамике с диагнозом «ОРВИ (острая респираторная вирусная инфекция), острый назофарингит», находился на домашнем режиме, получал симптоматическое лечение: назальный спрей ксилометазолина (при выраженной заложенности носа), в горло спрей бензидамина до 5 раз в день, при подъеме температуры выше 38,5 °C ибупрофен внутрь по 200 мг (однократно).

На основании данных аускультации легких врач исключил острую инфекционную патологию нижнего отдела дыхательных путей при первичном и контрольных осмотрах. На 6-й день от начала заболевания ребенок был выписан как реконвалесцент ОРВИ и вернулся к очной форме обучения в школе. Однако, со слов матери, у ребенка, еще сохранялась заложенность носа. Через 3–4 дня посещения школы ребенок снова пожаловался на усиление заложенности и выделений из носа, общее недомогание. Обратились в поликлинику за консультацией врача-педиатра. Ребенка принимал дежурный врач. При осмотре жалобы те же, температура тела 37,1 °C. Рекомендовано проведение клинического анализа крови (по результатам не выявлено отклонений от референтных значений). Поставлен диагноз «ОРВИ, острый ринит». Пациенту снова рекомендован домашний режим. В качестве лечения назначено: назальный спрей фенилэфрина и диметиндена малеата 3 раза в день курсом на 5–7 дней; ежедневно 2–3 раза в день промывать нос раствором бензилдиметил-миристоиламино-пропи-

ламмония; внутрь аскорбиновая кислота по 200 мг 1 раз в день курсом до 10 дней. На фоне проводимого лечения никакого эффекта отмечено не было, в связи с чем при контрольном осмотре было рекомендовано проведение рентгенограммы околоносовых пазух, по результатам которой выявлены рентгенологические признаки двустороннего верхнечелюстного и левостороннего фронтального синусита (рис. 1). Ребенок был направлен на консультацию оториноларинголога для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Некоторые данные анамнеза жизни (со слов матери ребенка): ребенок организован, вакцинирован по национальному календарю; аллергических реакций и каких-либо форм лекарственной непереносимости ранее не отмечали; наличие аллергических и каких-либо системных заболеваний у ближайших родственников отрицается; на диспансерном учете у врачей-специалистов не состоит; серьезных травм не было. В анамнезе аденомотомия под общим обезболиванием около 5 лет назад, показанием к операции было наличие сильного храпа у ребенка, после оперативного вмешательства жалобы прошли. Из перенесенных респираторных заболеваний за последний год – только несколько эпизодов ОРВИ, протекавшей по типу острого назофарингита, один эпизод ларинготрахеита; системные антибактериальные препараты за последние годы не получал, последнее применение местных назальных антибиотиков более 1 года назад (назальный спрей фрамицетина). Согласно официальным данным, новой коронавирусной инфекцией не болел, но отец и мать ребенка перенесли COVID-19 около 6–7 мес. назад.

При осмотре состояние ребенка удовлетворительное, стабильное. Температура тела 36,9 °С. Жалобы на умеренную заложенность носа, вязкие слизисто-гнойные выделения из носа (больше в утреннее время). При риноскопии визуализируется умеренный отек слизистой полости носа, скопление вязкого секрета в просвете общего

среднего и нижнего носового хода больше в задних отделах полости носа. Перегородка носа по средней линии, носовые раковины без особенностей (рис. 2).

Пальпация и перкуссия проекции околоносовых пазух безболезненны. При фарингоскопии отмечается незначительное стекание секрета по задней стенке глотки, в остальном без особенностей. По данным отоскопии и акустической импедансометрии патологических изменений не выявлено. Голос не изменен, признаков одышки на момент осмотра нет.

Выбор лечебной тактики в отношении пациента проводили согласно действующим клиническим рекомендациям и междисциплинарному алгоритму по ведению детей с острой назальной обструкцией от 2021 г. [1, 25]. С учетом данных клинического осмотра был сделан вывод, что у пациента отсутствуют показания для госпитализации в стационар по каналу неотложной медицинской помощи. Далее была проведена оценка показаний к системной антибактериальной терапии согласно критериям, изложенным в российских клинических рекомендациях по ведению острого риносинусита [1]:

- наличие симптомов орбитальных и внутричерепных осложнений острого риносинусита;
- наличие 3 и более признаков 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;
 - подъем температуры тела до 38,0 °С и выше;
 - вторая волна заболевания (усиление выраженности симптомов острого риносинусита после временного улучшения);
 - лейкоцитоз в клиническом анализе крови (более $15 \times 10^9/\text{л}$);

● **Рисунок 1.** Рентгенограмма околоносовых пазух пациента 12 лет

● **Figure 1.** Paranasal sinuses X-ray of a 12-year-old patient



● **Рисунок 2.** Риноскопия при первичном осмотре пациента 12 лет

● **Figure 2.** Rhinoscopy at presentation of a 12-year-old patient



■ наличие в качестве сопутствующей патологии клинически подтвержденного иммунодефицита, генетических заболеваний, обуславливающих несостоятельность работы системы мукоцилиарного транспорта (муковисцидоз, первичная цилиарная дисфункция/недостаточность), и некомпенсированного сахарного диабета I типа;

■ наличие анамнестических данных о рецидивирующем течении заболевания (4 и более диагностированных эпизода острого риносинусита за последний год);

■ сохранение или усугубление симптоматики на фоне адекватной симптоматической и патогенетической терапии в течение 3–7 дней.

Именно в отношении последнего пункта принятых показаний к системной антибактериальной терапии при остром риносинусите достаточно часто возникают сложности в анализе результатов, имеющихся у конкретного пациента. В нашем случае пациент получал симптоматическое лечение по поводу двух следующих друг за другом эпизодов острого назофарингита предположительно вирусной этиологии. Назначения делали разные врачи с акцентом на лечение отдельно взятого эпизода простуды. В первом случае назначения строго соответствовали тезисам национальных клинических рекомендаций по лечению ОРВИ у детей, во втором случае – нет [6]. Но можно ли утверждать, что ребенок в течение почти 3 нед. получал лечение, которое спровоцировало развитие поствирусного или бактериального острого риносинусита? Разве является адекватное симптоматическое лечение ОРВИ, а по сути острого вирусного риносинусита гарантией неперехода процесса в форму поствирусного и бактериального воспаления? На данные вопросы пока нет однозначного ответа. Также необходимо отметить, что представитель пациента выражала сильную озабоченность по поводу наличия у ребенка слизисто-гнойных выделений из носа и сама задала вопрос о необходимости системной антибактериальной терапии. С учетом описанных выше обстоятельств в качестве лечения ребенку было рекомендовано:

- 1) продолжение соблюдения домашнего режима с целью минимизации рисков очередного эпизода вирусной суперинфекции;
- 2) орошение полости носа изотоническим раствором стерильной морской воды в виде назального спрея с последующим туалетом полости носа в качестве способа оптимизации туалета полости носа для более гарантированного эффекта от последующего использования местных препаратов;
- 3) ингаляции раствора комплексного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина (Флуимуцил®-антибиотик ИТ) с помощью компрессорного ингалятора по 250 мг (1/2 содержимого флакона) утром и днем в течение 6 дней;
- 4) через 30–40 мин после ингаляции использование назального спрея мометазона фуората по 200 мкг 2 раза в сутки (суточная доза 400 мкг) курсом на 14 дней с целью достижения противовоспалительного эффекта;
- 5) контрольный осмотр для оценки эффективности проводимого лечения через 3–4 дня.

Неизвестно, в какой степени ингаляционное применение тиамфеникола или каких-либо других зарегистри-

рованных форм топических растворов антибиотиков для назального применения обеспечивает эрадикацию бактериальных патогенов, особенно со слизистой околоносовых пазух. Однозначно, что препарат воздействует на планктонные формы патогенных и условно-патогенных бактерий, расположенных на поверхности слизистой оболочки полости носа и носоглотки, тем самым уменьшая антигенную нагрузку на иммунную систему, что в совокупности с муколитическим и противовоспалительным действием N-ацетилцистеина, скорее всего, и обуславливает клиническую эффективность препарата, доказанную в ряде сравнительных рандомизированных исследований [22–24]. Но с точки зрения повседневной клинической практики не менее важно понимание поведения родителей пациента, акцентированных на наличии у ребенка признаков гнойной инфекции, факта использования в схеме лечения препарата с антимикробным действием, что успокаивает родителей ребенка и повышает выполняемость врачебных назначений и снижает вероятность самостоятельного назначения антимикробных препаратов ребенку.

При контрольном осмотре пациента на 4-й день лечения, со слов представителя ребенка, отмечали улучшение носового дыхания. Выделения из носа увеличились, но изменился характер отделяемого, которое стало прозрачным и водянистым, что в первую очередь обусловлено эффектом от ингаляций раствора комплексного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина. Было рекомендовано продолжить начатое лечение с проведением контрольного осмотра через 5–7 дней.

При контрольном осмотре на 10-й день от начала лечения жалоб со стороны пациента и его родителей нет. По факту завершения ингаляционной терапии комплексным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина выделения из носа прекратились в течение двух дней, носовое дыхание полностью восстановилось. При оториноларингологическом осмотре не было выявлено каких-либо патологических симптомов (рис. 3). Было констатировано выздоровление пациента от острого риносинусита. Наблюдение прекращено.

● **Рисунок 3.** Риноскопия на 10-й день после начала лечения

● **Figure 3.** Rhinoscopy on Day 10 after starting treatment



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного, необходимо отметить, что ингаляционная терапия комбинированным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина в лечении острого риносинусита – это обоснованный выбор в случае сомнений врача в необходимости системной антибактериальной терапии. С учетом высокой частоты подобных ситуаций в практике детского педиатра и оториноларинголога решение в пользу топической антибактериальной терапии несет существенно меньше издержек по сравнению с решением о назначении системной антибактериальной терапии, руководствуясь принципом «на всякий случай». Но обязательным элементом лечебной тактики острого риносинусита с применением топических антибактериальных препаратов должен быть контроль за динамикой состояния пациента в течение 3–4 дней терапии. При отсутствии положительных изменений врач

обязан пересмотреть вопрос о необходимости системной антибактериальной терапии.

Использование только топических антибактериальных препаратов в лечении острого риносинусита, несмотря на все свои преимущества, не является равноценной заменой системной антибактериальной терапии в лечении тяжелых и особенно осложненных форм заболевания. Практикующему врачу следует руководствоваться показаниями к системной и топической антибактериальной терапии, принятыми в российских согласительных документах. При наличии показаний к системной антибактериальной терапии местная антибактериальная терапия является лишь вспомогательным методом лечения, действие которого направлено на усиление эффекта системных антибиотиков.



Поступила / Received 03.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2023

Принята в печать / Accepted 19.04.2023

Список литературы / References

- 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/schema/313_2.
- Карнеева О.В., Гуров А.В., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И. et al. *Acute sinusitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 51 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2.
- Карнеева О.В., Гуров А.В., Поляков Д.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гагуа А.К., Трухин Д.В. *Отит средний острый: клинические рекомендации*. М.; 2021. 47 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/314_2.
- Карнеева О.В., Гуров А.В., Поляков Д.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гагуа А.К., Трухин Д.В. *Otitis media acute: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 47 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/314_2.
- Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В., Абеуова Б.А., Абидов А.М. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(1):17–25. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatric-consilium-medicum/ped2017/ped2017_1/strategiya-i-taktika-ratsionalnogo-primeneniya-antimikrobnkh-sredstv-v-ambulatornoy-praktike-evrazijskie/.
- Yakovlev S.V., Rafalsky V.V., Sidorenko S.V., Spichak T.V., Abeuova B.A., Abidov A.M. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(1):17–25. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatric-consilium-medicum/ped2017/ped2017_1/strategiya-i-taktika-ratsionalnogo-primeneniya-antimikrobnkh-sredstv-v-ambulatornoy-praktike-evrazijskie/.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Жаркова Л.П., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):20–27. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/praktika-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsij-u-detej-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-uchrezhdeniyah-rf-rezultaty-mnogotsentrovogo-farmakoepidemiologicheskogo-issledovaniya/>.
- Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatochenko V.K., Zharkova L.P., Dudnikova E.V., Sakulina I.B. et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):20–27. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/praktika-lecheniya-ostryh-respiratornyh-infektsij-u-detej-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-uchrezhdeniyah-rf-rezultaty-mnogotsentrovogo-farmakoepidemiologicheskogo-issledovaniya/>.
- Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Антибактериальная терапия острых инфекций верхнего отдела дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2018;(11):58–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-58-62>.
- Tulupov D.A., Karpova E.P. Acute upper respiratory tract infections in children: antibiotic therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(11):58–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-58-62>.
- 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.; 2020. 44 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. *Acute respiratory viral infection (ARVI): clinical guidelines*. Moscow; 2020. 44 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
- 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>.
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):520–531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>.
- Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220–225. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>.
- Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):220–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>.
- Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
- Nogacka A.M., Salazar N., Arbolea S., Suárez M., Fernández N., Solís G. et al. Early microbiota, antibiotics and health. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(1):83–91. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2670-2>.
- Shabbir U., Arshad M.S., Sameen A., Oh D.H. Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies. *Nutrients*. 2021;13(2):690. <https://doi.org/10.3390/nu13020690>.
- Lu Y., Yuan X., Wang M., He Z., Li H., Wang J., Li Q. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):47. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01273-9>.
- Андреева И.В., Стецюк О.У., Егорова О.А. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):105–111. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111>.
- Andreeva I.V., Stetsyuk O.U., Egorova O.A. Respiratory tract infections in pediatrics: difficult answers to simple questions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111>.
- Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Талалайко Ю.В., Киселева О.А. Возможности ингаляционного применения комбинированных препаратов в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2014;(3):28–31. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/523>.
- Kunelskaya N.L., Turovskiy A.B., Izotova G.N., Talalayko Yu.V., Kiseleva O.A. Options for the use of combination inhalers in the treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(3):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/523>.
- Анготоева И.Б., Пшенников Д.С. Ингаляционная терапия нетяжелых форм острого бактериального риносинусита. *Медицинский совет*. 2018;(6):84–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-84-88>.
- Angotoeva I.B., Pshennikov D.S. The inhalation therapy of moderate forms of acute bacterial rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(6):84–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-84-88>.

17. Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Возможности комбинированных назальных препаратов в лечении острой риноллогической патологии у детей. *Медицинский совет*. 2021;(1):67–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-67-70>.
18. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Алгоритм ведения детей с острыми риноллогическими симптомами. *Медицинский совет*. 2021;(11):43–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-43-51>.
19. Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. *In vitro* активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):92–99. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.92-99>.
20. Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. *In vitro* activity of thiamphenicol against *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* clinical isolates. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(1):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.92-99>.
21. Авдеев С.Н., Гарашенко Т.И., Геппе Н.А., Дронов И.А., Зайцев А.А., Иванчик Н.В. и др. Резолюция совета экспертов по вопросу использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в лечении внебольничных респираторных инфекций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):195–196. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.195-196>.
22. Avdeev S.N., Garashchenko T.I., Geppe N.A., Dronov I.A., Zaitsev A.A., Ivanchik N.V. et al. Official statements of the board of experts on the use of topical thiamphenicol in patients with communityacquired respiratory infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):195–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.195-196>.
23. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(8):4117–4129. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.04.016>.
24. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):607–617. <https://doi.org/10.1177/039463200702000319>.
25. Геппе Н.А., Малявина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей. *Доктор.Ру*. 2010;52(1):7–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14981930>.
26. Geppe N.A., Malyavina U.S., Dronov I.A., Titova E.L. Childhood rhinosinusitis: the latest treatment technology. *Doctor.Ru*. 2010;52(1):7–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14981930>.
27. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О возможностях небулайзерной терапии в лечении острых риносинуситов у детей. *Российская оториноларингология*. 2013;(4):160–163. Режим доступа: http://entru.org/files/preview/2013/04/j_rus_LOR_4_2013.pdf.
28. Karpova E.P., Tulupov D.A. On the possibilities of nebulizer therapy in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(4):160–163. (In Russ.) Available at: http://entru.org/files/preview/2013/04/j_rus_LOR_4_2013.pdf.
29. Геппе Н.А., Карнеева О.В., Абдулкеримов Х.Т., Архипов В.В., Вавилова В.П., Гарашенко Т.И. и др. Консенсус по затрудненному дыханию у детей. Назальная обструкция мультидисциплинарная проблема. Резолюция совета экспертов. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):149–160. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-149-160>.
30. Geppe N.A., Karneeva O.V., Abdulkirimov Kh.T., Arkhipov V.V., Vavilova V.P., Garashchenko T.I. et al. Consensus on nasal obstruction in children. Nasal obstruction – a multidisciplinary problem. Resolution of the Expert Council. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(6):149–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-149-160>.

Информация об авторах:

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-оториноларинголог, Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>; tulupov-rmapo@yandex.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>; edocto@mail.ru

Наумов Олег Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-оториноларинголог, Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; <https://orcid.org/0000-0002-8243-8385>; olegnaumov.68@mail.ru

Керчев Борис Иванович, к.м.н., ассистент кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0005-3368-1441>; bkerchev@yandex.ru

Грабовская Вера Александровна, врач-оториноларинголог, заведующая отделением оториноларингологии, Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; <https://orcid.org/0000-0002-8239-9734>; vera.grabovskaya.61@mail.ru

Караева Ангелина Сергеевна, ординатор кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0007-7017-3619>; lina.karaeva123@mail.ru

Information about the authors:

Denis A. Tulupov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Otorhinolaryngologist, Filatov Children's City Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>; tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>; edocto@mail.ru

Oleg G. Naumov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Otorhinolaryngologist, Filatov Children's City Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8243-8385>; olegnaumov.68@mail.ru

Boris I. Kerchev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3368-1441>; bkerchev@yandex.ru

Vera A. Grabovskaya, Otorhinolaryngologist, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Filatov Children's City Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8239-9734>; vera.grabovskaya.61@mail.ru

Angelina S. Karaeva, Resident of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-7017-3619>; lina.karaeva123@mail.ru

Случай диагностики генерализованного туберкулеза у ребенка с положительным результатом внутрикожной пробы

Ю.А. Яровая¹, Julia_Jarovaya@mail.ru, М.Э. Лозовская¹, А.В. Мосина², Е.Б. Васильева¹, Л.В. Клочкова¹, Г.А. Степанов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Детская инфекционная больница №3; 199026, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., д. 77/17

Резюме

В настоящее время в структуре туберкулеза у детей редко встречаются генерализованные формы. Важным фактором риска развития генерализованных поражений является длительный контакт с больным туберкулезом. Диагностику специфической этиологии часто затрудняет отсутствие патогномоничных симптомов. Большую роль в диагностике туберкулезной инфекции у детей играет иммунодиагностика, микробиологические и молекулярно-генетические исследования. Целью данной работы был анализ случая развития и диагностики генерализованного туберкулеза у ребенка младшего школьного возраста (7 лет 11 мес.) с поражением легких, гортани, среднего уха. Методы обследования включали иммунологические внутрикожные тесты (пробу Манту, пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)), тест *in vitro* (QuantiFERON-TB), мультиспиральную компьютерную томографию, фибробронхоскопический и лабораторные методы исследования. Манифестация заболевания происходила постепенно с возникновения гипохромной анемии с дальнейшим нарастанием симптомов интоксикации. По результатам комплексного обследования выявлен диссеминированный процесс легких, поражение гортани и среднего уха. Семейный туберкулезный контакт установлен при диагностике заболевания ребенка. При обследовании результат оценки пробы Манту показал повышение чувствительности к туберкулину. Гиперергический результат пробы с АТР свидетельствовал об активности микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме. При этом нерегулярное проведение иммунодиагностики с применением пробы Манту, монотонность пробы не позволили обеспечить своевременные мероприятия в отношении углубленного обследования ребенка на туберкулез. Специфическую этиологию заболевания достоверно подтвердили культуральные и молекулярно-генетические исследования. Ребенку установлен диагноз «генерализованный туберкулез; диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (+) с лекарственной устойчивостью к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте; туберкулез гортани и голосового аппарата, ПЦР (+) с лекарственной устойчивостью к изониазиду; туберкулезный правосторонний средний отит, МБТ (+) с лекарственной устойчивостью к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте». Представленный клинический случай свидетельствует о необходимости своевременного выявления туберкулезных контактов, регулярного проведения иммунодиагностики, соблюдения фтизиатрической настороженности врачей всех специальностей по отношению к детям с длительно сохраняющимися симптомами различных заболеваний. Установить туберкулезную этиологию поражения позволяет комплексное обследование с применением внутрикожной пробы с АТР (Диаскинтест), микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Ключевые слова: внутрикожная иммунологическая диагностика, проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, туберкулезные контакты, фтизиатрическая настороженность, Диаскинтест

Для цитирования: Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Мосина А.В., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Степанов Г.А.

Случай диагностики генерализованного туберкулеза у ребенка с положительным результатом внутрикожной пробы. *Медицинский совет*. 2023;17(12):22–30. <https://doi.org/10.21518/ms2023-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of diagnosis of generalized tuberculosis in a child with a positive result of an intradermal test

Julia A. Yarovaya¹, Julia_Jarovaya@mail.ru, Marina E. Lozovskaya¹, Anna V. Mosina², Elena B. Vasilyeva¹, Liudmila V. Klochkova¹, Gennady A. Stepanov¹

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

² Children's Infectious Diseases Hospital No. 3; 77/17, Bolshoi V.O. Ave., St Petersburg, 199026, Russia

Abstract

At present day, generalized forms are rarely found in the structure of tuberculosis in children. A significant risk factor for the development of generalized lesions is prolonged contact with a tuberculosis patient. The diagnosis of a specific etiology is often complicated by the absence of pathognomonic symptoms. Immunodiagnostics, microbiological and molecular genetic

research play an important role in the diagnosis of tuberculosis infection in children. The purpose of this study was to analyze the case of the development and diagnosis of generalized tuberculosis in a child of primary school age (7 years and 11 months) with lesions of the lungs, larynx, middle ear. The examination methods included immunological intradermal tests (Mantoux test, RTA test), *in vitro* test (QuantiFERON-TB), multispiral computed tomography, bronchoscopy and laboratory methods of examination. The manifestation of the disease occurred gradually with the occurrence of hypochromic anemia with a further increase in symptoms of intoxication. A comprehensive examination established a disseminated process in the lungs, larynx and middle ear lesions. Family tuberculosis contact was established when the disease was detected in a child. During the examination, the evaluation result of the Mantoux test showed an increase in sensitivity to tuberculin. The hyperergic result of the RTA test indicated the activity of MBT in the body. At the same time, the irregular conduct of immunodiagnosics using the Mantoux test, the monotony of the test did not allow timely measures to be taken in relation to the in-depth examination of the child for tuberculosis. The specific etiology of the disease was reliably confirmed by cultural and molecular genetic research methods. The child was diagnosed with generalized tuberculosis, disseminated pulmonary tuberculosis in the infiltration phase, MBT (+) with drug resistance to isoniazid, streptomycin, paraaminosalicylic acid, tuberculosis of the larynx and vocal apparatus, PCR (+) with drug resistance to isoniazid, tuberculous right-sided otitis media, MBT (+) with drug resistance to isoniazid, streptomycin, paraaminosalicylic acid. The presented clinical case indicates the need for timely detection of tuberculosis contacts, regular immunodiagnosics, and compliance with phthisiological alertness of doctors of all specialties in relation to children with long-lasting symptoms of various diseases. The complete physical examination using an intradermal RTA test (Diaskintest), microbiological and molecular genetic research methods allows to establish the tuberculous etiology of the lesion.

Keywords: intradermal immunological diagnostics, Mantoux test, test with recombinant tuberculosis allergen, tuberculosis contacts, phthisiological alertness, Diaskintest

For citation: Yarovaya J.A., Lozovskaya M.E., Mosina A.V., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V., Stepanov G.A. Clinical case of diagnosis of generalized tuberculosis in a child with a positive result of an intradermal test. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-146>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование методов выявления и диагностики туберкулезной (ТБ) инфекции позволило добиться в Российской Федерации стабилизации показателей заболеваемости ТБ детей 0–14 лет (с 2002 г.) с их дальнейшим последующим снижением (с 2013 г.) [1, 2]. В настоящее время в структуре ТБ в детском возрасте преобладают ограниченные формы внутригрудной локализации [3, 4]. Тем не менее в 2021 г. в России наблюдалось повышение заболеваемости детей 0–14 лет с 6,2 до 6,7 на 100 тыс. ($p > 0,05$), а 7–14 лет – с 5,6 до 6,3 на 100 тыс. ($p > 0,05$), что может быть обусловлено ростом продолжительности и интенсивности контакта с больными ТБ [2, 5]. Кроме того, неблагоприятной тенденцией во фтизиатрии является интенсивный рост случаев множественной лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий ТБ (МБТ) у впервые выявленных пациентов [5–8]. При этом на современном этапе клинические проявления заболевания ТБ у детей не выражены и могут отсутствовать, что обусловлено возрастной реактивностью организма¹ [8–11].

Часто диагностику ТБ, в том числе внелегочных поражений, затрудняет отсутствие патогномоничных симптомов [7, 9–11]. В связи с этим для выявления ТБ-инфекции важным является соблюдение фтизиатрической настороженности, особенно по отношению к детям с симптомами хронических заболеваний, которые являются группой

риска по развитию ТБ [12]. Значительную роль в выявлении ТБ-инфекции в детском возрасте играет проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (Диаскинтест, АО «Генериум», Россия), которая благодаря высокой специфичности к вирулентным МБТ позволяет определять уровень иммунного ответа организма на ТБ-инфекцию [13–17]. Микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования на МБТ являются обязательными при обследовании пациента с подозрением на ТБ, их положительные результаты позволяют достоверно установить специфическую этиологию заболевания [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем описание клинического случая диагностики генерализованного ТБ с поражением легких, гортани, голосового аппарата, среднего уха у ребенка младшего школьного возраста (7 лет 11 мес.) из несвоевременно выявленного семейного ТБ бациллярного контакта. Проведен анализ развития симптомов заболевания, данных эпидемического анамнеза. С диагностической целью был применен комплекс классических и современных фтизиатрических методов с использованием иммунологических внутрикожных тестов (пробы Манту с 2ТЕ и пробы с АТР), иммунологического теста *in vitro* (QuantiFERON®-TB), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), фибробронхоскопии, микробиологических и молекулярно-генетических методов выявления МБТ и их ДНК.

¹ Global Tuberculosis Report 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.

Анамнез жизни. Пациент М., 7 лет 11 мес. (22.06.2014), учащийся школы Санкт-Петербурга. Родился в срок полновесным ребенком (масса тела 3010 г, рост 50 см). Находился на грудном вскармливании до 8 мес. Рос и развивался по возрасту. Профилактические прививки проведены в соответствии с национальным календарем. Простудными заболеваниями болел редко. Контакт с инфекционными больными, в том числе с больными ТБ, до госпитализации в стационар установлен не был. Вакцинирован БЦЖ-М в роддоме, поствакцинальный рубчик не сформирован. Постановка проб Манту проводилась нерегулярно с интервалами более года, в том числе после возраста 6 лет: в 1 год 6 мес. – р. 10 мм, в 2 года 9 мес. – р. 9 мм, в 4 года 11 мес. – р. 11 мм, в 6 лет 5 мес. – р. 11 мм. Представленная динамика чувствительности к туберкулину не исключает инфицирование МБТ, но может иметь место и при длительном поствакцинальном иммунитете.

Анамнез заболевания. Ребенок в 6 лет 8 мес. перенес ветряную оспу, по поводу которой получал симптоматическое лечение амбулаторно. После выздоровления через 1 мес. при проведении контрольных клинических анализов крови была диагностирована железодефицитная анемия легкой степени (гемоглобин снизился до 96 г/л), в связи с чем ребенок был взят на учет гематолога поликлиники. В 6 лет 11 мес. был консультирован гематологом в Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова, который установил диагноз «анемия неуточненная, гипохромная, микроцитарная, легкой степени». В течение года непрерывно проводилась терапия железосодержащими препаратами (железо (III) гидроксид полимальтозат *per os* 20 капель (50 мг железа) 2 раза в сутки), которая не дала эффекта: ежемесячный гематологический контроль выявлял уровень гемоглобина не выше 100 г/л. В то же время в гемограммах периодически имели место изменения воспалительного характера в виде незначительного лейкоцитоза (до $11,5 \times 10^9/\text{л}$), сдвига лейкоцитарной формулы влево, умеренного моноцитоза (от 11 до 14,6%), периодического увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 53 мм/ч, которые не были оценены.

На фоне антианемической терапии с 7 лет 1 мес. мальчика стали беспокоить боли в животе, сопровождающиеся общей слабостью. При обследовании гастроэнтерологом поликлиники был установлен диагноз «острый гастроэнтерит, подозрение на болезнь желчевыводящих путей». Была назначена антацидная терапия (алюминия фосфат 20% гель *per os* 1 пак. 3 раза в сутки), ферментотерапия (панкреатин *per os* 1000 липазных ЕД 2 раза в сутки), эубиотическая терапия (либенин *per os* 1280 мг 3 раза в сутки), которая не дала стойкого положительного клинического эффекта. С 7 лет 6 мес. стали отмечаться подъемы температуры тела до 38,0–38,5 °С в течение 2–3 дней с периодичностью один раз в 3–4 нед., одновременно беспокоила общая слабость, снижался аппетит. При амбулаторном обследовании ребенку были выставлены следующие диагнозы: ОРВИ, синдром функциональной

диспепсии, гастродуоденит. Мальчику было рекомендовано обследование в консультативно-диагностическом центре, в который родители ребенка не обратились. В 7 лет 8 мес. на фоне резкого повышения температуры тела до 39 °С присоединились жалобы на заложенность носа, осиплость голоса. Педиатр поликлиники диагностировал ОРВИ. Через 9 дней на фоне симптоматического лечения возник очередной подъем температуры тела до 39 °С, который сопровождался усилением кашля и появлением скудного отделяемого из правого слухового прохода при отсутствии болевого синдрома. На протяжении 2 нед. выделения из правого уха продолжались, с связи с чем амбулаторно была проведена консультация оториноларинголога, который выдал направление на госпитализацию с диагнозом «правосторонний гнойный перфоративный отит».

Госпитализация была проведена в Детскую городскую больницу святой Ольги (Санкт-Петербург) 26.04.2022, только через 2 нед. При поступлении в стационар в связи с отсутствием у матери флюорографического обследования ребенок был изолирован с матерью в мельцеровском боксе. Матери было проведено флюорографическое обследование, по результатам которого была выявлена патология органов грудной клетки. Проведенная изоляция ребенка с матерью в индивидуальном боксе предупредила возможность заражения МБТ других детей и медицинского персонала, так как в дальнейшем у нее был диагностирован ТБ органов дыхания.

При клиническом обследовании у мальчика определялись симптомы интоксикации в виде бледности кожных покровов и видимых слизистых, субфебрильной температуры тела (до 37,0 °С), сильной общей слабости. Ребенка беспокоили затруднение носового дыхания, выделения из правого уха, периодический сухой кашель. Обращал внимание тихий голос, нежелание разговаривать. По совокупности данных состояние было расценено как средней тяжести. Объективное обследование грудной полости легочной патологии не выявило. Частота дыхания 20 в мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 84 в мин, SpO₂ 98%. В клиническом анализе крови наблюдались признаки анемии легкой степени (гемоглобин 96,0 г/л) при нормальном содержании эритроцитов ($4,85 \times 10^{12}/\text{л}$), также присутствовали признаки воспалительного процесса в виде нейтрофиллеза до 64% на фоне умеренной лимфопении до 23%, повышения СОЭ до 20–30 мм/ч. Обзорная рентгенография придаточных пазух носа (26.04.2022) определила пристеночное затенение правой верхнечелюстной пазухи, отек слизистой оболочки носа. При обследовании врача-оториноларинголога был установлен диагноз «острый ринофарингит; острый гнойный правосторонний отит, затяжное течение». Многократные посевы отделяемого из правого слухового прохода на неспецифическую флору были отрицательными.

Учитывая тяжесть состояния пациента, была выполнена обзорная рентгенограмма органов грудной полости (26.04.2022) в прямой проекции, на которой определялись участки полиацинарных и дольковых затенений

легочной ткани, сливающихся между собой и располагающихся на фоне распространенной сетчато-ячеистой деформации легочного рисунка, перибронхиальных изменений во всех отделах обоих легких (рис. 1). Выявленные рентгенологические изменения были расценены как двусторонние полисегментарные инфильтративные изменения легких, требующие дифференциации с неспецифической пневмонией и со специфическим процессом. МСКТ органов грудной полости (04.05.2022) уточнила объем и характер изменений легочной ткани: были визуализированы различной величины очаги средней плотности сливного характера в виде двусторонней диссеминации преимущественно в верхних отделах легких на фоне распространенных интерстициальных изменений (рис. 2).

Была проведена антибактериальная терапия: цефтазидим 10 дней (100 мг/кг в сутки внутривенно капельно 2 раза в день), азитромицин 3 дня (10 мг/кг в сутки *per os* 1 раз в день), ко-тримоксазол *per os* 5 дней (480 мг 2 раза в сутки), противовирусная и иммуностимулирующая терапия 5 дней (умифеновира гидрохлорид *per os* 100 мг 4 раза в сутки) на фоне ингаляционной

гормонотерапии (будесонид 100 мкг 2 раза в сутки), бронхолитирующей (ипратропия бромид 0,261 мг/мл и фенотерол 0,5 мг/мл ингаляциями (0,25 мл) 2 раза в сутки) и отхаркивающей терапии (амброксол *per os* 15 мг 2 раза в сутки). В результате выполненного лечения было достигнуто умеренное клиническое улучшение: у ребенка нормализовалась температура тела, сократились отделения из правого уха, уменьшились симптомы интоксикации, прошли симптомы ринита. Однако сохранялся редкий непродуктивный кашель, бледность кожных покровов, повышенная утомляемость, снижение аппетита.

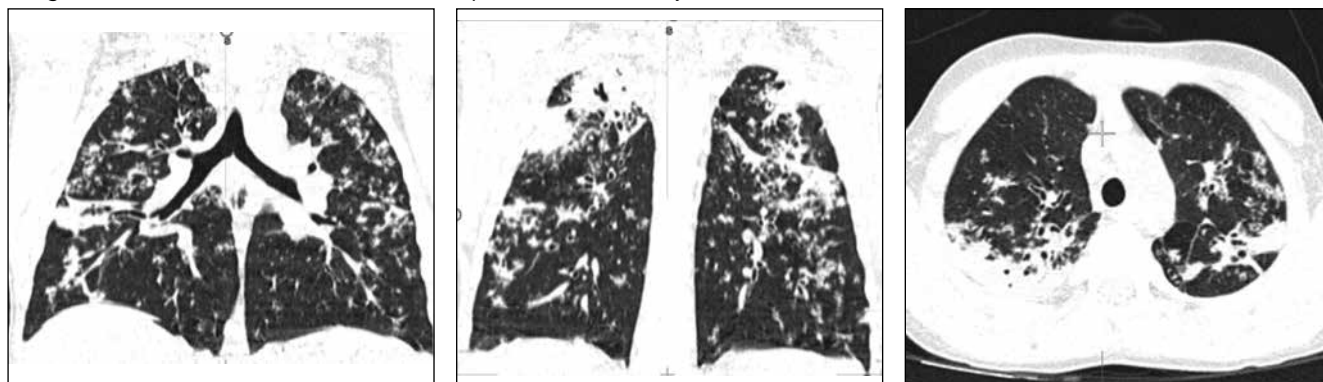
Принимая во внимание недостаточную клиническую динамику на фоне неспецифической противомикробной терапии, наличие распространенного диссеминированного процесса в легочной ткани, поражения правого среднего уха, а также отсутствие на данный момент сведений о результатах обследования матери на ТБ, ребенок был консультирован фтизиатром. Комплекс обследования на ТБ-инфекцию включал постановку внутрикожных иммунологических проб, бронхоскопическое исследование, исследование материалов пациента на МБТ методами микроскопии, посевов на плотные и жидкие питательные среды, а также молекулярно-генетическим методом (полимеразной цепной реакции – ПЦР) на ДНК МБТ.

Проведение фибробронхоскопии (26.05.2022) визуализировало патологические изменения в дыхательных путях: гиперсекрецию слизи в трахеобронхиальном дереве, гипотонию трахеи I степени, гипертрофический ларинготрахеобронхит. Результаты внутрикожной иммунодиагностики (13.05.2022) свидетельствовали в пользу ТБ-этиологии заболевания: оценка пробы Манту – р. 15 мм (выраженная реакция) выявила нарастание чувствительности к туберкулину в сравнении с предыдущей пробой (р. 11 мм), что характерно для инфицирования МБТ; оценка пробы с АТР – р. 22 мм (гиперергическая реакция) – констатировала высокий уровень сенсibilизации к активным вирулентным МБТ, что характерно для заболевания ТБ. С учетом генерализованного характера поражения была выполнена МСКТ органов брюшной полости, которая исключила наличие локальных изменений ТБ-этиологии данной локализации;

● **Рисунок 1.** Обзорная рентгенограмма органов грудной полости пациента М. в прямой проекции от 26.04.2022
● **Figure 1.** Frontal plain chest radiograph of patient M. dated April 26, 2022



● **Рисунок 2.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости пациента М. от 04.05.2022
● **Figure 2.** Multislice-CT scan of the chest of patient M. dated May 4, 2022



выявленная умеренная спленомегалия наиболее вероятно была обусловлена длительным течением инфекционного процесса.

Исследования всех материалов на МБТ (мокроты, бронхоальвеолярного смыва, смыва из гортани, отделяемого из слуховых проходов) методом люминесцентной микроскопии были отрицательные. Молекулярно-генетические исследования (методом ПЦР) выявили ДНК МБТ в мокроте двукратно (04.05.2022, 06.05.2022) и в бронхоальвеолярном лаваже, взятом при фиброbronхоскопии, однократно (06.05.2022) с наличием устойчивости к изониазиду. Результаты культуральных исследований (посевов на твердые и жидкие питательные среды методом ВАСТЕС) мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, отделяемого из ушных проходов находились на данное время в работе.

С учетом полученных результатов лучевой, иммунологической и молекулярно-генетической диагностики 17.05.2022 ребенок был переведен в туберкулезное отделение Детской инфекционной больницы №3 (Санкт-Петербург). К данному времени стало известно, что у матери ребенка диагностирован инфильтративный ТБ верхней доли левого легкого в фазе распада, МБТ (+), ПЦР (+) с ЛУ к изониазиду. Таким образом, при обследовании на ТБ ребенка был выявлен семейный длительный бациллярный контакт по ЛУ ТБ.

Клиническое обследование при поступлении в туберкулезное отделение выявило жалобы на периодический сухой кашель, снижение аппетита, общую слабость. Мальчик разговаривал мало и неохотно, шепотом. Состояние по совокупности данных расценено как средней тяжести. При осмотре обращали внимание выраженные проявления синдрома интоксикации: резкая бледность кожных покровов, периорбитальный цианоз, низкий мышечный тонус, повышенная утомляемость. Температура тела была в пределах нормальных значений. Физическое развитие ребенка среднее: рост 121 см (IV коридор), масса тела 22,4 кг (IV коридор). Периферические лимфатические узлы пальпировались в 5 группах, до 0,5–1,0 см, немногочисленные, безболезненные, эластичные. Проявления дыхательной недостаточности отсутствовали. Частота дыхания была 20–22 в мин, SpO_2 96–98%. При перкуссии над легочной тканью определялось притупление перкуторного тона, при аускультации – жесткое дыхание, с двух сторон выслушивались обильные мелкопузырчатые хрипы, больше в верхних отделах. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 96–98 в мин. При пальпации живота патологии выявлено не было.

Результаты лабораторных исследований. В клиническом анализе крови (18.05.2022) сохранялись признаки анемии: снижение гемоглобина (до 98 г/л) при нормальном содержании эритроцитов ($4,81 \times 10^{12}/л$), анизоцитоз, пойкилоцитоз, воспалительные изменения в виде нейтрофиллеза (до 74%) на фоне относительной лимфопении (20%) на фоне нормального количества лейкоцитов ($6,2 \times 10^9/л$), повышения СОЭ (до 23 мм/ч). В биохимическом анализе крови (18.05.2022) имело место

умеренное повышение С-реактивного белка (СРБ) (до 9 мг/л), диспротеинемия за счет снижения уровня альбуминов (до 38,0%) и повышения уровня альфа-2-глобулинов (до 16,15%), что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе. Положительный результат квантиферонового теста (QuantiFERON-TB) (18.05.2022) подтвердил наличие активности ТБ-инфекции в организме.

Результаты инструментальных исследований. Фибробронхоскопическое исследование в динамике (26.05.2022) позволило визуализировать резкое утолщение слизистой гортани, черпаловидных хрящей с мелкими подслизистыми бугорками 0,5 мм, бледно-серый цвет голосовых связок, что характерно для специфического поражения. Проведение МСКТ височной кости (21.05.2022) исключило наличие мастоидита и подтвердило признаки правостороннего среднего отита (в виде отека слизистой камеры среднего уха справа, утолщения связок слуховых косточек).

Электрокардиограмма (19.05.2022) показала синусовую тахикардию (ЧСС 100–102 в мин), что могло быть обусловлено как анемией, так и токсическим воздействием МБТ. Эхокардиография (24.05.2021) патологии сердца не выявила. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (19.05.2021) визуализировало признаки функциональных изменений желчного пузыря.

Консультации специалистов. Обследование врача-оториноларинголога Городского противотуберкулезного диспансера (23.06.2022) с учетом анамнеза, данных осмотра (надгортанные складки утолщены, их слизистая гиперемирована, слизистая черпаловидного пространства бугристая, инфильтрирована, снижение слуха, перфорация натянутой части барабанной перепонки, наружный слуховой проход со скудным слизистым отделяемым), результатов фибробронхоскопии, результатов молекулярно-генетических исследований позволило установить диагноз «правосторонний средний ТБ-отит; правосторонняя тугоухость; ТБ гортани».

Консультации других специалистов (фтизиоокулиста, невролога) патологии не выявили.

Результаты микробиологических исследований на МБТ и неспецифическую флору и молекулярно-генетических исследований на ДНК МБТ. Многократные исследования материалов (мокроты, смывов с гортани, отделяемого правого уха, бронхоальвеолярного лаважа, мочи) методом люминесцентной микроскопии на МБТ были отрицательными. Результаты культуральных исследований на возбудитель ТБ, проведенные до госпитализации в туберкулезное отделение и при обследовании в данном отделении были следующие: посевы на плотные питательные среды мокроты (04.05.2022, 06.05.2022, 23.06.2022), бронхоальвеолярного лаважа (04.05.2022, 26.05.2022), отделяемого правого уха (19.05.2022, 24.05.2022) выявили МБТ, устойчивые к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте; посевы на жидкие питательные среды (бронхоальвеолярный лаваж, 26.05.2022) – МБТ, устойчивые к изониазиду.

Кроме того, были получены положительные результаты молекулярно-генетических исследований, которые определили ДНК МБТ при исследовании бронхоальвеолярного лаважа (26.04.2022), отделяемого правого уха (24.05.2022, 23.06.2022) с наличием устойчивости к изониазиду, а также смывов из гортани (26.05.2022) без детекции ЛУ. Посев отделяемого слухового прохода на неспецифическую флору (18.05.2022) был отрицательным. Посев бронхоальвеолярного лаважа на неспецифическую флору (26.05.2022) выявил дисбиоз бронхиального секрета (*Streptococcus viridans* $\times 10^5$, *Neisseria spp.* $\times 10^4$), который часто сопутствует ТБ-инфекции. Посев крови на стерильность (18.05.2022) не выявил роста микроорганизмов. Многократные исследования кала культуральными методами на МБТ и молекулярно-генетическими методами на ДНК МБТ были отрицательными. Таким образом, благодаря результатам микробиологических и молекулярно-генетических исследований была достоверно подтверждена специфическая этиология заболевания.

Обоснование диагноза и терапия. На консилиуме кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета – центральной врачебной комиссии с учетом выявленного семейного бациллярного контакта по ЛУ ТБ, инфицирования МБТ с признаками активности ТБ-инфекции (на основании нарастания чувствительности к туберкулину, положительной гиперергической реакции пробы с АТР), выявленного диссеминированного процесса обоих легких, поражения гортани, правого среднего слухового прохода, а также положительных результатов культуральных и молекулярно-генетических методов исследований ребенку был установлен диагноз «генерализованный ТБ; диссеминированный ТБ легких в фазе инфильтрации, МБТ (+) с ЛУ к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте; ТБ гортани и голосового аппарата, ПЦР (+) с ЛУ к изониазиду; правосторонний средний ТБ-отит, МБТ (+) с ЛУ к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте; 1-я группа диспансерного учета».

Основной курс лечения назначен по II режиму в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей» Минздрава России 2020 г. Фаза интенсивного лечения составила 180 доз с использованием рифампицина (15 мг/кг в сутки *per os* 1 раз в день), пипразинамида (20 мг/кг в сутки *per os* 1 раз в день), этамбутола (20 мг/кг в сутки), левофлоксацина гемигидрата (10 мг/кг в сутки *per os* 1 раз в сутки) на фоне патогенетической терапии с применением гепатопротекторов, витамина В₆ (пиридоксина гидрохлорида 5 мг/кг в сутки), курса дексаметазона в течение 1 мес. (с максимальной дозой 20 мг/кг в сутки на протяжении 14 дней с последующим снижением). На фоне проводимой комплексной терапии имела место отчетливая положительная клинкорентгенологическая динамика. К 3-му месяцу основного курса лечения по результатам клинического анализа крови (25.08.2022) нормализовалась СОЭ, по результатам биохимического анализа крови – показатели

протеинограммы, СРБ; к 4-му месяцу терапии (22.09.2022) достиг нормальных значений гемоглобин (116 г/л).

Контрольный осмотр врача-оториноларинголога (30.09.2022) констатировал значительную положительную динамику: у ребенка отмечался звонкий голос, он стал лучше слышать, наблюдалось уменьшение утолщения черпаловидных складок. В связи с этим диагноз был изменен на «ТБ правого уха; правосторонняя тугоухость (улучшение); ТБ гортани и голосового аппарата в стадии регресса».

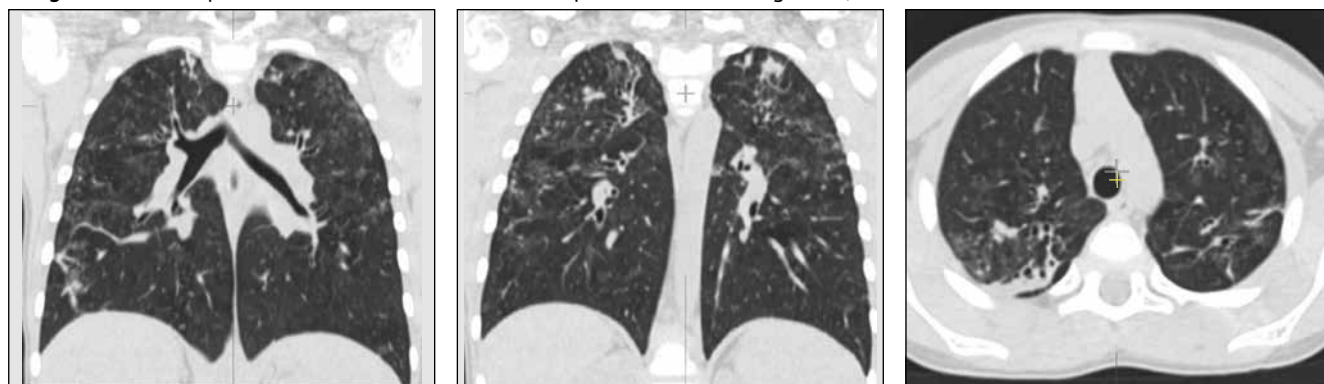
Проявления интоксикационного синдрома значительно уменьшились к 4-му месяцу лечения: ребенок стал активнее, улучшился аппетит, прибавил в массе 2 кг, также исчез кашель, при аускультации перестали выслушиваться хрипы в легких. Результаты последующих исследований на МБТ (мокроты, отделяемого из правого уха, мочи) методами микроскопии, посевов на твердые и жидкие питательные среды, а также на ДНК МБТ методом ПЦР каждый месяц на фоне интенсивного этапа химиотерапии были отрицательными. Абациллирование было достигнуто 24.11.2022. МСКТ органов грудной полости через 2 мес. химиотерапии (17.08.2022) показала значительную положительную динамику в виде частичного рассасывания и уплотнения очагов и инфильтрации; имело место появление аморфного обызвествления лимфатического узла в верхней паратрахеальной группе, что также свидетельствовало об обратном развитии ТБ-воспаления (рис. 3).

Контрольное бронхоскопическое исследование (24.11.2022) констатировало полное исчезновение патологических изменений гортани и голосовых связок. Результаты внутрикожной иммунодиагностики к окончанию интенсивной фазы лечения показали снижение сенсibilизации организма к активно размножающимся и вирулентным МБТ: проба с АТР (11.11.2022) (р. 13 мм – выраженная реакция) показала уменьшение интенсивности ее реакции по сравнению с результатом во время диагностики заболевания (р. 22 мм – проба гиперергическая).

ОБСУЖДЕНИЕ

Генерализованное ТБ-поражение у ребенка младшего школьного возраста протекало в виде двустороннего диссеминированного процесса в легочной ткани, поражения гортани и слухового аппарата, что редко наблюдается у детей в настоящее время. Распространенность специфического процесса в организме была обусловлена как несознательным отношением родителей к здоровью ребенка, так и отсутствием фтизиатрической настороженности, так как не был своевременно выявлен семейный бациллярный контакт по ЛУ ТБ. Кроме того, ребенок не был обследован у фтизиатра по поводу длительно сохраняющейся анемии, которая является маской ТБ-инфекции и группой риска поликлиники. Иммунодиагностика проводилась нерегулярно с интервалами постановки пробы Манту более 1 года. Нерегулярное проведение иммунодиагностики

- **Рисунок 3.** Контрольная мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости пациента М. от 17.08.2022
 ● **Figure 3.** Check-up multislice-CT scan of the chest of patient M. dated August 17, 2022



с применением пробы Манту (невозможность оценить пробу в динамике), монотонность пробы не позволили обеспечить своевременные мероприятия в отношении углубленного обследования ребенка на ТБ. При этом на момент обследования в туберкулезном отделении было установлено нарастание чувствительности к туберкулину, при первой постановке пробы с АТР – положительная гиперергическая реакция, которая свидетельствовала о наличии в организме ребенка активной ТБ-инфекции.

Представленный клинический случай демонстрирует классическое развитие диссеминированного ТБ с наличием клинических масок заболевания, которые приводят пациентов к врачам разных специальностей, и недостаточной настороженности врачей общего профиля в отношении ТБ-инфекции. При анализе поэтапного выявления ТБ у ребенка показано, что проба с АТР является более значимым кожным иммунологическим тестом, который позволяет своевременно определить тактику ведения ребенка, обеспечить поиск источника инфекции в его окружении с внеочередным флюорографическим обследованием близких.

Так, в Москве группа лиц из окружения детей с положительным результатом кожной пробы с АТР подлежит внеплановому обследованию на ТБ, что позволяет повысить выявление опасных очагов инфекции, своевременно проводить противоэпидемические мероприятия в них, тем самым предупреждая распространение инфекции. По данным Е.М. Богородской, предложенные мероприятия привели к существенному улучшению эпидемической ситуации в городе² [18].

Достоверное подтверждение специфической этиологии заболевания и определение ЛУ возбудителя были

установлены микробиологическими и молекулярно-генетическими методами, что являлось обоснованием для назначения соответствующего режима химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Манифестация генерализованного ТБ у ребенка младшего школьного возраста происходила постепенно с возникновения гипохромной анемии и волнообразного нарастания синдрома интоксикации. Отсутствие своевременного обследования пациента из группы риска, подлежащей наблюдению в противотуберкулезном диспансере (несвоевременное выявление семейного бацилярного ЛУ ТБ контакта) и в поликлинике (длительно сохраняющаяся анемия) привело к развитию генерализованного процесса с двусторонним поражением легких, гортани и среднего уха. Проведение углубленной фтизиатрической диагностики, включающей применение внутрикожной пробы с АТР (Диаскинтест), современных методов лучевой терапии и лабораторных исследований на МБТ, позволило диагностировать ТБ-этиологию заболевания до формирования фазы распада, тем самым способствовало возможности достижения положительного клинического эффекта специфического лечения.

Для своевременного выявления ТБ-инфекции и предотвращения развития тяжелых форм ТБ у детей необходимо раннее выявление ТБ-контактов, четкое соблюдение порядка скрининга на ТБ, приверженность фтизиатрической настороженности врачами-педиатрами с направлением детей из групп риска по ТБ на обследование к фтизиатру.



Поступила / Received 05.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2023

Принята в печать / Accepted 22.04.2023

² Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 07.08.2020 №777 «Об усилении мероприятий по профилактике и выявлению туберкулеза в условиях выхода из режима самоизоляции по новой коронавирусной инфекции COVID-19».

Список литературы / References

1. Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(1):80–84. Режим доступа: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/2170>.
2. Аксенова В.А., Гордина А.В. Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation. *Pacific Medical Journal*. 2021;(1):80–84. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/2170>.
3. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Панкова Я.Ю., Васильева И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):13–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>.
4. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Панкова Я.Ю., Васильева И.А. Tuberculosis situation in children in 2021 and the pros-

- pects of its change in 2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(11):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>.
3. Нечаева О.Б. Туберкулез у детей России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(11):12–20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(11):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
 4. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10). *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):15–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
 5. Esposito S., Tagliabue C., Bosis S. Tuberculosis in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013064. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2013.064>.
 6. Быков И.А. Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(6):59–65. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65>. Bykov I.A. Social and demographic factors contributing to the spread of multiple drug resistant tuberculosis in the Russian Federation: a systematic review. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(6):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65>.
 7. Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В., Яровая Ю.А., Носкова О.М. Туберкулез у детей раннего возраста. *Педиатр*. 2017;8(51):194–195. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29329542>. Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Vasilyeva E.B., Mosina A.V., Yarovaya Yu.A., Noskova O.M. Tuberculosis in young children. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(51):194–195. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29329542>.
 8. Правада Н.С., Будритский А.Н., Серегина В.А. Особенности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(3):40–45. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.3.40>. Pravada N.S., Budritskiy A.N., Seregina V.A. The peculiarities of detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021;20(3):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.3.40>.
 9. Перельман М.И. (ред.). *Фтизиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 512 с. Perelman M.I. (ed.). *Phthisiology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 512 p. (In Russ.)
 10. Поркулевич Н.И., Ашенова Г.Ж., Леонтьева Е.С. Клинические проявления внегочечного и генерализованного туберкулеза у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2018;(8):83–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36369986>. Porkulevich N.I., Ashenova G.Zh., Leontieva E.S. Clinical manifestations of extrapulmonary and generalized tuberculosis in children. *Ural Medical Journal*. 2018;(8):83–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36369986>.
 11. Roya-Pabon C.L., Perez-Velez C.M. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia (Nathan)*. 2016;8:23. <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0023-9>.
 12. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;(8):27–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18286404>. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. Tuberculosis screening in children today: important issues. *Doctor.Ru*. 2012;(8):27–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18286404>.
 13. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
 14. Кривохиж В.Н., Степанов Г.А. Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у детей и подростков. *Педиатр*. 2017;8(51):M166. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30719015>. Krivokhizh V.N., Stepanov G.A. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTI) in children and adolescents. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(51):M166. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30719015>.
 15. Лозовская М.Э., Яровая Ю.А., Шумилова Ю.Р., Васильева Е.Б., Никифорова Н.А., Клочкова Л.В. Клинико-эпидемиологическое значение конверсии пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей. *Вестник Новгородского государственного университета. Серия: Медицинские науки*. 2022;(4):35–41. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).35-41](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).35-41). Lozovskaya M.E., Yarovaya Yu.A., Shumilova Yu.R., Vasilyeva E.B., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V. Clinical and epidemiological significance of conversion of the skin test with recombinant tuberculosis allergen in children. *Vestnik of Novgorod State University. Series: Medical Sciences*. 2022;(4):35–41. (In Russ.) [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).35-41](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).35-41).
 16. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(Suppl. 2):S65. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
 17. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur Respir J*. 2012;40(Suppl. 56):416. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P416.
 18. Богородская Е.М. Влияние пандемии COVID-19 на организацию противотуберкулезной помощи в городе Москве. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2020;(4):3–9. Режим доступа: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/001_0420tb.pdf. Bogorodskaya E.M. The impact of the COVID-19 pandemic on the organization of TB care in the city of Moscow. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2020;(4):3–9. (In Russ.) Available at: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/001_0420tb.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Э. Лозовская
 Концепция и дизайн исследования – Ю.А. Яровая, М.Э. Лозовская
 Написание текста – Ю.А. Яровая, Е.Б. Васильева, Л.В. Клочкова, Г.А. Степанов
 Сбор и обработка материала – А.В. Мосина, М.Э. Лозовская, Ю.А. Яровая
 Обзор литературы – Ю.А. Яровая
 Перевод на английский язык – Ю.А. Яровая
 Анализ материала – Ю.А. Яровая, М.Э. Лозовская, А.В. Мосина
 Редактирование – М.Э. Лозовская
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.Э. Лозовская, Ю.А. Яровая

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina E. Lozovskaya
 Study concept and design – Julia A. Yarovaya, Marina E. Lozovskaya
 Text development – Julia A. Yarovaya, Elena B. Vasilyeva, Liudmila V. Klochkova, Gennady A. Stepanov
 Collection and processing of material – Anna V. Mosina, Marina E. Lozovskaya, Julia A. Yarovaya

Literature review – **Julia A. Yarovaya**

Translation into English – **Julia A. Yarovaya**

Material analysis – **Julia A. Yarovaya, Marina E. Lozovskaya, Anna V. Mosina**

Editing – **Marina E. Lozovskaya**

Approval of the final version of the article – **Marina E. Lozovskaya, Julia A. Yarovaya**

Информация об авторах:

Яровая Юлия Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8700-9267>; Julia_Yarovaya@mail.ru

Лозовская Марина Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X>; Lozovskaja-marina@rumbler.ru

Мосина Анна Владиславовна, врач туберкулезного отделения, Детская инфекционная больница №3; 199026, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., д. 77/17; <https://orcid.org/0000-0002-2134-7463>; mos-anya@mail.ru

Васильева Елена Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9681-6551>; Helenchern27@mail.ru

Клочкова Людмила Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; lklochkova@yahoo.com

Степанов Геннадий Андреевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7848-8806>; gena.stepanov.1950@mail.ru

Information about the authors:

Julia A. Yarovaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Phthisiology Department, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8700-9267>; Julia_Yarovaya@mail.ru

Marina E. Lozovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X>; Lozovskaja-marina@rumbler.ru

Anna V. Mosina, Doctor of the Tuberculosis Department, Children's Infectious Diseases Hospital No. 3; 77/17, Bolshoi V.O. Ave., St Petersburg, 199026, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2134-7463>; mos-anya@mail.ru

Elena B. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Phthisiology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9681-6551>; Helenchern27@mail.ru

Liudmila V. Klochkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Phthisiology Department, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8765-1858>; lklochkova@yahoo.com

Gennady A. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Phthisiology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7848-8806>; gena.stepanov.1950@mail.ru

Влияние комбинированного интерферон-альфа-содержащего препарата на течение респираторных заболеваний у часто болеющих детей

А.М. Закирова¹✉, azakirova@gmail.com, Т.Б. Мороз², Д.Т. Шаяпова^{1,2}, А.Г. Кадриев¹, Л.Ю. Пальмова¹, Э.Л. Рашитова¹, А.Е. Зотова¹, Л.А. Хайруллина¹, Р.П. Киселев¹, Д.А. Кадриев³

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

² Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, к. 3

Резюме

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции занимают ведущее место в структуре инфекционных заболеваний. Существует множество средств, способных воздействовать на отдельные звенья иммунного ответа.

Цель. Проанализировать результативность системного применения комбинированного лекарственного средства, содержащего интерферон (ИФН) α -2b и комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), в терапии респираторных заболеваний у часто болеющих детей.

Материалы и методы. Обследованы 103 часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями ребенка 2–12 лет. При поступлении детям включали в терапию комбинированное лекарственное средство, содержащее ИФН α -2b и КИП (Кипферон®) ректально. Дети контрольной группы ($n = 32$) получали стандартную терапию.

Результаты. Дети, поступающие в стационар в первые дни заболевания (66,02%), в основном были в среднетяжелом состоянии (96,12%), у 81,55% были симптомы интоксикации, катаральные явления и респираторный синдром. При сравнении сроков от начала болезни до назначения детям препарата Кипферон® были установлены достоверно значимые различия. Введение препарата в ранние сроки заболевания способствовало более быстрой ликвидации всех симптомов в основной группе и группе сравнения: лихорадка купировалась через $1,76 \pm 0,33$ и $2,05 \pm 0,29$ дня соответственно с момента поступления в стационар, что составило в среднем на 2 дня меньше, чем в группе контроля. Переход в продуктивный кашель наступал в основной группе через $3,25 \pm 0,27$, в группе сравнения – через $5,23 \pm 0,31$, в контрольной – через $8,19 \pm 0,42$ дня. У пациентов основной группы и группы сравнения сроки пребывания в стационаре были существенно меньше ($8,04 \pm 0,81$ дня), чем в контрольной группе. Также гематологические показатели нормализовывались в более ранние сроки.

Обсуждение. Ректальное применение препаратов рекомбинантного ИФН α -2b в виде суппозитория этиопатогенетически и иммунологически обосновано.

Заключение. В статье представлены результаты применения препарата Кипферон®. Препарат способствовал сокращению сроков интоксикации, лихорадки, нормализации аускультативной картины в легких, показателей иммунного статуса при включении в комплексную терапию острых респираторно-вирусных инфекций у детей.

Ключевые слова: дети, респираторные заболевания, иммунитет, интерферон α -2b, иммуноглобулины, Кипферон®

Для цитирования: Закирова А.М., Мороз Т.Б., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Пальмова Л.Ю., Рашитова Э.Л., Зотова А.Е., Хайруллина Л.А., Киселев Р.П., Кадриев Д.А. Влияние комбинированного интерферон-альфа-содержащего препарата на течение респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Медицинский совет.* 2023;17(12):32–44. <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of a combined interferon-alpha-containing drug on the course of respiratory diseases in frequently ill children

Alfiya M. Zakirova¹✉, azakirova@gmail.com, Tatiana B. Moroz², Dilyara T. Shayapova^{1,2}, Albert G. Kadriev¹, Lyubov Yu. Palmova¹, Elina L. Rashitova¹, Arina E. Zotova¹, Leila A. Khairullina¹, Roman P. Kiselev¹, Danil A. Kadriev³

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

² Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia

³ Kazan (Volga Region) Federal University; 76, Bldg. 3, Karl Marx St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Acute respiratory viral infections hold a dominant place in the infectious diseases pattern. There are many drugs that can affect separate arms of the immune response.

Aim. To analyze the effectiveness of the systemic use of a combined drug containing interferon- α -2b and a complex immunoglobulin preparation in the treatment of respiratory diseases in frequently ill children.

Material and methods. We examined 103 children aged 2–12 years. Upon admission, the children were treated with a combined drug containing interferon α -2b and a complex immunoglobulin preparation (CIP) (Kipferon®) rectally. Children in the control group received standard therapy.

Results. Children were admitted to the hospital in the first days of the disease (66.02%), mainly in the moderate form of the disease (96.12%). 81.55% had symptoms of intoxication, catarrhal phenomena and respiratory syndrome. Comparing the time from the onset of the disease when prescribing IFN- α -2b to children, their significantly significant differences were established. Introduction in the early stages of the disease contributes to a faster elimination of all symptoms: fever stopped on average ($M \pm SD$) after 1.76 ± 0.33 and 2.05 ± 0.29 days, respectively, from the moment of admission to the hospital, which was on average 2 days less than in the control group. The transition to a productive cough in the main group occurred on average ($M \pm SD$) after 3.25 ± 0.27 days, in the comparative group – after 5.23 ± 0.31 , in the control group – after 8.19 ± 0.42 days. In patients of the main and comparative groups, the length of stay in the hospital was significantly shorter – on average ($M \pm SD$) 8.04 ± 0.81 days than in the control group – 10.56 ± 1.42 days. Hematological parameters returned to normal at an earlier time.

Discussion. Rectal route of recombinant IFN- α -2b delivery as suppositories is substantiated with regard to etiopathogenesis and immunology.

Conclusion. The article presents the outcomes of the clinical use of Kipferon® as part of the combination therapy and prevention of complications of acute respiratory viral infections in children: reduced duration of intoxication, fever, faster improvement of the auscultatory status of the lungs, improvement of immune status indicators.

Keywords: children, respiratory diseases, immunity, interferon α -2b, immunoglobulins, Kipferon®

For citation: Zakirova A.M., Moroz T.B., Shayapova D.T., Kadriev A.G., Palmova L.Yu., Rashitova E.L., Zotova A.E., Khairullina L.A., Kiselev R.P., Kadriev D.A. Influence of a combined interferon-alpha-containing drug on the course of respiratory diseases in frequently ill children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) стойко занимают ведущее место в структуре инфекционных заболеваний, особенно в детской инфекционной патологии. В России ОРВИ ежегодно регистрируют примерно на уровне 70–80 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения детского возраста (в 3,3 раза выше, чем у взрослых) без тенденции к снижению. Во многих странах в связи со сложными климатическими условиями и общей экологической ситуацией инфекционная респираторная патология занимает особое место среди всей заболеваемости [1, 2].

Доказано, что выраженность и быстрота развития клинических проявлений инфекционных заболеваний, в том числе ОРВИ, обусловлены как свойствами возбудителя и массивностью инвазии, так и активностью факторов иммунной защиты, направленных на ограничение репродукции возбудителя, его элиминацию и восстановление структурно-функциональных нарушений в организме заболевшего [2].

С развитием науки пришло понимание термина «иммунитет», а с развитием фармацевтической технологии началась разработка лекарственных средств, способных воздействовать на отдельные звенья иммунного ответа [3], в том числе и для развития у ребенка приобретенного иммунитета с формированием иммунной памяти к патогену. Так появилась новая фармакологическая группа лекарственных средств – иммуномодуляторы, которые прошли доклинические и клинические испытания, являются препаратами химической и биологической природы. Их прием в терапевтических дозах восстанавливает нарушенную инфекционными агентами иммунную

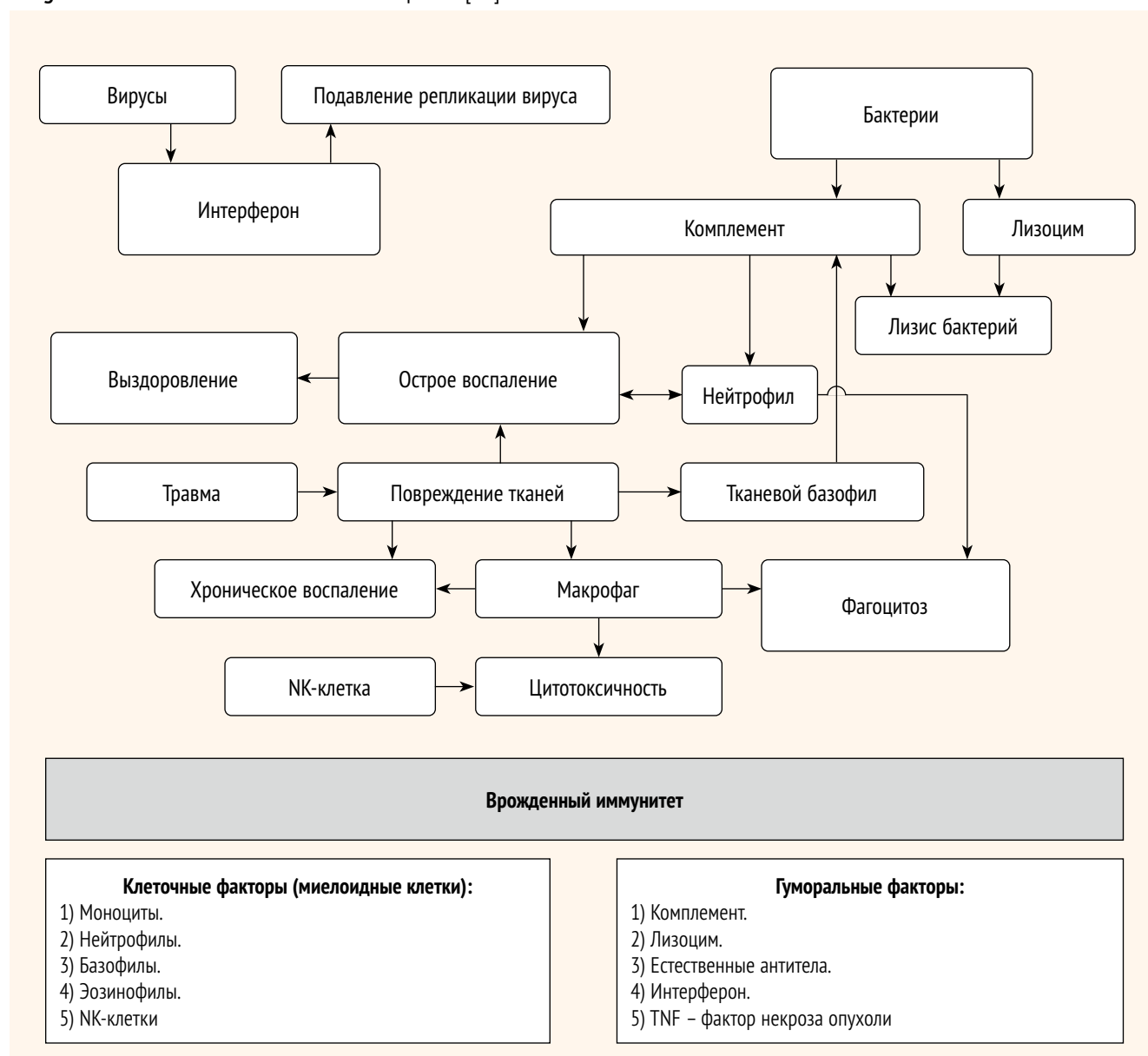
защиту организма путем модулирования (угнетения или стимуляции) реакции иммунитета [4].

В современных условиях одними из наиболее востребованных иммуномодуляторов являются препараты на основе фрагментов бактерий, химически чистые иммуномодуляторы и препараты, связанные с интерферонами (ИФН) как звеном иммунной защиты. Первая группа препаратов на основе фрагментов бактерий относится к препаратам экзогенного происхождения. Их действие направлено на фагоцитарные клетки, при этом повышается уровень провоспалительных цитокинов, активируются клетки адаптивного иммунитета, включается гуморальный иммунитет. Данные препараты назначают для профилактики и в острый период развития заболевания. В ряде работ указано повышение активности В-клеток и формирование иммунной памяти против возбудителей [5–9].

Химически чистые иммуномодуляторы представляют вторую группу препаратов. Их фармакологическое действие выражается в повышении активности клеток врожденного иммунитета (рис. 1) [1, 3, 10–16], что приводит к усилению цитотоксической активности натуральных киллеров, антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам животного и микробного происхождения [17–20].

Препараты, связанные с ИФН, являются третьей группой и подразделяются на индукторы ИФН и препараты, имеющие в составе ИФН α -2b. Зарегистрировано несколько препаратов, в состав которых, помимо ИФН α -2b, входят такие активные вещества, как витамины и продукты аминокислот [4]. Также существуют комбинированные препараты ИФН α -2b, в частности, с комплексом иммуноглобулинов (специфических и неспецифических антител).

● **Рисунок 1.** Механизм врожденного иммунного ответа [16]
 ● **Figure 1.** Mechanism of innate immune response [16]



Спектр действия препарата складывается из противовирусного, антибактериального и иммуномодулирующего эффекта [21, 22].

Установлено, что на разных этапах развития организма продуцируются ИФН, отличающиеся по структуре и биологическому действию. Так, у детей первых месяцев жизни продуцируется ранний ИФН с более низкими противовирусными и антипролиферативными свойствами. Дети раннего возраста способны продуцировать ИФН- α в несколько раз больше, чем взрослые [23]. Однако ранний ИФН имеет сниженную активность и не способен обеспечить надежную антивирусную защиту и иммуномодулирующую активность. Кроме того, противовирусный иммунитет ребенка отличается от иммунитета взрослого человека физиологической незрелостью и имеет свои особенности. В период новорожденности грудничков надежно защищают материнские антитела, но уже к 6 мес.

организм ребенка начинает продуцировать собственные иммуноглобулины классов IgM и IgG. Наряду с этим у грудничков наблюдается дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета (повышенное соотношение CD4/CD8), незрелость Т-клеточного звена и ограниченная способность к формированию иммунологической памяти за счет физиологически сниженной продукции антител. В раннем и младшем детском возрасте организм ребенка становится способен к активной продукции IgG, параллельно происходит процесс перестройки гемопоэза, созревания лимфоцитов и формирования местного иммунитета слизистых оболочек, что создает предпосылки к реализации аллергических реакций (аутоиммунная патология, атопия). В школьном возрасте идет активное созревание механизмов адаптивного иммунитета, завершается перестройка гемопоэза. Анатомо-физиологической незрелостью иммунной системы объясняется

высокая восприимчивость детей младшего возраста к инфекционным агентам¹ [24, 25].

Наиболее оптимальным для лечения и профилактики ОРВИ различной этиологии у пациентов всех возрастов признано применение рекомбинантных ИФН α -2b [23, 26]. Их эффективность увеличивается при условии применения препаратов с момента появления первых симптомов заболевания [27, 28].

В России ежегодно регистрируется порядка 18 млн обращений к врачу-педиатру с симптомами ОРВИ в течение первых трех и трех-пяти суток от начала заболевания. С точки зрения патофизиологии указанные временные промежутки относятся к разным стадиям инфекционного процесса [29]. В связи с этим необходимо учитывать фармакологические цели назначения ИФН α -2b пациентам в течение первых трех суток от начала появления симптомов ОРВИ и уже при течении заболевания более трех суток [30–33].

В настоящее время иммунную систему принято разделять на систему врожденного и адаптивного иммунитета [34]. При инфекционных респираторных заболеваниях крайне важно подключение обеих систем к защите организма [35–37]. На первом этапе в ответ на внедрение вируса инфицированные клетки начинают производить ранние ИФН – ИФН- α и ИФН- β , представляющие собой активные медиаторы врожденного противовирусного иммунитета. Под воздействием ИФН в здоровых неинфицированных вирусом клетках организма запускается синтез защитных противовирусных белков, которые не дают вирусам размножаться, тем самым создавая защитный противовирусный статус клеток [10, 38]. Выработка собственных ИФН – неспецифический физиологический механизм, всегда возникающий в ответ на проникновение различных вирусов. В случаях, когда количество собственного вырабатываемого ИФН недостаточно, а другие иммунные механизмы противовирусной защиты еще не успели активизироваться, силы организма слабеют и начинают проявляться симптомы вирусной инфекции.

На втором этапе иммунного ответа подключается адаптивная иммунная система, когда антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.) захватили образцы патогена [39]. Подключаются В-лимфоциты, синтезируются специфические иммуноглобулины. Важнейшим этапом работы адаптивного иммунитета является смена Т-хелперов 1-го типа на Т-хелперы 2-го типа, т. е. переход от острого воспаления в стадию разрешения патологического процесса [1, 10, 12, 13, 39, 40].

При возникновении риска присоединения вторичной бактериальной инфекции, предупреждения возможных осложнений и формирования иммунной памяти к патогену важной задачей для организма является подключение системы адаптивного иммунитета.

Поскольку одним из клинических проявлений недостаточности иммунного ответа при ОРВИ являются

вторичные бактериальные осложнения, представляется актуальным использование лекарственных препаратов, сочетающих противовирусные, антибактериальные и антитоксические антитела, принадлежащие к различным классам иммуноглобулинов [41, 42]. Так, в 1957 г. А. Isaacs et al. открыли белок ИФН и рассматривали его как фактор, определяющий феномен вирусной интерференции, т. е. способности задерживать развитие в клетках вирусов. Речь шла о неспецифической резистентности, индуцируемой самими вирусами и распространяющейся не только на вирус-индуктор, но и на другие агенты [43]. В это время начались работы по изучению свойств данного белка и возможности его использования для защиты от вирусной инфекции. Далее, в 1960 г., были проведены первые успешные исследования на добровольцах с обезьяньим ИФН [25, 44, 45].

Отечественные исследования успешно проходили по двум направлениям. Так, в НИИ гриппа АМН СССР (лаборатория интерферона) под руководством А.А. Смородинцева изучали возможности индукции ИФН живыми вакцинами² [46]. В Институте эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи разрабатывали основы производства и создания на лейкоцитах человека препарата лейкоцитарного ИФН по авторской методике В.Д. Соловьева [47]. Технологию производства препарата лейкоцитарного ИФН освоили в последующем в Болгарии, Японии, Великобритании, США [48–50].

Лекарственные препараты на основе рекомбинантных ИФН представлены на современном фармацевтическом рынке и все более активно применяются в комплексной терапии многих вирусных [50–52] и онкологических [53] заболеваний.

Таким образом, перед практикующим врачом стоит задача не только лечения респираторных вирусных заболеваний, но и предупреждения осложнений и выбора подходящего иммуномодулирующего средства с наиболее выраженными в этом отношении фармакодинамическими свойствами. Таким препаратом является Кипферон® в лекарственной форме суппозитория, который представляет собой комбинированный препарат, содержащий два активных действующих вещества: ИФН α -2b и многофункциональный набор специфических и неспецифических иммуноглобулинов А, М, G, что обеспечивает эффективную элиминацию вирусных, бактериальных и внутриклеточных патогенов при респираторных заболеваниях³.

Системный механизм действия препарата Кипферон® при респираторных инфекциях обусловлен активными действующими веществами в его составе и реализуется на слизистой оболочке кишечника. На поверхности слизистой оболочки активные компоненты препарата Кипферон® взаимодействуют с мембранными рецепторами иммунокомпетентных клеток лимфоидной

¹ Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2018 г. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь – декабрь 2018. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.

² Смородинцев А.А. *Теория и практика индукции интерферона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук*. Л.; 1969. 36 с.; Осидак Л.В. *Обоснование безвредности и профилактической активности живых вирусных вакцин-индукторов интерферона у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук*. Л.; 1973. 24 с.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Кипферон®. Номер регистрации Р N000126/01, дата регистрации 28.02.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c82f4cd-805f-4141-8bf8-de9f5678cc6a.

ткани пейеровых бляшек (Т-, В-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги и др.). Далее активированные иммунокомпетентные клетки, способные сами продуцировать ИФН α -2b, размножаются и распространяются по лимфатическому и кровеносному руслу. Таким образом, происходит усиление системного иммунного ответа за счет механизма рециркуляции лимфоцитов.

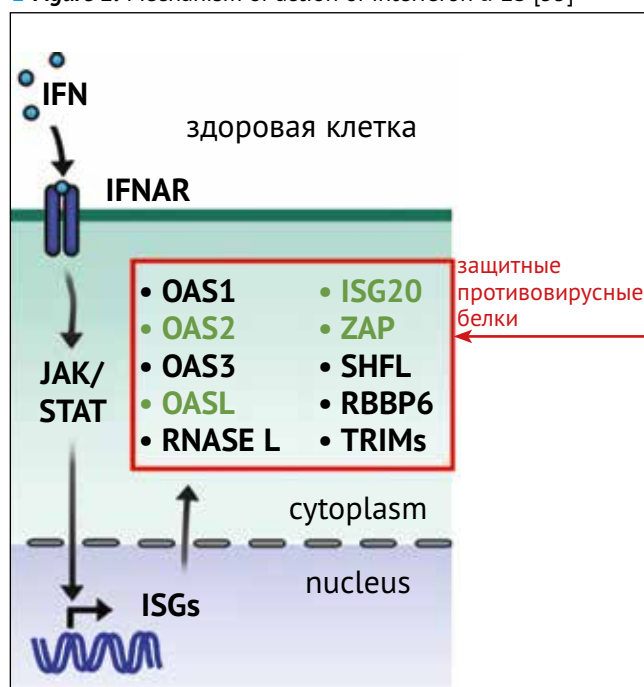
ИФН α -2b связывается со специфическими мембранными рецепторами IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1) и IFNAR2 и запускает внутриклеточный сигнальный путь, активирующий определенные гены на ДНК клетки, кодирующие синтез защитных противовирусных белков. Защитные белки блокируют репликацию вируса внутри клетки, сборку вирусных частиц и дальнейшее распространение и образование вирусных копий. Клетка становится устойчивой к проникновению и размножению вируса и сохраняет свою целостность и функцию – приобретает защитный противовирусный статус (рис. 2) [54, 55].

Антитела классов А, М, G, входящие в состав препарата Кипферон®, способны распознавать и связывать антиген посредством агглютинации, нейтрализации и преципитации, взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками лимфоидной ткани пейеровых бляшек, способны также запускать механизмы клеточной (активация НК-клеток) и комплемент-зависимой цитотоксичности.

Кроме того, иммуноглобулиновый компонент в качестве активного действующего вещества в составе Кипферона® был выбран неслучайно. За счет добавления белкового компонента увеличивается время сохранения противовирусной активности рекомбинантного ИФН α -2b на поверхности слизистой, так как иммуноглобулиновый компонент замедляет процесс инактивации рекомбинантных цитокинов (в том числе ИФН) в агрессивных средах организма. Более того, действие ИФН α -2b и антител в очаге инфекции – однонаправленное, обеспечивающее воздействие как на внутриклеточные, так и на внеклеточные формы возбудителей инфекций (вирусы, бактерии и внутриклеточные формы жизни)⁴ [54].

Препараты рекомбинантного ИФН- α доступны для применения в различных лекарственных формах как для местного, так и для системного воздействия. Среди лекарственных форм для системного применения следует особо выделить ректальные суппозитории как наиболее удобную лекарственную форму для педиатрической практики, поскольку у детей повышен рвотный рефлекс в связи с анатомо-физиологическими особенностями [56]. Местная лекарственная форма рекомбинантного ИФН α -2b в виде суппозитория, в отличие от парентеральных форм, не обладает иммуногенностью, т. е. не сопровождается увеличением в сыворотке крови титра анти-ИФН-антител, обеспечивает максимальную внутриочаговую концентрацию ИФН α -2b при значительном уменьшении системных побочных эффектов по сравнению с парентеральными формами экзогенного

● **Рисунок 2.** Механизм действия интерферона α -2b [55]
● **Figure 2.** Mechanism of action of interferon α -2b [55]



IFN – интерферон; IFNAR (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit) – субъединица альфа- и бета-рецепторов интерферона; JAK/STAT – внутриклеточный сигнальный путь; ISGs (Interferon-Stimulated Gene) – гены, стимулируемые интерфероном.

ИФН. Ректальные суппозитории удобно применять детям с рождения. При ректальном введении ИФН α -2b пик концентрации ИФН в сыворотке крови практически не уступает внутримышечному пути введения [57]. Замедленное всасывание ИФН α -2b при ректальном введении позволяет поддерживать высокую концентрацию ИФН в сыворотке крови. Показано, что у часто и длительно болеющих детей в острой фазе респираторной инфекции имеется выраженный дефицит ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови, отмечается недостаточность Т-клеточного звена иммунного ответа [56, 58]. Применение комбинированного препарата, содержащего ИФН α -2b и антитела, у детей с рекуррентными респираторными инфекциями является обоснованным. Так, было отмечено, что назначение иммунобиологического препарата Кипферон® в комплексной терапии респираторных инфекций у часто болеющих детей укорачивает длительность течения заболевания, способствует элиминации респираторных вирусов, нормализует показатели иммунной системы, положительно влияет на состояние микрофлоры дыхательных путей и предотвращает осложнения и рецидивы респираторных заболеваний в течение 1 года после курса лечения [56, 58].

Таким образом, заслуживает внимания значимость применения препаратов, воздействующих на иммунитет на различных этапах инфекционно-воспалительных процессов у детей.

Цель – проанализировать результативность системного применения комбинированного лекарственного средства Кипферон®, содержащего ИФН α -2b и комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), в терапии респираторных заболеваний у часто болеющих детей.

⁴ Рубальский О.В. *Рекомбинантные цитокины и их влияние на инфекционный процесс: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* М., 2000. 43 с.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2022 по 2023 г. было изучено состояние здоровья у 103 часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей в возрасте от 2 до 12 лет, которые были госпитализированы в пульмонологическое отделение детского стационара Центральной городской клинической больницы №18 (г. Казань) с диагнозами «острый рецидивирующий обструктивный бронхит», «внебольничная пневмония», «ринофарингит», «тонзиллофарингит». При поступлении дети были разделены на три группы, которые не имели между собой значимых различий по возрасту, полу и формам заболевания. Основную группу составили 36 детей, поступившие в 1-е сутки заболевания. В группу сравнения вошли 35 детей, которые поступили в стационар на 3–4-е сутки. Контрольную группу составили 32 ребенка, получавшие стандартный комплекс терапии согласно протоколам лечения нозологических форм. Около половины всех обследованных пациентов (48,54%) были мужского пола.

Диагностику острых респираторных заболеваний у всех детей, поступивших на лечение в стационар, проводили по стандартам: анализ анамнестических данных, результатов физикального и лабораторно-инструментального обследования, включая общие анализы крови и мочи, гемограмму, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки, спирометрию, пульсоксиметрию. Для оценки эффективности лечения использовали результаты физикального осмотра, динамику жалоб (катаральных явлений, болей в горле, недомогания, слабости, вялости, нарушений аппетита, головной боли, осиплости, кашля, одышки).

Все дети, поступившие на лечение в стационар, получали терапию по стандарту: диетотерапия, оральная регидратация, патогенетическая терапия с включением антибактериальных средств, симптоматическое лечение кашля, катаральных явлений, поливитамины.

При поступлении после получения письменного информированного согласия родителей в комплекс общепринятой терапии пациентов основной группы и группы сравнения было включено комбинированное лекарственное средство, содержащее ИФН α -2b и КИП (Кипферон®, ООО «Биннофарм Групп», Россия⁵) по 1 суппозиторию дважды в день на протяжении 7 дней. Данный курс выбран нами с учетом средней длительности пребывания ребенка в стационаре с указанными нозологическими формами заболеваний. Состав препарата Кипферон® в суппозиториях представлен следующими активными веществами: ИФН α -2b человеческий рекомбинантный 500 000 МЕ и КИП 200 мг – иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgA + IgM].

Дизайн исследования: проспективное открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по изучению эффективности лечения респираторных заболеваний с включением в комплекс общепринятой

терапии препарата Кипферон® в суппозиториях у детей, относящихся к диспансерной группе часто болеющих.

В интерпретации полученных результатов исследования у наблюдаемых групп детей использовали методы статистического анализа с использованием пакета стандартных программ STATISTICA 12.0 и методы визуализации на основе пакета Microsoft Excel. Достоверность различий исходных величин зависимых выборок (т.е. внутри групп) оценивали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, достоверность различий средних величин независимых выборок (т.е. между двумя группами) оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. При статистической обработке данных применяли методы вариационной статистики (относительные показатели рассчитывались с определением доверительных границ колебаний показателей с вероятностью безошибочного прогноза 95%). При анализе количественных показателей проводился расчет средних арифметических величин и средних квадратических отклонений – $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Родители заболевших детей обращались за медицинской помощью в поликлинику или приемный покой стационара по месту жительства в первые дни заболевания (66,02%) в основном со среднетяжелой формой (96,12%). В 81,55% случаях отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр в первые сутки, у остальных – по истечении 24 ч от начала болезни. У большинства детей повышение температуры тела сопровождалось развитием симптомов интоксикации, катаральных явлений и кашля. В первые сутки от начала заболевания кашель отмечался у 79,61% детей. В 85,43% случаев появление кашля наблюдалось с первых суток заболевания. Симптомы интоксикации отмечались на 2-й день болезни, принимая максимальную выраженность к 3–4-му дню. У 28,16% детей регистрировались воспалительные изменения в носо- и ротоглотке в виде фарингита, назофарингита и фаринготонзиллита.

Показатели содержания количества нейтрофилов и моноцитов позволяют оценить системы врожденного иммунитета [59]. Результаты общего анализа крови в остром периоде заболевания выявили достоверное увеличение содержания общих лейкоцитов за счет гранулоцитов. Так, с учетом анатомо-физиологических особенностей детского организма и различных нозологических форм изучаемых воспалительных поражений средние значения ($M \pm SD$) сегментоядерных нейтрофилов составили $6,82 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерных – $0,47 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ (из них при пневмонии средние значения достигали $4,71 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$), моноцитов – $9,47 \pm 1,36 \times 10^9/\text{л}$ (из них при пневмонии средние значения достигали $12,78 \pm 2,13 \times 10^9/\text{л}$); при этом снижалось количество общих лимфоцитов до $2,11 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$.

В исследовании были оценены показатели гуморального звена иммунитета по уровню сывороточных иммуноглобулинов. Так, по данным иммунограммы при

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Кипферон®. Номер регистрации Р N000126/01, дата регистрации 28.02.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c82f4cd-805f-4141-8bf8-de9f5678cc6a.

поступлении у пациентов всех исследуемых групп IgA составил в среднем $0,81 \pm 0,07$ г/л, значительно снижаясь при внебольничной пневмонии. IgM составил $1,72 \pm 0,13$ г/л, более значительно повышаясь до $2,38 \pm 0,74$ при внебольничной пневмонии. Уровень IgG у всех обследованных пациентов при поступлении составил $7,54 \pm 2,13$ г/л, при этом нами была отмечена разница в показателях – снижение $3,96 \pm 0,63$ г/л у часто и длительно болеющих дошкольников и повышение $13,18 \pm 2,37$ г/л у детей раннего возраста. Данный факт можно объяснить формированием изучаемой диспансерной группы часто болеющих детей раннего возраста в связи с началом посещения детского дошкольного учреждения и уже длительным сроком рекуррентных респираторных заболеваний, нередко торпидных у дошкольников.

Анамнестический анализ заболеваемости обследованных детей основной группы и группы сравнения выявил, что половина пациентов уже получали полный курс ИФН α -2b в течение года, предшествующего госпитализации. Частота заболеваний ОРВИ у них была статистически реже – 58,25% ($p = 0,0316$), чем у пациентов всех изучаемых групп, которые получали курс ИФН α -2b впервые – 16,5%. Примечательно, что положительное влияние предыдущий курс ИФН-препарата оказал и на заболеваемость гриппом изучаемых пациентов. Так, число заболевших среди детей основной группы и группы сравнения, применивших ИФН α -2b в течение последнего года, составило 42,72% ($p = 0,0284$), причем по продолжительности заболевания тоже отмечалась положительная динамика – $3,7 \pm 0,6$ дня ($p = 0,0413$). При этом следует отметить более редкое развитие осложнений – 4,2% случаев ($p = 0,0094$). В сравнении с пациентами всех изучаемых групп, которые не имели предшествующего полного ИФН-курса, обращает на себя внимание высокая частота (81,55%) и продолжительность ($6,3 \pm 0,5$ дня), а также развитие осложнений в 34,95% случаев.

Сравнивая сроки от начала болезни до назначения препарата Кипферон® в наблюдаемых группах детей, были установлены достоверно значимые различия. Так, введение препарата в ранние сроки заболевания детям способствовало более быстрой ликвидации всех симптомов заболевания. Было четко показано положительное влияние приема препарата на динамику и выраженность симптомов интоксикации (рис. 3).

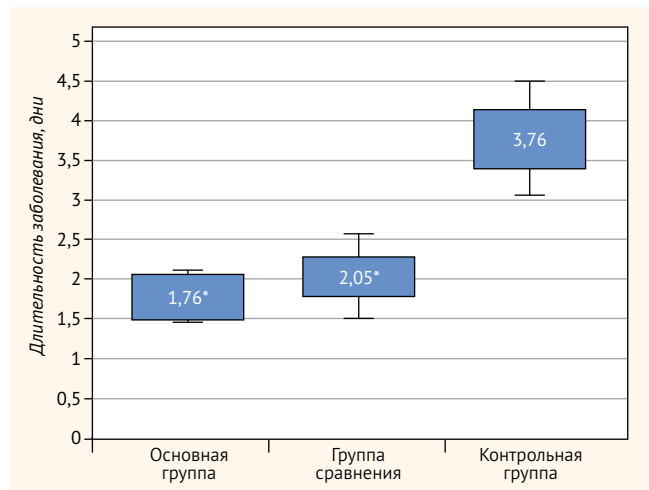
Начиная со вторых суток использования препарата число пациентов с выраженной интоксикацией в основной группе и группе сравнения статистически значимо сократилось ($p = 0,0276$ и $0,0318$ соответственно), особенно за счет снижения лихорадочной реакции. Так, в основной группе и группе сравнения лихорадка купировалась в среднем через $1,76 \pm 0,33$ и $2,05 \pm 0,29$ дня соответственно с момента поступления в стационар, что на 2 дня меньше, чем в контрольной группе – $3,76 \pm 0,38$ дня ($p = 0,0023$ и $0,0095$ соответственно).

Как известно, положительной динамикой кашля является его переход сухого во влажный [60–62]. Нами отмечены существенные различия сроков продол-

жительности респираторных симптомов у обследованных детей в зависимости от проведенного лечения. Так, переход в продуктивный кашель в основной группе наступал в среднем через $3,25 \pm 0,27$, в группе сравнения – через $5,23 \pm 0,31$, в контрольной – через $8,19 \pm 0,42$ дня ($p = 0,0009$ и $0,0161$ соответственно) (рис. 4).

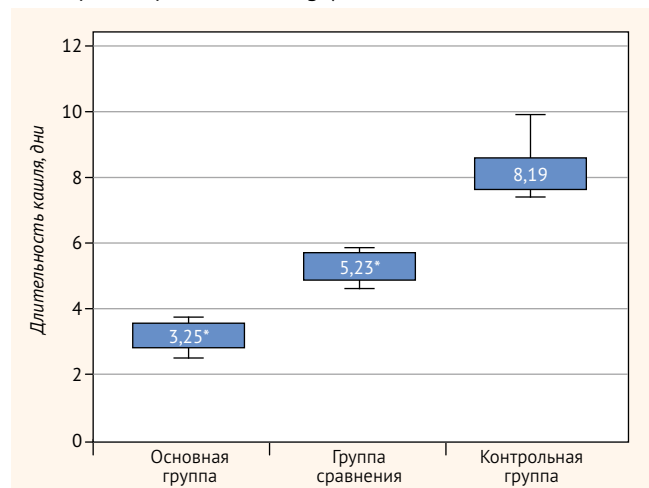
Как правило, именно этот клинический симптом, сохраняющийся более длительное время в сравнении с другими симптомами, определяет необходимость продолжения терапии ребенка и, соответственно, удлиняет сроки его пребывания в стационаре. У пациентов основной группы и группы сравнения сроки пребывания в стационаре были существенно меньше и составили в среднем $8,04 \pm 0,81$, чем в контрольной группе – $11,18 \pm 0,94$ дня ($p = 0,0016$).

● **Рисунок 3.** Длительность лихорадки у детей изучаемых групп
● **Figure 3.** Duration of fever in children of the study groups



Количественные значения – среднее количество дней купирования симптомов лихорадки.
* Статистически значимо относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

● **Рисунок 4.** Динамика кашля (в днях) у детей изучаемых групп (срок перехода сухого и малопродуктивного в продуктивный кашель)
● **Figure 4.** Changes in cough (in days) in children of the study groups (the length of time a dry and unproductive cough develops into productive cough)



Количественные значения – среднее количество дней перехода малопродуктивного кашля в продуктивный.
* Статистически значимо относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

На момент госпитализации у пациентов с бронхитом в основной группе и группе сравнения сухие хрипы в легких при аускультации выслушивались в 63,4% случаев, бронхообструктивный синдром – 15,2%. У 72,6% пациентов с внебольничной пневмонией отмечались влажные мелкопузырчатые хрипы и притупление перкуторного звука над очагом поражения. Уже на третий день госпитализации хрипы выслушивались лишь у 37,4% пациентов основной группы и группы сравнения. Согласно данным рентгенологического исследования пневмония носила преимущественно очаговый характер поражения (92,7%) в прикорневых или нижних отделах правого легкого.

У принимавших изучаемый иммунокомплексный препарат Кипферон® пациентов основной группы и группы сравнения достоверно раньше исчезали аускультативные изменения в легких: в среднем на $3,45 \pm 0,38$ и $4,02 \pm 0,29$ дня соответственно по сравнению с группой контроля – $5,72 \pm 0,41$ дня ($p = 0,0183$ и $0,0371$).

При включении в терапию Кипферона® гематологические показатели пациентов основной группы и группы сравнения значительно изменились, что привело к нормализации значений лейкоцитов, сегментоядерных, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. Зарегистрировано более раннее улучшение показателей анализа крови у детей основной группы, однако статистически значимых различий с пациентами группы сравнения они не имели ($p = 0,0572$). Результаты в динамике уровней иммуноглобулинов представлены на рис. 5. Нами отмечены статистически значимые изменения в показателях IgA, IgM при поступлении и выписке, а также по отношению к контролю в основной группе и группе сравнения, при этом необходимо отметить, что уровни IgG в основной группе и группе сравнения тоже заметно повышались ($p < 0,05$).

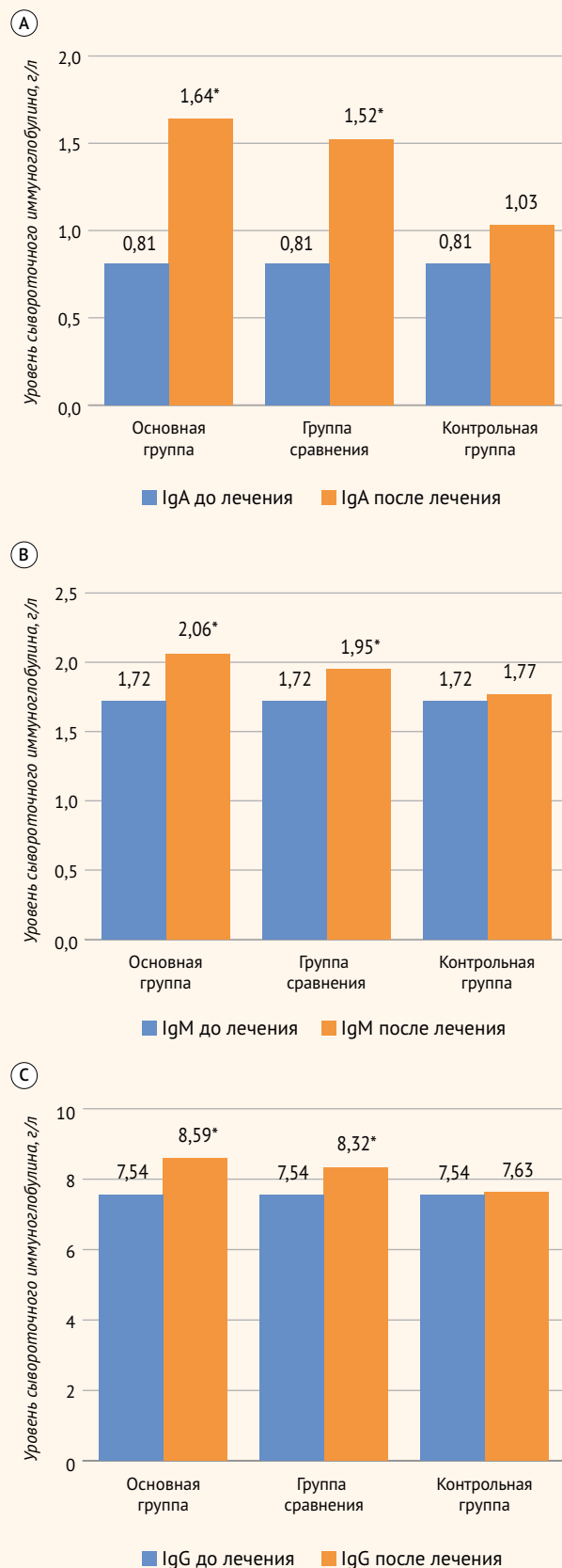
Положительное влияние, оказанное на лечение респираторных заболеваний Кипфероном®, сопровождалось хорошей переносимостью. Как показали результаты проведенного исследования, препарат хорошо переносился всеми детьми. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано нежелательных лекарственных и аллергических реакций за время наблюдения при включении в комплекс терапии респираторных заболеваний комплексного препарата Кипферон® в суппозиториях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективная защитная реакция организма при вирусных инфекциях начинается с синтеза ИФН-α клетками, зараженными вирусом. Так реализуется врожденный иммунитет. ИФН-α представляет собой многофункциональную систему цитокинов, передающих информацию здоровым клеткам и инициирующих в них синтез защитных противовирусных белков. ИФН защищают макроорганизм от патогенов, активируют иммунные клетки и запускают процесс апоптоза в зараженных вирусом клетках. Следовательно, крайне важно поддержание высокого уровня ИФН-α, что клинически обосновывает его применение. В нашем исследовании

● **Рисунок 5.** Динамика уровней сывороточного иммуноглобулина IgA (A), IgM (B) IgG (C) у детей изучаемых групп

● **Figure 5.** Changes in serum IgA (A), IgM (B) IgG (C) levels in children of the study groups



* Статистически значимо относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

лечебный эффект рекомбинантного ИФН α -2b у обследованных пациентов с рекуррентной респираторной патологией начинался уже с первых суток назначения препарата Кипферон® и характеризовался сокращением продолжительности госпитализации в среднем на 3 дня по сравнению с группой контроля. При обращении пациента за помощью в более поздние сроки запускается приобретенный иммунитет, что важно для профилактики бактериальной инфекции, дальнейшего формирования иммунной памяти и синтеза специфических иммуноглобулинов. На образование собственных антител требуется время, поэтому применение экзогенных иммуноглобулинов в составе КИП, включающего специфические и неспецифические антитела, в этом случае также имеет важное клиническое значение. Многолетняя практика применения показывает, что препараты на основе рекомбинантного ИФН- α эффективны и безопасны в терапии детей, в том числе новорожденных и недоношенных [23].

Также необходимо отметить, что ректальное применение препаратов рекомбинантного ИФН α -2b в виде суппозитория этиопатогенетически и иммунологически обосновано. Применение в схемах лечения детей с респираторной патологией в средней степени тяжести ИФН-содержащего препарата достоверно сокращает длительность периода интоксикации, купирует катаральные явления, позволяет существенно снизить внутрибольничное инфицирование и развитие осложнений. У детей с рекуррентной респираторной патологией, иммунодефицитных вследствие выраженного нарушения продукции цитокина, назначение рекомбинантного ИФН- α обосновано в качестве заместительной терапии.


Таким образом, включение в комплексную терапию острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей препарата Кипферон® оказало положительный эффект, выражающийся в нормализации общего и местного гомеостаза. Препарат зарекомендовал себя как эффективный при лечении среднетяжелых форм респираторных заболеваний. В клиническом аспекте это приводило к сокращению сроков госпитализации, более раннему купированию клинической симптоматики, благоприятному течению заболевания и улучшению качества жизни пациентов, что имеет медико-социальную и экономическую значимость.

ВЫВОДЫ

Эффективность противoinфекционного ответа существенно зависит от защитных реакций как самих инфицированных клеток, так и клеток врожденного иммунитета, развивающихся на ранних этапах инфицирования. Иммуностимуляторы достаточно широко востребованы в различных сферах медицины. Особое значение их применение приобретает при инфекционных респираторных вирусных процессах с высоким риском бактериальных осложнений. Коморбидные состояния широко распространены среди населения, в том числе детского, и представляют собой актуальную проблему.

В педиатрической практике широкое распространение приобрел мультидисциплинарный подход к назначению терапии в связи с особенностями патогенеза патологических состояний и иммунологическим статусом конкретного индивида. С учетом сказанного особое внимание уделяется комплексной персонализированной терапии с оптимальным вариантом подбора препаратов, сочетающих противовирусные и иммуномодулирующие свойства, эффективных при различных иммунных нарушениях согласно протоколу лечения той или иной нозологической формы. Спектр иммуномодуляторов с различными фармакологическими и иммунологическими механизмами действия многообразен. Основными точками приложения является воздействие на системы врожденного и адаптивного иммунитета. При этом при выборе препарата для каждой конкретной ситуации следует учитывать достаточно сильное отличие выраженности воздействия. Большой интерес представляют ИФН как многофункциональная система цитокинов, играющая важнейшую роль в защите организма от патогена, регуляции дальнейших иммунных процессов в организме, связанных с разрешением воспалительной реакции и предупреждением осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Учитывая процессы, включающие дисфункцию разных звеньев иммунного ответа у часто болеющих детей, клиническое значение в лечении и профилактике осложнений ОРВИ имеет применение препаратов, способных действовать на острую фазу и на стадию разрешения инфекционно-воспалительного процесса.
2. Включение препарата Кипферон® в комплекс стандартной терапии при среднетяжелой степени респираторных заболеваний у часто болеющих детей достоверно сокращало продолжительность интоксикации, лихорадки на 2 дня, приближало сроки перехода кашля в продуктивный или его регресса на 3–5 дней в зависимости от старта лечения иммунокомплексным препаратом, способствовало более быстрой нормализации аускультативной картины в легких, нормализации показателей иммунного статуса, а также сокращало сроки пребывания в стационаре на 3 дня по сравнению с контрольной группой.
3. Эффективным решением для подавления вирусной атаки, профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции, поствирусных осложнений и формирования хронических очагов инфекции при рекуррентных респираторных инфекциях является использование комплексного препарата, содержащего, наряду с ИФН α -2b, антитела IgA, IgM, IgG.
4. Применение комбинированного препарата, содержащего не только ИФН α -2b, но и антитела в лекарственной форме суппозитория ректальных способствует снижению частоты возникновения повторных заболеваний и степени их выраженности у часто болеющих детей. 

Поступила / Received 15.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023
Принята в печать / Accepted 09.06.2023

Список литературы / References

- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., Данилов А.Б. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека*. 2020;(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. *Farmateka*. 2020;(14):37–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>.
- Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Гончар В.В., Писарева М.М., Дондурей Е.А. и др. Рекомбинантный интерферон α -2b (Гриппферон) в терапии и профилактике ОРВИ. *Фарматека*. 2020;(1):80–91. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.1.80-91>.
- Osidak L.V., Afanas'yeva O.I., Golovacheva E.G., Gonchar V.V., Pisareva M.M., Dondurey E.A. and et al. Recombinant interferon α -2b (Grippferon) in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Farmateka*. 2020;(1):80–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.1.80-91>.
- Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Кукес 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;(1):148–158. <https://doi.org/10.21518/ms2023-011>.
- 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;(1):148–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-011>.
- Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Кукес И.В., Порядин Г.В., Поздняков Д.И. Интерферонсодержащие препараты: клиникофармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(11):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. Interferoncontaining drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):210–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.
- Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>.
- Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>.
- D'Alò G.L., Zorzi E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Storia e diffusione dei lisati batterici utilizzati come "vaccini". *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. Available at: https://www.igiennesanita.com/wp-content/uploads/2019/09/Interno_ISP_4-2017-corretto.pdf.
- Dang A.T., Pasquali C., Ludigs K., Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Sci Rep*. 2017;7:43844. <https://doi.org/10.1038/srep43844>.
- Souza F.C., Mocellin M., Ongaratto R., Leitão L.A.A., Friedrich F.O., Silveira V.D. et al. OM-85 BV for primary prevention of recurrent airway infections: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5262. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5262.
- Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Семенова Л.Ю. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(11):652–660. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2017/11/1028/>.
- 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>.
- 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://austinpublishinggroup.com/clinical-immunology/fulltext/ajci-v6-id1037.pdf>.
- 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>.
- Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. *Вестник РГМУ*. 2020;(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):5–13. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2020.054>.
- Кукес 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 органых и системных дисфункций. *Медицинский совет*. 2021;(12):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):72–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.
- Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Кукес И.В., Порядин Г.В., Поздняков Д.И. Интерферонсодержащие препараты: клиникофармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(11):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. Interferoncontaining drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):210–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.
- Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. Гомель: Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека; 2020. 38 с. Режим доступа: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2020-17.pdf.
- Yarets Yu.I. Interpretation of immunogram results. Gomel: Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 2020. 38 p. (In Russ.) Available at: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2020-17.pdf.
- Харит С.М., Галустьян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(2):55–61. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_2/azoksimera-bromid-bezopasnyy-i-effektivnyy-preparat-pri-lechenii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-ve/.
- Khari S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(2):55–61. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_2/azoksimera-bromid-bezopasnyy-i-effektivnyy-preparat-pri-lechenii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-ve/.
- Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):31–41. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
- Karaulov A.V., Gorelov A.V. Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Journal Infectology*. 2019;11(4):31–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
- Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ*. 2019;1(2):42–46. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/Vliyanie_azoksimera_bromida_na_formirovanie_vnekletochnyh_neytrofilnyh_lovushhek/.
- Pinegin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Pashchenkov M.V. Azoximer bromide effect on the neutrophil extracellular traps formation. *RMJ*. 2019;1(2):42–46. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/Vliyanie_azoksimera_bromida_na_formirovanie_vnekletochnyh_neytrofilnyh_lovushhek/.
- Hua S., Viganò S., Tse S., Zhengyu O., Harrington S., Negron 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>.
- Дурнева Е.И., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Интерфероны: патогенетическое обоснование при лечении наружного генитального эндометриоза и клиническая эффективность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):47–58. <https://doi.org/10.17816/IOWD68147-58>.
- Durneva E.I., Sokolov D.I., Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Interferons: pathogenetic rationale for the treatment of external genital endometriosis and clinical efficacy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):47–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD68147-58>.
- Калагина Л.С., Башкатова Л.А., Щербак Л.И. Опыт применения препарата Кипферон (суппозитории) у детей с острыми кишечными инфекциями.

- ми неустоановленной этиологии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):220–221. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4807.pdf.
- Kalagina L.S., Bashkatova L.A., Shcherbakova L.I. Experience of Kipferon (suppositories) medicine in children with acute enteric infections of unknown etiology. *Pediatrīa – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(6):220–221. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4807.pdf.
23. Заячникова Т.Е., Толокольников Е.В., Красильникова А.С., Семененко Т.А., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Клинико-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона α -2b в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019;9(4):58–66. <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.58-66>.
Zayachnikova T.E., Tolokolnikov E.V., Krasilnikova A.S., Semenenko T.A., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Clinical and laboratory efficacy of recombinant human interferon- α -2b used as part of the combination therapy of congenital pneumonia in premature babies. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2019;9(4):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.58-66>.
 24. Денисов Л.А., Шолохов И.В. Открытие интерферона и его клиническое применение. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):23–31. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00019>.
Denisov L.A., Sholokhov I.V. Interferon discovery and its clinical experience. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(1):23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00019>.
 25. Хлынина Ю.О., Арова А.А., Невинский А.Б. Применение интерферона альфа-2b для профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников. *Инфекционные болезни*. 2021;19(2):65–69. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-65-69>.
For citation: Khlynina Yu.O., Arova A.A., Nevinsky A.B. The use of interferon alpha-2b for prevention of novel coronavirus infection in healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021;19(2):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-65-69>.
 26. Руженцова Т.А., Левицкая Д.С. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. *Лечащий врач*. 2020;(3):52–57. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.93.40.008>.
Ruzhentsova T.A., Levitskaya D.S. Treatment of acute viral respiratory infections and influenza in children: metaanalysis results. *Lechaschi Vrach*. 2020;(3):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.93.40.008>.
 27. Бойко Н.В., Летифов Г.М., Ким А.С., Стагниева И.В. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатрия*. 2018;97(4):168–172. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172>.
Boyko N.V., Letifov G.M., Kim A.S., Stagnieva I.V. Evaluation of efficacy of treatment of acute tonsillorharyngitis associated with acute respiratory viral infections in children. *Pediatrīa*. 2018;97(4):168–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172>.
 28. Осидак Л.В., Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(3):33–38. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/255/33-38.pdf>.
Osidak L.V., Dondurey E.A., Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Afanasieva O.I. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. *RMJ. Medical Review*. 2019;(3):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/255/33-38.pdf>.
 29. Бокова Т.А. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: место препаратов интерферона в патогенетической терапии. *Лечащий врач*. 2017;(5):58–60. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436728>.
Bokova T.A. The influenza and acute respiratory viral infections in children: the place of interferon drugs in pathogenic therapy. *Lechaschi Vrach*. 2017;(5):58–60. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436728>.
 30. Калюжин О.В., Понезева Ж.Б., Купченко А.Н., Шувалов А.Н., Гусева Т.С., Паршина О.В. и др. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона α -2b при острых респираторных инфекциях. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):48–54. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-54>.
Kalyuzhin O.V., Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N., Shuvalov A.N., Guseva T.S., Parshina O.V. et al. Clinical and interferon-modulating efficacy of a combination of rectal and topical dosage forms of interferon- α -2b in acute respiratory infections. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;90(11):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-54>.
 31. Mager D.E., Jusko W.J. Receptor-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of interferon-beta 1a in humans. *Pharm. Res.* 2002;19(10):1537–1543. <https://doi.org/10.1023/a:1020468902694>.
 32. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):44–52. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-44-52>.
Krasnov V.V. The efficacy of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of ARVI. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-44-52>.
 33. Васильева Т.П., Чумаков А.С. Гриппферон: от экспериментальных исследований до практического использования. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2013;(2):124–131. Режим доступа: https://infect-dis-journal.ru/jarticles_infection/135.html.
Vasilieva T.P., Chumakov A.S. Grippferon: from pilot studies to practical use. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2013;(2):124–131. (In Russ.) Available at: https://infect-dis-journal.ru/jarticles_infection/135.html.
 34. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Кукес И.В. Современные иммунофармакологические возможности оценки свойства бензидамин-а для влияния на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский совет*. 2021;(11):111–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-111-117>.
Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Kukes I.V. Modern immunopharmacological methods of discovering new properties of benzydamin-a by its influence on innate and adaptive immune cells. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-111-117>.
 35. Lee G.Y., Han S.N. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*. 2018;10(11):1614. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.
 36. Понезева Ж.Б., Гришаева А.А., Маннанова И.В., Купченко А.Н., Яцышина С.Б., Краснова С.В. и др. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в условиях пандемии COVID-19. *Лечащий врач*. 2020;(12):56–60. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.66.011>.
Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Mannanova I.V., Kupchenko A.N., Yatsyshina S.B., Krasnova S.V. et al. Preventive efficacy of interferon α -2b in the COVID-19 pandemic. *Lechaschi Vrach*. 2020;(12):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.66.011>.
 37. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А. Диагностические экспресс-тесты в амбулаторной практике врача-педиатра. *Практическая медицина*. 2021;19(5):37–41. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-5-37-41>.
Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Zakirova A.M., Samorodnova E.A. Rapid diagnostic tests in the outpatient practice of a pediatrician. *Practical Medicine*. 2021;19(5):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-5-37-41>.
 38. Shim J.M., Kim J., Tenson T., Min J.Y., Kainov D.E. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses*. 2017;9(8):223. <https://doi.org/10.3390/v9080223>.
 39. 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>.
 40. Нельбюм И.В., Девятков М.Ю., Гендлер А.А., Мальцева С.М., Репин Т.М., Файзуллин В.Н. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):26–32. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-26-32>.
Feldblum I.V., Devyatkov M.Yu., Gendler A.A., Maltseva S.M., Repin T.M., Nikolenko V.N. The efficacy of intranasal recombinant interferon alpha-2b for emergency prevention of COVID-19 in healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-26-32>.
 41. Пикуза О.И., Закирова А.М., Волянюк Е.В., Филатов В.С., Пикуза А.В., Закиров А.М. Функциональный потенциал колонизационной защиты буккальных эпителиоцитов как индикатор клинического течения заболеваний респираторного тракта. *Практическая медицина*. 2023;21(1):76–80. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-1-76-80>.
Pikuza O.I., Zakirova A.M., Volyanyuk E.V., Filatov V.S., Pikuza A.V., Zakirov A.M. Functional potential of colonization defense of buccal epitheliocytes as an indicator of the clinical course of respiratory tract diseases. *Practical Medicine*. 2023;21(1):76–80 (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-1-76-80>.
 42. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитова Э.Л., Волянюк Е.В. Бактериальный лизат в терапии острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей. *Доктор.Ру*. 2021;20(3):11–16. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrīa/bakterialny-lizat-v-terapii-ostrykh-i-retsidiviruyushchikh-infektsiy-dykhatelynykh-putey-u-detey/>.
Pikuza O.I., Faizullina R.A., Zakirova A.M., Moroz T.B., Rashitova E.L., Volyanyuk E.V. Bacterial lysate in the therapy of acute and recurrent respiratory infections in children. *Doctor.Ru*. 2021;20(3):11–16. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrīa/bakterialny-lizat-v-terapii-ostrykh-i-retsidiviruyushchikh-infektsiy-dykhatelynykh-putey-u-detey/>.
 43. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond*. 1957;147(927):268–273. <http://doi.org/10.1098/rspb.1957.0049>.
 44. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии*. 2018;63(1):10–18. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>.
Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons.

- Problems of Virology*. 2018;63(1):10–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>.
45. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как. *Лечащий врач*. 2017;(9):66–77. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436809>.
Nesterova I.V. Interferon alpha drugs in clinical practice: when and how? *Lechaschi Vrach*. 2017;(9):66–77 (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436809>.
 46. Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Королева Е.Г., Тимченко В.Н. Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферонотерапии. *Детские инфекции*. 2017;16(1):7–12. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-7-12>.
Golovacheva E.G., Afanasyeva V.S., Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Obratsova E.V., Koroleva E.G., Timchenko V.N. The dynamics of the immune response to influenza in children treated with interferon. *Children Infections*. 2017;16(1):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-7-12>.
 47. Solov'ev V.D. The results of controlled observations on the prophylaxis of influenza with interferon. *Bull World Health Organ*. 1969;41(3):683–688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427762/>.
 48. Tyrrell D.A. Trials of interferon in respiratory infections of man. *Tex Rep Biol Med*. 1977;35:486–490. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/358470/>.
 49. Arnaoudova V. Treatment and prevention of acute respiratory virus infections in children with leukocytic interferon. *Virologie*. 1976;27(2):83–88. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/973346/>.
 50. Imanishi J., Karaki T., Sasaki O., Matsuo A., Oishi K., Pak C.B. et al. The preventive effect of human interferon-alpha preparation on upper respiratory disease. *J Interferon Res*. 1980;1(1):169–178. <https://doi.org/10.1089/jir.1980.1.169>.
 51. Li S.F., Gong M.J., Zhao F.R., Shao J.J., Xie Y.L., Zhang Y.G., Chang H.Y. Type I Interferons: Distinct Biological Activities and Current Applications for Viral Infection. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(5):2377–2396. <https://doi.org/10.1159/000495897>.
 52. Захарова И.Н. (ред.). *Современные возможности диагностики и лечения в педиатрии*. М.: Ремедиум; 2022. 392 с.
Zakharova I.N. (ed.). *Modern possibilities of diagnostics and treatment in pediatrics*. Moscow: Remedium; 2022. 392 p. (In Russ.)
 53. Wang H., Hu H., Zhang K. Overview of Interferon: Characteristics, signaling and anti-cancer effect. *Arch Biotechnol Biomed*. 2017;(1):001–016. <https://doi.org/10.29328/journal.hjb.1001001>.
 54. Гайдерова Л.А., Лебедева Ю.Н., Лобанова Т.Н., Лукинова Е.А. Сравнительная оценка использования моно- и поликлональных антител при определении подлинности различных лекарственных средств на основе интерферона альфа-2b. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(1):50–63. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-1-50-63>.
Gayderova L.A., Lebedeva Yu.N., Lobanova T.N., Lukinova E.A. Comparative evaluation of mono- and polyclonal antibodies used in identification of interferon alpha-2b products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(1):50–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-1-50-63>.
 55. Yang E., Li M.M.H. All About the RNA: Interferon-Stimulated Genes That Interfere With Viral RNA Processes. *Front Immunol*. 2020;11:605024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605024>.
 56. Савенкова М.С., Савенков М.П. Использование в педиатрической практике препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лекар-

- ственной форме суппозитории ректальные: кому? когда? какие? *Детские инфекции*. 2021;20(1):45–49. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-45-49>.
Savenkova M.S., Savenkov M.P. The use in pediatrics of recombinant interferon alfa-2b preparations in the dosage form rectal suppositories: whom? when? which ones? *Children Infections*. 2021;20(1):45–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-45-49>.
57. Корсунский В.Н., Брускин А.Б., Денисов Л.А., Иванов Р.А. Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона-альфа 2b. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2007;(1):24–29. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/ee2/genferon.pdf>.
Korsunsky V.N., Bruskin A.B., Denisov L.A., Ivanov R.A. Comparative study of the pharmacokinetics of various dosage forms of interferon-alpha 2b. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2007;(1):24–29. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/ee2/genferon.pdf>.
 58. Керимова М.К. Эффективность иммунобиологического препарата «Кипферон» у часто болеющих детей. *Наука и новые технологии*. 2008;(5-6):292–294. Режим доступа: <http://www.science-journal.kg/media/Papers/nntiik/2008/5/nntiik-2008-N5-6-292-294.pdf>.
Kerimova M.K. The effectivity of the immunobiological preparat – Kipferon in treatment of frequently ailing children. *Science and New Technologies*. 2008;(5-6):292–294. (In Russ.) Available at: <http://www.science-journal.kg/media/Papers/nntiik/2008/5/nntiik-2008-N5-6-292-294.pdf>.
 59. Пушкарева О.С., Изюрова Н.В. Клинические и иммунологические особенности пневмонии у детей города Челябинска. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2017;(2):70–74. Режим доступа: https://vestnik74.ru/vestnik/v2017_2.pdf.
Pushkareva O.S., Izurova N.V. Clinical and immunological features of pneumonia in children in the city of Chelyabinsk. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2017;(2):70–74. (In Russ.) Available at: https://vestnik74.ru/vestnik/v2017_2.pdf.
 60. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Персиянинова Е.С., Румянцев И.Г., Душкин Р.В. Кашель у детей: пути решения проблем. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(3):45–53. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/a0c/a0c2cb9741e41549c53f03b92fb804f5.pdf>.
Savenkova M.S., Afanasyeva A.A., Persyaninova E.S., Romyantseva I.G., Dushkin R.V. Coughing in children: ways to solve problems. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(3):45–53. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/a0c/a0c2cb9741e41549c53f03b92fb804f5.pdf>.
 61. Пикзуа О.И., Закирова А.М. Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике. *РМЖ*. 2017;(18):1312–1316. Режим доступа: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/685/1312-1316.pdf>.
Pikuza O.I., Zakirova A.M. Modern approaches to cough therapy in medical practice. *RMJ*. 2017;(18):1312–1316. (In Russ.) Available at: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/685/1312-1316.pdf>.
 62. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закирова

Написание текста – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, А.Е. Зотова

Сбор и обработка материала – Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова, Л.Ю. Пальмова, Д.Т. Шаяпова, А.Г. Кадриев, Л.А. Хайруллина, Р.П. Киселев, Д.А. Кадриев

Обзор литературы – А.М. Закирова, Л.Ю. Пальмова, Т.Б. Мороз, А.Г. Кадриев, Э.Л. Рашитова

Перевод на английский язык – Э.Л. Рашитова

Анализ материала – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Д.Т. Шаяпова

Статистическая обработка – Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова, Л.А. Хайруллина, Р.П. Киселев, Д.А. Кадриев

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova

Text development – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Arina E. Zotova

Collection and processing of material – Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova, Lyubov Yu. Palmova, Dilyara T. Shayapova, Albert G. Kadriev, Leila A. Khairullina, Roman P. Kiselev, Danil A. Kadriev

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Lyubov Yu. Palmova, Tatiana B. Moroz, Albert G. Kadriev, Elina L. Rashitova

Translation into English – Elina L. Rashitova

Material analysis – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Dilyara T. Shayapova

Statistical processing – Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova, Leila A. Khairullina, Roman P. Kiselev, Danil A. Kadriev

Информированное согласие: при проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent: written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заместитель декана педиатрического факультета, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 4214-9400; Scopus Author ID: 56175496000; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Мороз Татьяна Борисовна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая детским стационаром, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А; SPIN-код: 9675-4243; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsgb18@mail.ru

Шаяпова Диляра Тагировна, врач высшей квалификационной категории, заведующая пульмонологическим отделением детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А; ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; pdb-fp@yandex.ru

Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, ассистент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Пальмова Любовь Юрьевна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, 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; SPIN-код: 1196-2131; Scopus Author ID 57214085589; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Зотова Арина Евгеньевна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 4452-5236; <https://orcid.org/0009-0009-8274-0320>; queenarin@yandex.ru

Хайруллина Лейла Аделевна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0008-7555-9059>; Leyla.khayrullina.2017@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

Кадриев Данил Альбертович, студент лечебного факультета Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, к. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 56175496000; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Tatiana B. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Head of the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsgb18@mail.ru

Dilyara T. Shayapova, Doctor of the Highest Qualification Category, Head of the Pulmonology Department of the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; Assistant of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; pdb-fp@yandex.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Assistant 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

Lyubov Yu. Palmova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, 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 Faculty of Pediatrics, Laboratory Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID 57214085589; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Arina E. Zotova, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8274-0320>; queenarin@yandex.ru

Leila A. Khairullina, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7555-9059>; Leyla.khayrullina.2017@mail.ru

Roman P. Kiselev, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5749-0491>; xop12@yandex.ru

Danil A. Kadriev, Student of the Medical Faculty of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 74, Bldg. 3, Karl Marx St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Клиническая эффективность и антиоксидантные свойства индукторов интерферонов при лечении острых респираторных заболеваний у детей

Х.М. Вахитов[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru

Р.Н. Мамлеев, <https://orcid.org/0000-0001-7849-3202>, r.mamleev@mail.ru

Л.Ф. Вахитова, <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru

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

Резюме

Введение. Диагностика, лечение и профилактика респираторных инфекций в практике врача-педиатра занимают одно из ведущих мест. В настоящее время большое внимание уделяется различным звеньям патогенеза вирусных заболеваний дыхательных путей. Среди них особое значение придается системе антиоксидантной защиты и цитокиновой регуляции воспаления. Важным представляется изучение влияния различных лекарственных препаратов на данные звенья патогенеза с целью повышения клинической эффективности терапевтических методик.

Цель. Оценить клиническую эффективность и влияние на процессы перекисного окисления липидов препарата Кагоцел® при лечении респираторных вирусных инфекций у детей.

Материалы и методы. Проведено наблюдательное исследование с участием 124 детей в возрасте от 6 до 15 лет с проявлениями респираторной вирусной инфекции, получавших симптоматическое лечение, из них 89 детей дополнительно принимали противовирусную терапию препаратом Кагоцел®.

Результаты. Наряду с хорошей переносимостью препарата Кагоцел® и отсутствием побочных эффектов у детей на фоне его применения показан достоверно более короткий срок регресса основных клинических симптомов острой респираторной инфекции. Отмечено, что у детей на фоне приема Кагоцела® на 3-и–5-е сутки терапии происходит повышение суммарной антиокислительной активности плазмы крови и снижение уровня малонового диальдегида по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат, что демонстрирует антиоксидантные эффекты Кагоцела®, безусловно, положительно влияющие на характер течения процесса выздоровления.

Выводы. Показана высокая клиническая эффективность и наличие антиоксидантных эффектов у препарата Кагоцел®.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, индукторы интерферона, Кагоцел®, антиоксидантные свойства

Для цитирования: Вахитов Х.М., Мамлеев Р.Н., Вахитова Л.Ф. Клиническая эффективность и антиоксидантные свойства индукторов интерферонов при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(12):47–52. <https://doi.org/10.21518/ms2023-150>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy and antioxidant properties of interferon inducers in the treatment of acute respiratory diseases in children

Khakim M. Vakhitov[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru

Raushan N. Mamleev, <https://orcid.org/0000-0001-7849-3202>, r.mamleev@mail.ru

Lilia F. Vakhitova, <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Diagnosis, treatment and prevention of respiratory infections in the practice of a pediatrician occupy one of the leading places. Currently, much attention is paid to various links in the pathogenesis of viral respiratory diseases. Among them, particular importance is attached to the system of antioxidant defense and cytokine regulation of inflammation. It is important to study the effect of various drugs on these links of pathogenesis in order to increase the clinical effectiveness of therapeutic methods.

Aim. To evaluate the clinical efficacy and impact on lipid peroxidation of Kagocel® in the treatment of respiratory viral infections in children.

Materials and methods. An observational study was conducted involving 124 children aged 6 to 15 years with manifestations of a respiratory viral infection who received symptomatic treatment, of which 89 children additionally took antiviral therapy with Kagocel®.

Results. Along with the good tolerance of Kagocel® and the absence of side effects in children on the background of its use, a significantly shorter period of regression of the main clinical symptoms of acute respiratory infection was shown. It was noted

that in children taking Kagocel® on the 3rd–5th day of therapy, there is an increase in the total antioxidant activity of blood plasma and a decrease in the level of malondialdehyde compared with patients who did not take the drug, which demonstrates the antioxidant effects of Kagocel®, which certainly have a positive effect on the character course of the healing process.

Conclusion. Kagocel® has been shown to have high clinical efficacy and antioxidant effects.

Keywords: acute respiratory infections, children, interferon inducers, Kagocel®, antioxidant properties

For citation: Vakhitov K.M., Mamleev R.N., Vakhitova L.F. Clinical efficacy and antioxidant properties of interferon inducers in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):47–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-150>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные и бактериальные респираторные инфекции занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости. В группе детей от 0 до 14 лет их число превышает 80 тыс. зарегистрированных случаев на 100 000 детского населения [1]. Несмотря на современные научные достижения, респираторная патология в детской популяции остается сложной и многогранной проблемой, а многие механизмы ее формирования и течения полностью не раскрыты [2]. Известно, что одним из центральных звеньев, определяющих иммунорегуляторные функции организма, является система цитокинов, активирующаяся под воздействием макрофагов и опосредующая базовые реакции системы врожденного иммунитета на проникновение патогенов во внутреннюю среду организма [3]. Под их влиянием происходит вовлечение в защитную реакцию эпителиальных, эндотелиальных, дендритных клеток без обязательного их контакта с патогеном, а также «организация» эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления [3]. Среди цитокинов наиболее изучены интерфероны (ИФН) – низкомолекулярные белки, которые синтезируются различными клетками организма в ответ на внедрение инородных белков и нуклеиновых кислот [4, 5]. Биологическая активность ИФН настолько высока, что даже при малой концентрации они способны сделать клетку резистентной не только к вирусной, но и к бактериальной инфекции¹ [6]. Незрелость функциональной активности системы ИФН у детей во многом объясняет характерную для них высокую частоту заболеваемости острыми респираторными инфекциями, особенно в дошкольном периоде [7]. Например, по сравнению со взрослыми пациентами, у детей в возрасте от 1 мес. до 1 года способность к продукции ИФН клетками периферической крови снижена в 9 раз, а у детей в возрасте от 1 года до 3 лет – в 6 раз [8]. В настоящее время доказана способность ИФН вызывать экспрессию более 10 интерлейкинов, что позволяет относить их к активным участникам сети белков, регулирующих про- и противовоспалительные функции организма [9, 10].

В последнее десятилетие появились работы, в которых не исключается связь между системными нарушениями антиоксидантного статуса и цитокиновой регуляции, играющей определенную роль в возникновении

различных патологических состояний [11–13]. Можно предположить, что данные взаимодействия могут становиться значимым механизмом, влияющим на реакции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые, в свою очередь, являются одним из ключевых адаптационных звеньев, определяющих резистентность макроорганизма к инфекции [14–16]. Интересным предметом обсуждения может послужить выявление антиоксидантных или регулирующих перекисные процессы свойств у противовирусных препаратов.

В настоящее время в Российской Федерации к противовирусным средствам относят большую группу иммуномодуляторов, препаратов рекомбинантных интерферонов, индукторов интерферонов, ингибиторов нейраминидазы и блокаторов M2-каналов. Одним из перспективных направлений терапии ОРВИ является применение индукторов ИФН, представляющих собой высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, способные стимулировать образование эндогенного интерферона в организме больного. К индукторам ИФН относятся противовирусный препарат Кагоцел®, разработанный на базе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. Кагоцел® активирует продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках [17]. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел® повышение титра ИФН в кишечнике отмечается уже через 4 часа, а в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов, характеризуясь дальнейшей продолжительной (до 4–5 суток) циркуляцией в кровотоке. Высокий профиль безопасности и эффективности препарата Кагоцел® в качестве индуктора интерферонов продемонстрирован во многих экспериментальных (*in vitro*, *ex vivo*), доклинических (на животных моделях), клинических и наблюдательных (с участием пациентов разных возрастов) исследованиях [17]. Клиническая эффективность препарата была отмечена как в отношении лечения, так и предупреждения развития респираторных вирусных инфекций различной этиологии. В последних исследованиях в условиях *in vitro* была показана также высокая эффективность препарата в отношении нового пандемического штамма SARS-CoV-2 [18].

Целью настоящей работы явилась оценка клинической эффективности препарата Кагоцел® при лечении детей с респираторными вирусными инфекциями и его влияния на состояние перекисного гомеостаза пациентов.

¹ Шитикова О.Г. Иммуноотропные эффекты иммобилизованного интерферона альфа-2b и механизм его действия: автореф. дис. ... к-та мед. наук. Томск. 2016, 24 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/immunotropnye-effekty-immobilizirovannogo-interferona-alfa-2b-i-mekhanizm-ego-deistviya-eksp>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное пострегистрационное исследование эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел® для лечения детей с ОРВИ проведено на базе педиатрического отделения Клиники медицинского университета г. Казани за период 2016–2018 гг.

В исследовании приняли участие 124 ребенка в возрасте от 6 до 15 лет включительно, поступивших в стационар с клиническими признаками респираторной вирусной инфекции, которые были разделены на 2 группы в соответствии с назначенной до участия в исследовании терапией. В 1-ю группу вошли 89 детей, получавших дополнительно к симптоматической терапии в качестве противовирусного лечения препарат Кагоцел® по указанной в инструкции к медицинскому применению схеме (дозировка зависит от возраста): детям в возрасте 6 лет и старше рекомендуется принимать в первые 2 дня по 1 табл. 3 р/сут, в последующие 2 дня – по 1 табл. 2 р/сут (всего на курс 10 таблеток). 2-ю группу составили 35 детей, получавших только симптоматическое лечение (жаропонижающие средства, спазмолитики и назальные деконгестанты).

Дети исследуемых групп при поступлении в стационар были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния ($p > 0,05$) (табл. 1).

27% больных были госпитализированы в первый день болезни, 31% – на второй день и 42% – на третий и более день от начала заболевания. Клиническое обследование проводилось по единой программе в соответствии с рутинной клинической практикой и включало в себя: сбор жалоб, объективную оценку состояния больного и результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования в динамике. Учет основных клинических симптомов (кашель, ринит, лихорадка) проводился до начала терапии (0 день, при поступлении), затем на 3-й и 5-й дни и, при необходимости, на 10-й день от начала заболевания. Тяжесть состояния оценивалась по совокупности основных клинических симптомов. Дети с легким течением ОРВИ после верификации диагноза проходили лечение амбулаторно.

Биохимическое исследование крови включало: определение уровня С-реактивного белка (СРБ), малонового диальдегида (МДА) и антиокислительной активности плазмы крови (АОА). При необходимости верификации обструктивного синдрома оценивалась функция внешнего дыхания, а для исключения очаговых процессов проводилась рентгенография органов грудной клетки.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Microsoft Excel 2010»,

- **Таблица 1.** Общая характеристика детей исследуемых групп
- **Table 1.** Clinical characteristics of children of the study groups

Группы	Признаки			
	Пол (мал./дев.)	Возраст (годы)	Исходная тяжесть состояния, %	
			Легкая	Среднетяжелая
1-я (89 детей)	56/33	8,7 ± 1,6	37	63
2-я (35 детей)	19/16	8,2 ± 1,6	46	54

пакета программ «STATISTICA for Windows», версия 6.0. и SPSS 9.0. Сравнение данных проводилось на основе t-критерия Стьюдента, результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными критериями оценки клинической эффективности проводимой терапии ОРВИ были выраженность и сроки купирования основных клинических симптомов (кашель, ринит, лихорадка) на фоне приема симптоматической терапии (2-я группа) и добавления к ней противовирусного препарата Кагоцел® (1-я группа), а также оценка и сравнение динамики результатов лабораторных и инструментальных методов между группами.

Выраженность клинических симптомов оценивалась врачом по 4-балльной шкале на 1-е, 3-и и 5-е сутки исследования (0 баллов – симптом отсутствует, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – симптом выражен максимально) (табл. 2).

Результаты полученных данных показали, что на фоне приема препарата Кагоцел® купирование основных проявлений острой респираторной вирусной инфекции на 5-й день от начала лечения происходит у 87% детей (суммарный показатель выраженности клинических симптомов снизился в среднем с 8,0 до 1,1 балла), в то время как в группе детей, не получавших Кагоцел®, к 5-му дню от начала лечения клинические проявления ОРВИ исчезали только у 69% детей (при этом суммарный показатель выраженности клинических симптомов снизился в среднем с 7,8 до 1,9 балла) (рис.). Таким образом, было отмечено, что Кагоцел® помогает снижать выраженность симптомов ОРВИ, а также сокращать длительность заболевания.

Данные различия достоверны и свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Кагоцел® в терапии ОРВИ у детей, что позволяет его рекомендовать в качестве этиотропного противовирусного средства. Важно отметить, что у детей 1-й группы отмечена скорейшая положительная динамика не только вышеперечисленных симптомов (сокращения сроков и выраженности лихорадки в 3 раза, кашля в 2 раза, $p < 0,05$), но и таких субъективных жалоб, как першение в горле, головная боль и т. д.

- **Таблица 2.** Динамика выраженности клинических симптомов у детей исследуемых групп в баллах

- **Table 2.** Changes in clinical symptom severity scores in children of the study groups

Симптомы	1-я группа Кагоцел®			2-я группа Симптоматическая терапия		
	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.
Кашель	2,7 ± 0,11	1,9 ± 0,06	0,4 ± 0,01*	2,4 ± 0,17	2,0 ± 0,03	0,8 ± 0,02
Ринит	2,4 ± 0,13	0,9 ± 0,03	0,6 ± 0,07	2,8 ± 0,12	1,4 ± 0,02	0,8 ± 0,02
Лихорадка	2,9 ± 0,09	1,1 ± 0,04	0,1 ± 0,01*	2,6 ± 0,08	1,4 ± 0,05	0,3 ± 0,01

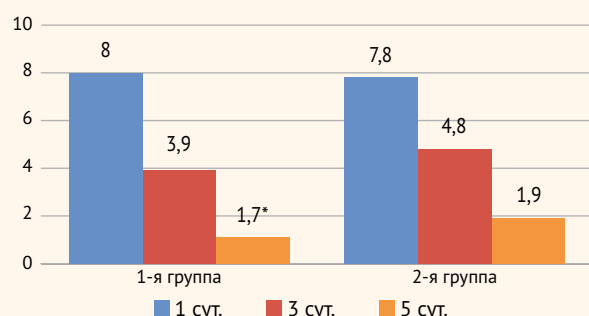
Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений у детей в различных группах в определенные сроки.

Анализ полученных данных выявил, что исходные лабораторные показатели в группах 1 и 2 статистически значимых отличий не имели, при этом у около 44% наблюдавшихся детей в общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз, у 39% – лейкопения. В 42% случаев в лейкоформуле отмечен относительный лимфоцитоз, в 29% – нейтрофильный сдвиг, что в целом отражает течение респираторной инфекции, а значения гемограммы (уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов) у большинства детей обеих групп находились в пределах возрастной нормы. Оценка динамики лабораторных показателей через 5 дней от начала лечения выявила тенденцию к нормализации уровня лейкоцитов и показателей лейкоформулы периферической крови у детей, получавших Кагоцел®, в 87% случаев, в то время как в группе сравнения данное значение составило лишь 74% ($p > 0,05$). Не исключено, что данная тенденция в группе Кагоцел® связана с регулирующей ролью индукторов интерферонов на фагоцитирующие клетки, которые участвуют в клеточном иммунном ответе: распознают зараженные вирусом клетки и убивают их, прерывая цикл размножения вируса.

Результаты динамического исследования уровня СРБ, МДА и суммарной АОА приведены в *табл. 3*. Исходные

● **Рисунок.** Суммарный показатель выраженности клинических симптомов

● **Figure.** Total clinical symptom severity score



Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений у детей в различных группах в определенные сроки.

● **Таблица 3.** Динамика уровня С-реактивного белка, малонового диальдегида и суммарной антиокислительной активности в плазме крови у детей исследуемых групп

● **Table 3.** Changes in the level of C-reactive protein, malonyldialdehyde and total plasma antioxidant activity in children of the study groups

Группы	СРБ, мг/л	МДА, мкмоль/л	АОА, %
Исходные данные 1-й и 2-й групп	22,49 ± 1,41**	5,47 ± 0,17**	7,93 ± 0,21**
5-й день лечения 1-й группы	14,2 ± 1,88***	3,64 ± 0,11***	9,96 ± 0,14*
5-й день лечения 2-й группы	19,1 ± 0,83**	4,27 ± 0,14	9,01 ± 0,18
Здоровые дети	4,8 ± 0,17	2,35 ± 0,21	11,39 ± 0,89

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными. ** $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми детьми.

средние величины уровня СРБ, МДА и АОА были сравнимы в обеих группах.

В результате исследования было обнаружено, что исходные величины СРБ у больных детей более чем в 5 раз превышали показатели здоровых детей. Данный факт свидетельствует о высоком уровне воспалительной активности и остроте течения вирусной инфекции при поступлении в стационар. За время наблюдения четкая тенденция к снижению СРБ отмечена у детей, получавших Кагоцел®, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Средние значения МДА в дебюте заболевания также значимо превышали контрольные значения, что свидетельствует о значительной активации процессов липопероксидации в данный период. На фоне приема препарата Кагоцел® отмечено достоверное снижение уровня МДА на 5-й день терапии до $3,64 \pm 0,11$ мкмоль/л ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения аналогичный показатель снизился лишь до $4,27 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что нормализация липопероксидации происходит медленно при излечении практически от любой инфекции. В связи с этим именно ускорение этого процесса нами рассматривалось как проявление антиоксидантных свойств Кагоцела®. Результаты проведенного исследования не позволяют однозначно трактовать повышение антирадикальной активности как следствие прямого противовирусного или антиоксидантного свойства препарата, однако обнаружение данного эффекта значительно расширяют наши представления о широте терапевтических эффектов данного препарата. Не исключено, что увеличенная выработка ИФН на фоне приема Кагоцела® приводит к ингибированию перекисных процессов опосредованно, через регуляцию про- и противовоспалительных реакций, таким образом оказывая антиоксидантный эффект.

Важно отметить, что исходно на фоне максимальных значений МДА нами фиксировались и предельно низкие уровни АОА – показателя, отражающего возможности компенсации перекисного стресса. Наблюдение в динамике выявило, что у детей 1-й группы к 5-му дню лечения показатели МДА достоверно снижались на фоне роста АОА ($p < 0,05$). Данный факт также свидетельствует о наличии антиоксидантных свойств у Кагоцела® и его способности нормализовать процессы перекисного окисления липидов в организме больного ребенка. В группе же сравнения к 5-му дню терапии была отмечена тенденция к снижению уровня МДА и росту АОА ($p > 0,05$). Полученные лабораторные данные демонстрируют проявление антиоксидантных свойств у Кагоцела®, которые, возможно, потенцируют основное действие препарата или являются одной из его составляющих. Важно отметить хорошую переносимость препарата Кагоцел®, удобство дозирования и отсутствие неблагоприятных побочных реакций при его использовании.

Результаты нашего исследования подтверждают, что препарат Кагоцел® обладает выраженными терапевтическими эффектами, определяющими не только положительную клиническую динамику течения ОРВИ,

но и стабилизацию целого каскада патофизиологических механизмов респираторной патологии и, в частности, системы липопероксидации. Не исключено, что стабилизирующая роль Кагоцела® на регуляцию клеточного и тканевого гомеостаза при вирусной инфекции может быть одной из составляющих ключевых звеньев нормализации клинической симптоматики.


ВЫВОДЫ

В результате проведенного наблюдательного исследования установлено, что:

■ применение Кагоцела® для терапии ОРВИ у детей старше 6 лет было клинически эффективным, что выразилось в сокращении и выраженности основных клинических симптомов ОРВИ (лихорадки в 3 раза ($p < 0,05$), кашля в 2 раза ($p < 0,05$)), а также стабилизации лабораторных показателей в сравнении с детьми, получавшими только симптоматическую терапию;

■ препарат Кагоцел® проявлял антиоксидантные свойства: на фоне приема препарата происходило достоверное снижение конечного продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида ($p < 0,05$) и рост суммарной антиокислительной активности плазмы ($p < 0,05$) крови по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, выявленные антиоксидантные свойства потенцируют основное противовирусное действие препарата Кагоцел® и являются одним из ключевых адаптационных звеньев, определяющих резистентность организма пациента к инфекции на фоне приема препарата.

Полученные данные позволяют подтвердить целесообразность включения препарата Кагоцел® в качестве этиотропного лечения ОРВИ у детей старше 6 лет как с первых дней заболевания, так и при позднем начале лечения (на 3-и–4-е сутки с момента начала ОРВИ). 

Поступила / Received 10.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.04.2023

Принята в печать / Accepted 28.04.2023

Список литературы / References

- 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 у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>. 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>.
- 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(58):57–65. Режим доступа: <file:///Users/Start/Downloads/28-28-PB.pdf>. Safiullin T.R., Vahitov H.M., Ereemeeva 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(58):57–65. (In Russ.) Available at: <file:///Users/Start/Downloads/28-28-PB.pdf>.
- 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>. 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>.
- Василевский И.В., Лавриненко А.В. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике. *Здравоохранение*. 2016;7(7):51–63. Режим доступа: <https://www.zdrav.by/farmakologiya/kliniko-farmakologicheskoe-obosnovanie-primeneniya-interferonov-v-klinicheskoy-praktike/>. Vasilevsky I.V., Lavrinenko A.V. Clinico-pharmacological rationale for the use of interferons in clinical practice. *Healthcare*. 2016;7(7):51–63. (In Russ.) Available at: <https://www.zdrav.by/farmakologiya/kliniko-farmakologicheskoe-obosnovanie-primeneniya-interferonov-v-klinicheskoy-praktike/>.
- Соколова Т.М., Ершов Ф.И. Обзор РНК-интерференция и система интерферона. *Цитокины и воспаление*. 2011;10(4):11–20. Режим доступа: <https://www.citokines.ru/2011/4/Art2.php>. Sokolova T.M., Ershov F.I. RNA-interference and the system of interferon. *Citokiny i Vospalenie*. 2011;10(4):11–20. (In Russ.) Available at: <https://www.citokines.ru/2011/4/Art2.php>.
- 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>. 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>.
- Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Индукторы интерферона: особенности индукции, регуляция продукции и фармакологическая активность. В: Анухин А.Ф., Анищенко В.В., Баязин В.А., Белов В.В., Быков А.В., Гайнуллина Ю.И. и др. (ред.) *Основные проблемы в современной медицине: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Волгоград, 10 октября 2015 г.* Волгоград: Инновационный центр развития образования и науки; 2015. Выпуск II, с. 236–239. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24315155>. Ershov F.I., Romantsov M.G. Interferon inducers: features of induction, production regulation and pharmacological activity. In: Apukhtin A.F., Anishchenko V.V., Balyazin V.A., Belov V.V., Bykov A.V., Gainullina Yu.I. et al. (eds) *The major challenges to modern medicine: collection of research papers following the results of the international research-to-practice conference*. Volgograd, October 10, 2015, Volgograd: Centre for Innovations in Education and Science; 2015. Issue II, p. 236–239. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24315155>.
- Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(3):12–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>. Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S. et al. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>.
- Милованов А.П., Фокина Т.В. Определяющее значение конституциональных интерферонов в онтогенезе человека и животных. *Архив патологии*. 2018;80(6):68–72. <https://doi.org/10.17116/1027-4065-2018-80-6-68-72>. Milovanov A.P., Fokina T.V. The decisive importance of constitutional interferons in human and animal ontogenesis. *Arkhiv Patologii*. 2018;80(6):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/1027-4065-2018-80-6-68-72>.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Линькова Н.С., Проняева В.Е. Влияние пептидных биорегуляторов и цитокинов на продолжительность жизни и возрастные изменения системы гемостаза (обзор литературы и собственных результатов). *Успехи физиологических наук*. 2013;44(1):39–54. Режим доступа: <https://www.libnauka.ru/journal/uspehi-fiziologicheskikh-nauk/vypusk-1-2013-uspehi-fiziologicheskikh-nauk/vliyanie-peptidnykh-bioregulyatorov-i-tsitokinov-na-prodolzhitelnost-zhizni-i-vozrastnye-izmeneniya-sistemy-gemostaza-obzor-literatury-i-sobstvennykh-rezultatov-uspehi-fiziologicheskikh-nauk/>. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Linkova N.S., Pronyayeva V.E. Effect of peptide bioregulators and cytokines on life span and age-related changes of hemostasis. *Uspehi Fiziologicheskikh Nauk*. 2013;44(1):39–54. (In Russ.) Available at: <https://www.libnauka.ru/journal/uspehi-fiziologicheskikh-nauk/vypusk-1-2013-uspehi-fiziologicheskikh-nauk/vliyanie-peptidnykh-bioregulyatorov-i-tsitokinov-na-prodolzhitelnost-zhizni-i-vozrastnye-izmeneniya-sistemy-gemostaza-obzor-literatury-i-sobstvennykh-rezultatov-uspehi-fiziologicheskikh-nauk/>.
- Гаджиев Д.Н., Аллахвердиев В.А., Гаджиев Н.Д. Особенности нарушений в системе цитокинов и перекисного окисления липидов при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):686–691. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-686>. Gadzhiev D.N., Allahverdiev V.A., Gadzhiev N.D. Features of disorders of the system of cytokines and lipid peroxidation in acute ulcerative gastroduodenal hemorrhages. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(5):686–691. (In Russ.) <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-686>.
- Колтаков И.А., Артюхов В.Г., Шилов С.В., Дельцова О.А., Нгихангва С.М. Исследование структурно-функционального состояния нейтрофилов

- крови человека в условиях воздействия $\alpha 2b$ интерферона. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация*. 2015;(3):59–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=vumcd&ysclid=hitox0igu536931171>.
- Koltakov I.A., Artyukhov V.G., Shilov S.V., Deltsova O.A., Nghihangva S.M. Study of structural and functional state of human neutrophils under the impact of human interferon A_{2b} . *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;(3):59–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=vumcd&ysclid=hitox0igu536931171>.
13. Borovskaya T.G. Preclinical and Clinical Evidence of Safety of Antiviral Drug with Immunomodulatory Activity. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018;19(3):271–276. Available at: https://www.researchgate.net/publication/328635126_Preclinical_and_Clinical_Evidence_of_Safety_of_Antiviral_Drug_with_Immunomodulatory_Activity.
14. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Закирова А.М., Ахметвалеева Ю.Н. Каскад метаболических нарушений при патологии органов дыхания у детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(3):56–60. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(3\).56-60](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(3).56-60).
Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya., Zakirova A.M., Akhmetvaleeva Ju.N. Cascade of metabolic disorders in respiratory organ disorders in children. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2017;10(3):56–60. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(3\).56-60](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(3).56-60).
15. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Сафиуллин Т.Р. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорождённых. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):803–808. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-803>.
- Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vakhitov K.M., Safiullin T.R. Role of lipid peroxidation and antioxidant defense destabilization in the pathogenesis of hypoxia in premature infants. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(5):803–808. (In Russ.) <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-803>.
16. 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. Казань: МедДок; 2018. 144 с. Режим доступа: <https://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
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. Kazan: MedDok; 2018. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
17. Солоруб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):113–119. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898113-119>.
Sologub T.V., Tsvetkov V.V. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(8):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898113-119>.
18. Логинова С.Я., Щукина В.Н., Савенко С.В., Борисевич С.В. Противовирусная активность препарата Кагоцел® in vitro в отношении вируса SARS-CoV-2. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(3–4):3–6. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-3-6>.
Loginova S.Y., Shchukina V.N., Savenko S.V., Borisevich S.V. Antiviral Activity of Kagocel® in vitro Against Virus SARS-CoV-2. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;65(3–4):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-3-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев
 Концепция и дизайн исследования – Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев
 Написание текста – Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев, Л.Ф. Вахитова
 Сбор и обработка материала – Р.Н. Мамлеев, Л.Ф. Вахитова
 Обзор литературы – Л.Ф. Вахитова
 Анализ материала – Р.Н. Мамлеев, Л.Ф. Вахитова
 Статистическая обработка – Р.Н. Мамлеев
 Редактирование – Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев
 Утверждение окончательного варианта статьи – Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев

Authors' contribution:

The concept of the article – Khakim M. Vakhitov, Raushan N. Mamleev
 The concept and design of the study – Raushan N. Mamleev, Khakim M. Vakhitov
 Text development – Khakim M. Vakhitov, Raushan N. Mamleev, Lilia F. Vakhitova
 Collection and processing of material – Raushan N. Mamleev, Lilia F. Vakhitova
 Literature review – Lilia F. Vakhitova
 Analysis of the material – Raushan N. Mamleev, Lilia F. Vakhitova
 Statistical processing – Raushan N. Mamleev
 Editing – Khakim M. Vakhitov, Raushan N. Mamleev
 Approval of the final version of the article – Raushan N. Mamleev, Khakim M. Vakhitov

Информация об авторах:

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vhakim@mail.ru
Мамлеев Раушан Нурович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; r.mamleev@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

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
Raushan N. Mamleev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; r.mamleev@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

Микробиологическое обоснование целесообразности применения эфирных масел лекарственных растений в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Е.В. Иванова¹, Е.И. Данилова^{2✉}, danilowa@list.ru, И.Н. Чайникова^{1,2}, О.Е. Челпаченко¹, С.Б. Фадеев^{1,2}, Т.А. Бондаренко¹, А.В. Бекпергенова¹

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

² Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6

Резюме

Введение. Неоспорима роль нарушений микрофлоры респираторного тракта в качестве этиологического и патогенетического фактора развития воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП), высока значимость факторов персистенции респираторных условно-патогенных микроорганизмов. Традиционное использование при патологии ВДП антибиотиков и антимикотических средств потерпело фиаско ввиду значительного роста количества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и развития ряда нежелательных побочных реакций у больных. Альтернативное преимущество в этих условиях приобретают препараты растительного происхождения.

Цель. Провести сравнительное исследование *in vitro* антибактериальной и антимикотической активности растительных эфирных масел, входящих в композицию масла «Дыши», и самой композиции масла «Дыши» в отношении условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей воспалительных заболеваний ВДП.

Материалы и методы. В работе использовали эфирные масла гвоздики, можжевельника, перечной мяты, эвкалипта, а также композицию масел «Дыши». В качестве тест-культур использовали культуры бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ICIS-278, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и *Candida albicans* ATCC 24433. В качестве представителя нормобиоты ВДП был выбран штамм *Staphylococcus epidermidis* 25, изолированный от условно-здорового человека. Антимикробная активность эфирных масел определялась методом диффузии в питательном агаре, МПК – методом серийных разведений.

Результаты. Установлено наличие зон выраженной задержки роста золотистого стафилококка, клебсиеллы и псевдомонады, а также дрожжеподобных грибов при воздействии композиции масел «Дыши», в то время как в отдельности используемые масла видимого влияния на рост бактерий и грибов не оказывали, что свидетельствует о синергизме входящих в состав препарата масел.

Выводы. Доказано наличие синергидного антимикробного действия композиции масла «Дыши» в отношении условно-патогенных бактерий и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Отсутствие ингибирующего влияния на рост эпидермального стафилококка, являющегося представителем нормобиоты верхних дыхательных путей, свидетельствует о возможном избирательном эффекте масла «Дыши», направленном на поддержание колонизационной резистентности биотопы ВДП.

Ключевые слова: эфирные масла, синергизм, антимикробная активность, условно-патогенные микроорганизмы, дети

Для цитирования: Иванова Е.В., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Челпаченко О.Е., Фадеев С.Б., Бондаренко Т.А., Бекпергенова А.В. Микробиологическое обоснование целесообразности применения эфирных масел лекарственных растений в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2023;17(12):55–61. <https://doi.org/10.21518/ms2023-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microbiological justification of the advisability of using essential oils of medicinal plants in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract

Elena V. Ivanova^{1,2}, Elena I. Danilova^{2✉}, danilowa@list.ru, Irina N. Chainikova^{1,2}, Olga E. Chelpachenko¹, Sergey B. Fadeev^{1,2}, Taisia A. Bondarenko¹, Anastasia V. Bekpergenova¹

¹ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Abstract

Introduction. The role of the respiratory tract microflora violations as an etiological and pathogenetic factor in the development of the inflammatory upper respiratory tract disease is indisputable, and the importance of persistence factors of respiratory opportunistic microorganisms (URT) is high. The traditional use of antibiotics and antimycotic agents in the pathology of URT has failed due to a significant increase in the number of antibiotic-resistant strains of microorganisms and the development of a number of undesirable adverse reactions in patients. An alternative advantage in these conditions is belonged to herbal preparations.

Aim. To conduct a comparative in vitro study of antibacterial and antifungal activities of the plant essential oils as a component of the Dyshi Oil composition and the Dyshi Oil composition itself against opportunistic microorganisms – causative agents of inflammatory upper airway diseases.

Materials and methods. Essential oils of clove, juniper, peppermint, eucalyptus, as well as the composition of oils “Dyshi” were used in the work. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ICIS-278, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and *Candida albicans* ATCC 24433 bacterial cultures were used as test cultures. *Staphylococcus epidermidis* 25 strain, isolated from a conditionally healthy person, was chosen as a representative of the URT normobiota. Antimicrobial activity of essential oils was determined by the method of diffusion in nutrient agar, MIC – by the method of serial dilutions.

Results. The presence of zones of pronounced growth retardation of *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* and *Pseudomonas*, as well as yeast-like fungi was established when exposed to the composition of “Dyshi” oils, while separately used oils did not have a visible effect on the growth of bacteria and fungi, which indicates a synergistic interaction of the drug oils components.

Conclusion. The presence of a synergistic antimicrobial effect of the “Dyshi” oil composition against opportunistic bacteria and yeast-like fungi of the genus *Candida* has been proven. The absence of an inhibitory effect on the growth of *Staphylococcus epidermidis*, which is a representative of the upper respiratory tract normobiota indicates a possible selective effect of “Dyshi” oil aimed at maintaining the colonization resistance of the URT biotope.

Keywords: essential oils, synergy, antimicrobial activity, opportunistic microorganisms, children

For citation: Ivanova E.V., Danilova E.I., Chaynikova I.N., Chelpachenko O.E., Fadeev S.B., Bondarenko T.A., Bekpergenova A.V. Microbiological justification of the advisability of using essential oils of medicinal plants in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-184>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лидирующее положение среди заболеваний респираторной системы занимает воспалительная патология верхних дыхательных путей (ВДП), включающая острый и хронический ринит, риносинусит, аденоидит, фарингит, тонзиллит, ларингит. Острые воспалительные заболевания ВДП могут вызывать более 300 различных микроорганизмов: вирусы, бактерии, атипичная флора (микоплазмы, хламидии, легионеллы, пневмоцисты) и грибы.

Респираторный тракт постоянно подвергается воздействию микроорганизмов посредством ингаляции либо микроаспирации, при этом заболевание реализуется не всегда. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие бактериальной ДНК как в верхних, так и в нижних отделах дыхательных путей, что служит доказательством существования здорового микробиома респираторного тракта. Неоспорима роль нарушений микрофлоры респираторного тракта в качестве этиологического и патогенетического фактора их развития, высокая значимость факторов персистенции респираторных патогенов (*Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*) на слизистой верхних дыхательных путей [1].

Для лечения острых и хронических заболеваний ВДП традиционно используются антибактериальные препараты (АБП), которые широко применяются в условиях первичного звена здравоохранения. Но зачастую

бесконтрольное и необоснованное их применение ведет к значительному росту количества штаммов бактерий, устойчивых к различным АБП. В частности, выявлена устойчивость *Staphylococcus aureus* к метициллину, которая уже в 1990-х гг. достигла 30% среди клинических изолятов по всему миру; отмечается рост количества полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия [2]. Наряду с недостаточной эффективностью, использование антибиотиков ведет к ряду побочных эффектов: повышению риска сосудистой смерти в 2,88 раза (макролиды); аллергическим реакциям в 5% случаев (пенициллины); хондро- и артротоксичности, гепатотоксичности (фторхинолоны); к развитию синдрома Стивенса – Джонсона (ко-тримоксазол); антибиотикоассоциированным диареям, псевдомембранозному колиту, вызванному *C. difficile* (любые АБП); появлению резистентных штаммов микроорганизмов, приводя к нарушению нормального микробного биоценоза различных биотопов, включая ВДП [3].

Растущая повсеместно устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам и участвовавшие вспышки инфекционных заболеваний, включая пандемию COVID-19, явились мощным стимулом для разработки лекарственных препаратов на основе натуральных продуктов растительного происхождения [4]. В растениях содержится большое разнообразие активных компонентов, что делает их богатым источником противомикробных средств в качестве альтернативы антибиотикам или

компонентов, усиливающих их действие. Структурное разнообразие растительных компонентов обеспечивает реализацию их действия посредством различных механизмов в отличие от традиционных противомикробных препаратов. Высокая биологическая активность растительных экстрактов может быть связана с тем, что различные метаболиты, входящие в экстракты, обладают синергидным эффектом.

Спектр антимикробного действия эфирных масел (ЭМ) и их компонентов затрагивает практически все группы микроорганизмов. Благодаря своей липофильности эфирные масла могут легко проникать через бактериальную и вирусную мембраны, вызывая их разрыв, тем самым подавляя развитие бактерий, грибов, вирусов и различных видов простейших [4–6].

Большинство структурных соединений, образуемых растениями, являются вторичными метаболитами, которые неоднородны по биосинтезу и структуре [7, 8]. Они проявляют антибактериальную активность *in vitro* и *in vivo*, причем большинство из этих соединений действуют как прямые ингибиторы роста, некоторые из них обладают антимикробными свойствами благодаря своим антиоксидантным свойствам. В целом антибактериальные свойства продуктов растительного происхождения включают ингибирование синтеза бактериальной клеточной стенки, разрушение клеточной мембраны, ингибирование синтеза бактериального белка, репликацию ДНК и метаболических путей, что делает их оптимальными кандидатами для будущей разработки лекарственных средств [9, 10]. Кроме того, они могут ингибировать механизмы, участвующие в устойчивости бактерий к антибиотикам, включая сверхэкспрессию эффлюксных насосов, структурную модификацию поринов и системы «антибиотик – мишень», что может привести к разработке новых подходов к преодолению устойчивости к антибиотикам [7, 11].

В этой связи в последние годы наблюдается возрастание интереса к использованию инновационных антимикробных средств, которые являются потенциальной альтернативой традиционной антибиотикотерапии. Одним из перспективных направлений профилактики и лечения воспалительных заболеваний ВДП является использование ЭМ лекарственных растений путем введения в организм через дыхательные пути в виде ингаляций. ЭМ могут оказывать прямое воздействие на микробные агенты, являющиеся возбудителями воспалительных заболеваний ВДП, а также служить фактором для снижения резистентности к антибактериальным препаратам. В то же время современная фитотерапия должна опираться на доказательную научную базу, использовать стандартизованные и зарегистрированные лекарственные средства, иметь совместимость с другими фармакологическими препаратами и не обладать токсическими свойствами [12]. Таким характеристикам, по данным ряда авторов, соответствует композиция ЭМ масла «Дыши» [13–15].

Ряд исследований указывают на наличие у масла «Дыши» антимикробных свойств. Так, в работе коллектива авторов [16] показана ингибирующая активность композиции данных ЭМ в отношении способности

условно-патогенных микроорганизмов к биопленкообразованию (БПО), что рассматривается как один из подходов к предотвращению развития антибиотикорезистентности.

Учитывая вышеизложенное, **цель** работы – провести сравнительное исследование *in vitro* антибактериальной и антимикотической активности растительных эфирных масел, входящих в композицию масла «Дыши», и самой композиции масла «Дыши» в отношении условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей воспалительных заболеваний ВДП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали эфирные масла гвоздики, можжевельника, перечной мяты, эвкалипта (OLEOS, Россия), а также композицию масел «Дыши» (АО «АКВИОН», Россия), в которую входят шесть натуральных растительных эфирных масел (эвкалиптовое, мятное, каепутовое, гвоздичное, можжевелевое, винтергриновое) и левоментол. В качестве объектов были выбраны тест-штаммы условно-патогенных микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ICIS-278, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27653 и *Candida albicans* ATCC 24433. В качестве представителя нормобиоты верхних дыхательных путей был выбран штамм *Staphylococcus epidermidis* 25, изолированный от условно-здорового человека. Штаммы засеивали газоном в чашки Петри с питательным агаром и культивировали 24 ч в условиях термостата (37 °C).

Для определения антимикробной активности эфирных масел и их композиции «Дыши» использовали метод диффузии в питательном агаре. Суспензию каждого исследуемого образца микроорганизма, разбавленную до 6×10^4 клеток/мл, распределяли шпателем Дригальского на поверхности питательного агара в чашках Петри. Стерильные диски из фильтровальной бумаги (диаметром 6 мм) пропитывали 0,1 мл исследуемого эфирного масла и помещали на поверхность засеянного агара. Чашки инкубировали при 37 °C в течение 24 ч. Чувствительность штаммов определяли по диаметру зон ингибирования роста микроорганизмов (измеряли в миллиметрах).

Для исследования минимальной подавляющей активности композиции масел «Дыши» в отношении тест-штаммов были приготовлены ее водные растворы путем солюбилизации эфирных масел раствором полисорбат 20 с последующим серийным разведением до 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 и 1:32, что соответствовало концентрации эфирных масел 400,0, 200,0, 100,0, 50,0 и 25,0 мг/мл [17]. Изучение роста, размножения микроорганизмов в присутствии ряда разведений композиции масел «Дыши» проводили фотометрическим методом на приборе Elx808 (BioTek, США) с последующим высевом тест-штаммов методом секторного посева на твердый питательный агар и культивированием их в течение 24 ч в термостате. В результате были определены значения минимальной

ингибирующей концентрации (MIC) и минимальной бактерицидной концентрации (MBC) композиции «Дыши» в отношении тест-штаммов.

Все эксперименты выполнены не менее чем в трех дублях. Полученные результаты обработаны статистически с вычислением непараметрического критерия Манна – Уитни ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе установлено, что в отношении грибов рода *Candida* умеренным антимикробным действием обладало масло гвоздики ($6,8 \pm 0,5$ мм), а более заметную задержку роста вызвало масло «Дыши» ($11,8 \pm 1,2$ мм) ($p \leq 0,05$). Остальные эфирные масла не проявляли антимикробного действия в отношении грибов. Выраженную задержку роста золотистого стафилококка оказывала композиция масел ($9,67 \pm 0,6$ мм) ($p \leq 0,05$), другие исследуемые масла не влияли на рост данной культуры (*pus.*). Подобная закономерность была выявлена и при исследовании влияния масел на рост штаммов клебсиеллы и псевдомонады: заметную задержку роста вызвало масло «Дыши» ($12,4 \pm 1,3$ и $9,5 \pm 0,7$ мм соответственно, $p \leq 0,05$) и отсутствовала выраженная задержка роста указанных бактериальных культур у других исследуемых масел. Следует отметить, что в отношении эпидермального стафилококка, являющегося представителем нормобиоты, не выявлено существенного влияния на его рост всех исследуемых масел и композиций (*pus.*).

Оценивая антимикробное действие масла гвоздики, выявленное в данном исследовании (преимущественно в отношении грибов рода *Candida*), следует отметить, что эвгенол, являющийся основой этого масла, относится к биологически активному соединению, содержащемуся во многих травянистых растениях, в т. ч. источником его является и гвоздика. Терапевтические свойства эвгенола проявляются в антиоксидантной, противомикробной,

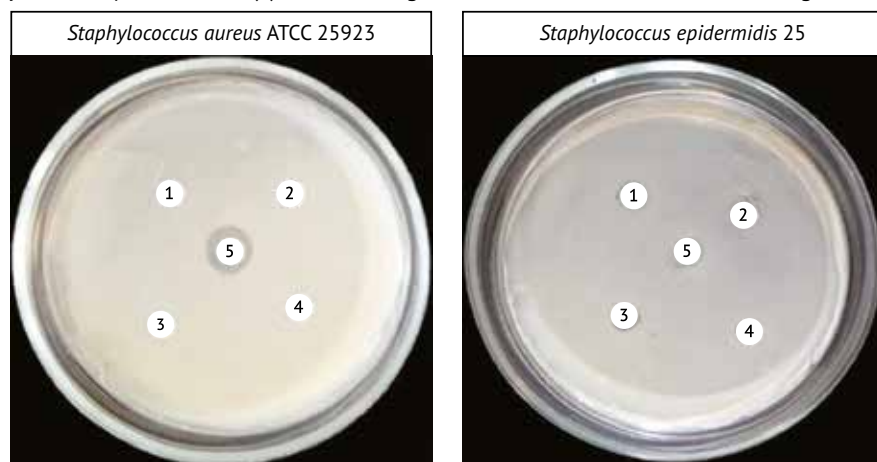
анестезирующей, противовоспалительной, антиканцерогенной и противодиабетической активности [18].

В настоящее время прогресс в разработке лекарств сосредоточен на внедрении новых препаратов, которые могут одновременно ингибировать ключевые ферменты, участвующие в пути биосинтеза эргостерола. Как известно, эргостерол является ключевым стероидным компонентом клеточной мембраны грибов, включая плесневые и дрожжевые грибы. Любое снижение уровня эргостерола в клеточной мембране грибов делает их уязвимыми к повреждению клеточной мембраны и даже ее гибели. Большинство противогрибковых препаратов нацелены на ключевые ферменты, участвующие в пути биосинтеза эргостерола: сквален-эпоксидаза (SE) и 14 α -деметилаза (CYP51 – член семейства цитохромов P450). Одним из таких хорошо зарекомендовавших себя природных противогрибковых фитохимикатов является эвгенол. В экспериментальных исследованиях J. Prajapati установлено участие эвгенола в ингибировании обоих ферментов, необходимых для биосинтеза эргостерола [19]. Таким образом, наши данные совпадают с результатами исследований других авторов о противогрибковой активности ЭМ гвоздики.

После определения антимикробной активности композиции масел «Дыши» в отношении исследуемых тест-штаммов, которые оказались чувствительны к действию препарата, были определены значения MIC и MBC композиции. В результате было установлено, что изучаемые параметры варьировали в зависимости от вида тест-штаммов. Данные представлены в таблице, которая демонстрирует, что наибольшую чувствительность к действию препарата «Дыши» проявляли культуры *K. pneumoniae* ICIS-278 и *C. albicans* ATCC 24433. Так, минимальная подавляющая концентрация сохранялась при разведении препарата в 16–32 раза, а минимальная бактерицидная – в 4–8 раз. Для культур *S. aureus* ATCC 25923 и *P. aeruginosa* ATCC 27653 показатели MIC и MBC составляли, соответственно, 50,0–100,0 (1:16–1:8) и 200,0–400,0 мг/мл (1:4 и 1:2), что также

● **Рисунок.** Зоны задержки роста штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (а) и *Staphylococcus epidermidis* 25 (б) при диффузии эфирных масел в питательном агаре

● **Figure.** Zones of growth inhibition of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (a) and *Staphylococcus epidermidis* 25 (b) strains during diffusion of essential oils in nutrient agar



1 – масло эвкалипта; 2 – масло перечной мяты; 3 – масло можжевельника; 4 – композиция масел «Дыши»
1 – eucalyptus oil; 2 – peppermint oil; 3 – clove oil; 4 – juniper oil; 5 – composition of oils "Dyshi"

● **Таблица.** Показатели MIC и MBC композиции масел «Дыши» в отношении тест-штаммов

● **Table.** MIC and MBC indicators of "Dyshi" oil composition in relation to test strains

Тест-штаммы	Композиция масел «Дыши»	
	MIC (мг/мл)	MBC (мг/мл)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	50,0–100,0 (1:16–1:8)	200,0–400,0 (1:4 и 1:2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ICIS-278	25,0–50,0 (1:32–1:16)	100,0–200,0 (1:8 и 1:4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27653	50,0–100,0 (1:16–1:8)	200,0–400,0 (1:4 и 1:2)
<i>Candida albicans</i> ATCC 24433	25,0–50,0 (1:32–1:16)	100,0–200,0 (1:8 и 1:4)

свидетельствовало о выраженном антимикробном эффекте композиции масел «Дыши».

Как известно, существуют тысячи структурно различных соединений, производимых растениями (полифенолы, терпеноиды, фенольные кислоты, эфирные масла, лектины, полипептиды и алкалоиды), каждое из которых обладает различными биологическими свойствами, которые обеспечивают в т. ч. и антимикробные свойства [20]. Разрушение плазматической мембраны является наиболее распространенным механизмом противомикробного действия ЭМ. Количество и положение фенольных гидроксильных групп, двойных связей, делокализованных электронов и конъюгация с сахарами в случае флавоноидов имеют решающее значение для антимикробной активности ЭМ [10].

Оценивая в целом антимикробные свойства ЭМ, следует отметить, что для адекватной противомикробной эффективности эфирных масел зачастую требуется комбинация различных вторичных метаболитов, что используется в композициях масел. Как известно, масло «Дыши» – это композиция из шести натуральных эфирных масел (эвкалиптовое, мятное, каепутовое, гвоздичное, винтергриновое, можжевельное) и левоментола (АО «АКВИОН»), обладающих антисептическими, противовоспалительными и тонизирующими свойствами. Важное значение использование композиций эфирных масел и их паров имеет в борьбе с биопленочными и персистирующими инфекциями [21]. Как выше указывалось, нами были получены данные о способности паров масла «Дыши» подавлять персистентный потенциал условно-патогенных бактерий и дрожжеподобных грибов путем снижения их способности к биопленкообразованию и инактивации лизоцима (антилизозимная активность – АЛА) на популяционном уровне [16].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают выраженный синергидный антибактериальный и антимикотический (в отношении грибов рода *Candida*) эффект натуральных эфирных масел, входящих

в композицию масла «Дыши», и целесообразность использования данного препарата для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей микробной этиологии у детей. Особое значение приобретают полученные нами результаты об отсутствии негативного влияния композиции масел «Дыши» на рост штамма эпидермального стафилококка, являющегося представителем нормобиоты, колонизирующей кожу и слизистые верхних дыхательных путей. Тем самым использование композиции масла «Дыши» не нарушает колонизационную резистентность слизистой дыхательных путей, обеспечивая эффективность и избирательность антимикробного действия данной композиции ЭМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают эффективность антимикробного действия композиции масла «Дыши» в отношении как условно-патогенных бактерий, так и дрожжеподобных грибов. Обращает внимание, что композиция ЭМ оказывала более выраженный антимикробный эффект по сравнению с каждым отдельно взятым маслом, ее образующим, что свидетельствует о выраженном синергидном действии подобранных в исследуемую композицию масел в отношении условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. Отсутствие ингибирующего влияния данной композиции ЭМ на рост эпидермального стафилококка, являющегося представителем нормобиоты верхних дыхательных путей и кожи, следует рассматривать как вариант возможного избирательного эффекта масла «Дыши», направленного на поддержание колонизационной резистентности биотопа ВДП.



Поступила / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2023

Принята в печать / Accepted 02.06.2023

Список литературы / References

- Захарова И.Н., Касьянова А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Симакова М.А., Дедикова О.В., Кольцов К.А. Микробиом респираторного тракта: что известно сегодня? *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(4):10–17. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrici-consilium-medicum/ped2018/ped2018_4/mikrobiom-respiratornogo-trakta-chto-izvestno-segodnya.
- Землянюк О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. *Экологическая генетика*. 2018;16(3):4–17. <https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17>.
- Землянюк О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Mechanisms of bacterial multiresistance to antibiotics. *Ecological Genetics*. 2018;16(3):4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17>.
- Андрюков Б.Г., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Перспективные стратегии поиска новых средств борьбы с инфекционными заболеваниями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(1–2):44–55. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/68/0>.
- Андрюков Б.Г., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Perspective Strategies for Finding New Means of Fighting with Infectious Diseases. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2018;63(1–2):44–55. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/68/0>.
- Elsebai M.F., Albalawi M.A. Essential Oils and COVID-19. *Molecules*. 2022;27(22):7893. <https://doi.org/10.3390/molecules27227893>.
- Лыков И.Н. Исследование противогрибковой активности действия эфирных масел. *Тенденции развития науки и образования*. 2019;(51–6):17–20. Режим доступа: <https://doi.org/10.26907/2542-0406.2019.51-6.17-20>.
- Lykov I.N. Study of antifungal activities of essential oils. *Tendentsii Razvitiya Nauki i Obrazovaniya*. 2019;(51–6):17–20. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.26907/2542-0406.2019.51-6.17-20>.
- Dhifi W., Bellili S., Jazi S., Bahloul N., Mnif W. Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. *Medicines*. 2016;3(25):2–6. <https://doi.org/10.3390/medicines3040025>.
- Porras G., Chassagne F., Lyles J.T., Marquez L., Dettweiler M., Salam A.M. et al. Ethnobotany and the Role of Plant Natural Products in Antibiotic Drug Discovery. *Chem Rev*. 2021;121(6):3495–3560. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00922>.
- Vaou N., Stavropoulou E., Voidarou C., Tsigalou C., Bezirtzoglou E. Towards Advances in Medicinal Plant Antimicrobial Activity: A Review Study on Challenges and Future Perspectives. *Microorganisms*. 2021;9(10):2041. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041>.
- Gorlenko C.L., Kiselev H.Y., Budanova E.V., Zamyatin A.A., Ikryanikova L.N. Plant Secondary Metabolites in the Battle of Drugs and Drug-Resistant Bacteria: New Heroes or Worse Clones of Antibiotics? *Antibiotics*. 2020;9(4):170. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040170>.
- Álvarez-Martínez F.J., Barrajón-Catalán E., Herranz-López M., Micol V. Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. *Phytomedicine*. 2021;90:153626. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153626>.
- Khameneh B., Diab R., Ghazvini K., Fazly Bazzaz B.S. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microb Pathog*. 2016;95:32–42. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.009>.

12. Холодова И.Н. Современная фитотерапия: возможности и перспективы ее использования в лечебных программах у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):122–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-122-127>. Kholodova I.N. Phytotherapy today: prospects and implications in treatment schemes for children. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(1):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-122-127>.
13. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Возможность использования эфирных масел в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;(1):104–109. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-104-109>. Karpova E.P., Vagina E.E. Possibilities of using essential oils in the combination therapy of acute respiratory diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-104-109>.
14. Николаева С.В., Шушакова Е.К., Хлыпова Ю.Н. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций в педиатрической практике – фокус на применение эфирных масел. *РМЖ*. 2020;(6):23–27. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Profilaktika_i_lechenie_ostryh_respiratornyh_infekciy_v_pediatricheskoy_praktike_fokus_na_primenenie_efirnyh_masel. Nikolaeva S.V., Shushakova E.K., Khlypova Yu.N. The efficacy of essential oil composition for the prevention and treatment of acute respiratory infections. *RMJ*. 2020;(6):23–27. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Profilaktika_i_lechenie_ostryh_respiratornyh_infekciy_v_pediatricheskoy_praktike_fokus_na_primenenie_efirnyh_masel.
15. Пухов А.А. Эфирные масла с антимикробными и противовирусными свойствами для медицинской практики. *Поликлиника*. 2022;(1):76–79. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/202201/76-79.pdf>. Pukhov A.A. Essential oils with antimicrobial and antiviral properties for use in medical practice. *Poliklinika*. 2022;(1):76–79. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/202201/76-79.pdf>.
16. Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Иванова Е.В., Перунова Н.Б. Эфирные масла лекарственных растений в коррекции микробиоценоза верхних дыхательных путей у детей с риносинуситом. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):112–121. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-112-121>. Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chyanikova I.N., Ivanova E.V., Perunova N.B. Essential oils of medicinal plants for the correction of upper respiratory tract microbiota in children with rhinosinusitis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(6):112–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-112-121>.
17. Тапальский Д.В., Тапальский Ф.Д. Антибактериальные свойства растительных экстрактов и их комбинаций с антибиотиками в отношении экстремально-антибиотикорезистентных микроорганизмов. *Человек и его здоровье*. 2018;(1):78–83. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-1/12>. Tapalski D.V., Tapalski F.D. Antibacterial effects of herbal extracts and their combinations with antibiotics in relation to extensively antibiotic-resistant microorganisms. *Humans and Their Health*. 2018;(1):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-1/12>.
18. Mohammed J.A., Mohamad T., Sarwar B., Surajpal V., Sadaf G.J., Perwaiz A. A Review of Eugenol-based Nanomedicine: Recent Advancements. *Current Bioactive Compounds*. 2021;17(3):214–219. <https://doi.org/10.2174/1573407216999200525145633>.
19. Prajapati J., Goswami D., Dabhi M., Acharya D., Rawal R.M. Potential dual inhibition of SE and CYP51 by eugenol conferring inhibition of *Candida albicans*: Computationally curated study with experimental validation. *Comput Biol Med*. 2022;151(Pt. A):106237. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106237>.
20. Qassadi F.I., Zhu Z., Monaghan T.M. Plant-Derived Products with Therapeutic Potential against Gastrointestinal Bacteria. *Pathogens*. 2023;12(2):333. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020333>.
21. Zeineldin M., Esmael A., Al-Hindi R.R., Alharbi M.G., Ashenafi Bekele D., Teklemariam A.D. Beyond the Risk of Biofilms: An Up-and-Coming Battleground of Bacterial Life and Potential Antibiofilm Agents. *Life (Basel)*. 2023;13(2):503. <https://doi.org/10.3390/life13020503>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Данилова, О.Е. Челпаченко
 Концепция и дизайн исследования – Е.В. Иванова, И.Н. Чайникова
 Написание текста – О.Е. Челпаченко, И.Н. Чайникова, Е.В. Иванова
 Сбор и обработка материала – Е.И. Данилова, А.В. Бекпергенова
 Обзор литературы – И.Н. Чайникова, О.Е. Челпаченко
 Перевод на английский язык – О.Е. Челпаченко
 Анализ материала – А.В. Бекпергенова, Т.А. Бондаренко
 Статистическая обработка – А.В. Бекпергенова, Т.А. Бондаренко
 Редактирование – С.Б. Фадеев
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Иванова, Е.И. Данилова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Danilova, Olga E. Chelpachenko
 Study concept and design – Elena V. Ivanova, Irina N. Chainikova
 Text development – Olga E. Chelpachenko, Irina N. Chainikova, Elena V. Ivanova
 Collection and processing of material – Elena I. Danilova, Anastasia V. Bekpergenova
 Literature review – Irina N. Chainikova, Olga E. Chelpachenko
 Translation into English – Olga E. Chelpachenko
 Material analysis – Anastasia V. Bekpergenova, Taisia A. Bondarenko
 Statistical processing – Anastasia V. Bekpergenova, Taisia A. Bondarenko
 Editing – Sergey B. Fadeev
 Approval of the final version of the article – Elena V. Ivanova, Elena I. Danilova

Информация об авторах:

Иванова Елена Валерьевна, д.м.н., доцент, заведующая лабораторией инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-4974-8947>; walerewna13@gmail.com

Данилова Елена Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии института профессионального образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 46000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>; danilowa@list.ru

Чайникова Ирина Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; профессор кафедры нормальной физиологии, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>; inchainicova@yandex.ru

Челпаченко Ольга Ефимовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>; oech57@gmail.com

Фадеев Сергей Борисович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробной экологии и дисбиозов, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; профессор кафедры госпитальной хирургии, урологии, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2645-5797>; sergfsb@mail.ru

Бондаренко Таисия Александровна, научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-5186-6865>; semenovih88@mail.ru

Бекпергенова Анастасия Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-5020-2493>; nsavasteeva@gmail.com

Information about authors:

Elena V. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4974-8947>; walerewna13@gmail.com

Elena I. Danilova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Vocational Education, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>; danilowa@list.ru

Irina N. Chainikova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Professor of the Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>; inchainicova@yandex.ru

Olga E. Chelpachenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>; oech57@gmail.com

Sergey B. Fadeev, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Microbial Ecology and Dysbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Professor of the Department of Hospital Surgery, Urology, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2645-5797>; sergfsb@mail.ru

Taisia A. Bondarenko, Researcher, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 460000, Russia, Orenburg, Pionerskaya St., 11; <https://orcid.org/0000-0001-5186-6865>; semenovih88@mail.ru

Anastasia V. Bekpergenova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5020-2493>; nsavasteeva@gmail.com

Терапевтическое обучение пациентов с сахарным диабетом

Е.М. Романенкова✉, <https://orcid.org/0000-0003-0123-8857>, Romanenkova.Liza@endocrincentr.ru

Е.А. Андрианова, <https://orcid.org/0000-0002-6611-8170>, Andrianova.Ekaterina@endocrincentr.ru

Д.Н. Лаптев, <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>, Laptev.Dmitry@endocrincentr.ru

О.Б. Безлепкина, <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>, olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

В.А. Петеркова, <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>, peterkovava@hotmail.com

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

Резюме

Терапевтическое обучение является неотъемлемой частью лечения таких хронических заболеваний, как сахарный диабет (СД), позволяет пациентам осознать значимость правильного образа жизни и заботы о своем здоровье. Успешно контролировать хроническое заболевание даже с правильным использованием всех медицинских гаджетов без активного участия пациента в современной медицине не представляется возможным. СД является ярким примером заболевания, где успех лечения зависит от активного участия пациента. Он должен не только соглашаться с назначениями врача, но и постоянно следить за своим состоянием и принимать решения, связанные с питанием, физической активностью, состоянием здоровья. Управление своим здоровьем требует специализированной подготовки, которую можно получить от врачей и других медицинских работников. Такая обучающая программа поможет пациенту лучше понимать свою болезнь и научиться успешно ее контролировать в разных жизненных ситуациях. При этом важно не только передавать информацию, но и помогать пациентам принимать правильные решения и находить мотивацию для изменения своих привычек. Обучение должно быть адаптировано к индивидуальным потребностям каждого пациента и учитывать его психологические особенности. Все это требует серьезной подготовки специалистов и непрерывного совершенствования методики работы школ для пациентов с СД. Также важным элементом обучения больных СД является вопрос социальной поддержки пациентов. В резолюции Всемирной организации здравоохранения отмечается необходимость предоставления пациентам доступа к социальной и психологической поддержке, так как это помогает им справляться с психосоциальными проблемами, связанными с их заболеванием, и повышает эффективность терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, терапевтическое обучение, школа сахарного диабета, дети, взрослые

Для цитирования: Романенкова Е.М., Андрианова Е.А., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Терапевтическое обучение пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2023;17(12):63–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-191>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic education of patients with diabetes mellitus

Elizaveta M. Romanenkova✉, <https://orcid.org/0000-0003-0123-8857>, Romanenkova.Liza@endocrincentr.ru

Ekaterina A. Andrianova, <https://orcid.org/0000-0002-6611-8170>, Andrianova.Ekaterina@endocrincentr.ru

Dmitriy N. Laptev, <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>, Laptev.Dmitry@endocrincentr.ru

Olga B. Bezlepkina, <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>, olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

Valentina A. Peterkova, <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>, peterkovava@hotmail.com

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

Abstract

Therapeutic training is an integral part of the treatment of chronic diseases such as diabetes mellitus. It makes patients aware of the importance of living well and taking care of their health. It is not possible to successfully control a chronic disease even with the successful use of all medical gadgets of modern medicine without the active participation of the patient. Diabetes mellitus is a prime example of a disease where the success of treatment depends on the patient's active participation. He must not only agree with the doctor's instructions, but also constantly monitor his condition and make decisions related to nutrition, physical activity, health. Managing your health requires specialized training that can be obtained from doctors and other medical professionals. This training program will help the patient to better understand their disease and learn to successfully control it in various life situations. It is important not only to communicate information, but also to help patients make the right decisions and find motivation to change their habits. Education should be tailored to the individual needs of each patient and take into account their psychological characteristics. All this requires serious training of specialists and continuous

improvement of methods of schools for patients with diabetes mellitus. The issue of social support for patients is also an important element of diabetes education. The WHO Resolution notes the need to provide patients with access to social and psychological support as it helps them to cope with the psychosocial problems associated with their illness and increases the effectiveness of therapy.

Keywords: diabetes mellitus, therapeutic training, school of diabetes, children, adults

For citation: Romanenkova E.M., Andrianova E.A., Laptev D.N., Bezlepikina O.B., Peterkova V.A. Therapeutic education of patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):63–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-191>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно решению Всемирной организации здравоохранения, терапевтическое обучение пациентов является важной частью лечения хронических заболеваний, прежде всего сахарного диабета (СД)¹. В 1989 г. в России впервые была создана школа для пациентов с СД, ставшая обязательной частью лечения, реализуемой через медицинские учреждения.

ПРИНЦИПЫ ШКОЛЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Первая в России школа для пациентов с СД была открыта в 1989 г. на базе Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) эндокринологии по инициативе главного внештатного специалиста-эндокринолога И.И. Дедова. С 1990 г. в России начали проводиться циклы для специалистов по терапевтическому обучению в рамках международной программы «Диабет», а в период с 1996 по 2012 г. школы активно развивались в рамках реализации федеральных целевых программ «СД» и «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями».

Основными принципами терапевтического обучения являются основы управления заболеванием, которые позволяют пациентам получать знания, обучаться необходимым навыкам, способствующим достижению конкретных лечебных целей, и держать свое заболевание под контролем [1].

Терапевтическое обучение должно проводиться со всеми пациентами с СД сразу после выявления заболевания и на всем его протяжении² [1–9]. Цели и задачи обучения должны быть определены для каждого пациента в соответствии с его текущим состоянием. Школы СД являются удобной формой терапевтического обучения и должны проводиться на базе медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология» [1]. Терапевтическое обучение должно проводиться по специально разработанным программам, отвечающим всем требованиям к медицинскому содержанию и учитывающим принципы педагогики и психологии [1, 2, 10, 11].

СТРУКТУРИРОВАНИЕ ПРОГРАММ ШКОЛЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Программы школы СД должны иметь четкую структуру и сопровождаться наглядными материалами [12, 13].

В настоящее время используются следующие варианты структурированных программ:

- для пациентов с СД 1-го типа;
- для пациентов с СД 2-го типа на терапии неинсулиновыми сахароснижающими препаратами;
- для пациентов с СД 2-го типа на инсулинотерапии;
- для детей с СД и их родителей;
- для беременных женщин с СД;
- для пациентов с СД на помповой инсулинотерапии.

КВАЛИФИКАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ШКОЛЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Для достижения максимального терапевтического эффекта от обучения необходимо, чтобы его проводили специалисты, которые получили подготовку в области педагогики и психологии. Недостаток таких специалистов по значимости приравнивается к отсутствию эффективных обучающих программ [14].

В НМИЦ эндокринологии разработана программа развития системы терапевтического обучения пациентов в субъектах России в рамках федерального проекта «Борьба с СД». Проект реализуется совместно с национальным производителем инсулинов – компанией ГЕРОФАРМ.

Проведенные в НМИЦ эндокринологии исследования на представительной когорте пациентов с СД показывают, что терапевтическое обучение пациентов квалифицированным медицинским персоналом с использованием наглядных пособий достоверно снижает уровень гликированного гемоглобина с 9,5 до 7,5% через год после начала обучения и позволяет удерживать достигнутый успех в течение последующих 15 лет [9, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапевтическое обучение пациентов с СД является важным компонентом комплексного лечения этого заболевания. Оно помогает пациентам улучшить свое здоровье, уменьшить риски осложнений и добиться стабильного уровня глюкозы в крови. Однако для эффективности терапевтического обучения необходимо, чтобы пациенты были мотивированы к изменению

¹ Всемирная организация здравоохранения. *Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний: отчет рабочей группы ВОЗ. М., 1998.*

² Там же.

своего образа жизни и следованию рекомендациям врача. Кроме того, важно, чтобы врачи и другие работники здравоохранения были грамотно обучены специальным методам и могли качественно проводить обучение.

Развитие и внедрение в практическое здравоохранение основных концепций обучения пациентов с СД

является важным шагом на пути к совершенствованию системы медицинской помощи пациентам с СД и повышению качества их жизни.



Поступила / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2023

Принята в печать / Accepted 07.06.2023

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
2. 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>.
3. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7367):746. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7367.746>.
4. Delahanty L.M., Nathan D.M., Lachin J.M., Hu F.B., Cleary P.A., Ziegler G.K. et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):518–524. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26498>.
5. Deakin T., Whitham C. Structured patient education: the X-PERT Programme. *Br J Community Nurs*. 2009;14(9):398–404. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2009.14.9.43916>.
6. Старостина Е.Г., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Эффективность программы интенсивного лечения и обучения больных сахарным диабетом 1 типа. *Проблемы эндокринологии*. 1994;40(3):15–19. <https://doi.org/10.14341/probl12004>.
7. Starostina E.G., Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Dedov I.I. Efficacy of program for treatment and training of patients with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 1994;40(3):15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12004>.
8. Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2005;8(3):52–58. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5579>.
9. Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Dvoynishnikova O.M., Antsiferov M.B., Dedov I.I. Therapeutic education in Russia: results of a 15-year follow-up of patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2005;8(3):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5579>.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S60–S82. <https://doi.org/10.2337/dc22-S005>.
11. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S38–S50. <https://doi.org/10.2337/dc18-S004>.
12. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г., Мельникова О.Г., Шишкова Ю.А. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):46–52. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>.
13. Mayorov A.Yu., Surkova E.V., Motovilov O.G., Melnikova O.G., Shishkova Yu.A. Education of diabetic patients: synthesis of evidence-based medicine and psychological approach. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>.
14. He X., Li J., Wang B., Yao Q., Li L., Song R. et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):712–731. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1168-2>.
15. Мельникова О.Г., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Дедов И.И. Результаты применения структурированной программы обучения больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии. *Сахарный диабет*. 2008;11(4):71–75. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5595>.
16. Melnikova O.G., Surkova E.V., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Dedov I.I. Results of a structured training program for type 2 diabetes patients on insulin therapy. *Diabetes Mellitus*. 2008;11(4):71–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5595>.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013;16(25):1–48. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>.
18. Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I., Peterkova V.A., Galstyan G.R., Mayorov A.Yu. et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(25):1–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>.
19. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю. Программа подготовки специалистов в области обучения больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2003;6(1):44–47. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6045>.
20. Dedov I.I., Surkova E.V., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Antsiferov M.B., Tokmakova A.Yu. Training program for specialists in education of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2003;6(1):44–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6045>.
21. Clark M. Diabetes self-management education: a review of published studies. *Prim Care Diabetes*. 2008;2(3):113–120. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2008.04.004>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.М. Романенкова, Е.А. Андрианова, Д.Н. Лаптев

Написание текста – Е.М. Романенкова, Е.А. Андрианова, Д.Н. Лаптев

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.М. Романенкова, Е.А. Андрианова, Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elizaveta M. Romanenkova, Ekaterina A. Andrianova, Dmitriy N. Laptev

Text development – Elizaveta M. Romanenkova, Ekaterina A. Andrianova, Dmitriy N. Laptev

Approval of the final version of the article – Elizaveta M. Romanenkova, Ekaterina A. Andrianova, Dmitriy N. Laptev, Olga B. Bezlepkina, Valentina A. Peterkova

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying the proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Информация об авторах:

Романенкова Елизавета Михайловна, к.м.н., врач – детский эндокринолог Института детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Researcher ID: AAB-7186-2021; SPIN-код: 6190-0118; Romanenkova.Liza@endocrincentr.ru

Андреанова Екатерина Андреевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник детского отделения сахарного диабета Института детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Andrianova.Ekaterina@endocrincentr.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н., профессор РАН, заведующий детским отделением сахарного диабета, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; SPIN-код: 2419-4019; Laptev.Dmitry@endocrincentr.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., директор Института детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Researcher ID: B-6627-2017; Scopus Author ID: 6507632848; SPIN-код: 3884-0945; olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

Петеркова Валентина Александровна, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный детский специалист-эндокринолог Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; SPIN-код: 4009-2463; peterkovava@hotmail.com

Information about the authors:

Elizaveta M. Romanenkova, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Endocrinologist, Institute of Pediatric Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Researcher ID: AAB-7186-2021; Romanenkova.Liza@endocrincentr.ru

Ekaterina A. Andrianova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Children's Department of Diabetes Mellitus, Institute of Pediatric Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Andrianova.Ekaterina@endocrincentr.ru

Dmitriy N. Laptev, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the Children's Department of Diabetes Mellitus, Professor of the Department of Pediatric Endocrinology-Diabetology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; Laptev.Dmitry@endocrincentr.ru

Olga B. Bezlepkina, Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Pediatric Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Researcher ID: B-6627-2017; Scopus Author ID: 6507632848; olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

Valentina A. Peterkova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Pediatric Specialist Endocrinologist of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Pediatric Endocrinology-Diabetology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; peterkovava@hotmail.com

Контроль гликемии у детей, получающих терапию глюкокортикоидами

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

А.В. Попович, <https://orcid.org/0000-0002-9660-8795>

Е.Ю. Афонина, <https://orcid.org/0000-0001-9643-5567>

О.В. Батырева, <https://orcid.org/0009-0006-7961-7004>

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

Резюме

Гипергликемия – известный побочный эффект терапии глюкокортикоидами (ГК), которая может приводить к развитию стероидного сахарного диабета (СД). Пациентам, принимающим ГК, необходим контроль гликемии. Приводятся клинические случаи нарушений углеводного обмена (гипергликемии), требующие контроля гликемии у детей, принимающих ГК. В первом случае выявлена транзиторная гипергликемия натощак до 8,3 ммоль/л (при нормальных значениях после еды) в течение трех суток после начала пульс-терапии ГК по поводу бронхиальной астмы. Нормализация гликемии – с 4-х суток, несмотря на продолжавшуюся 6 дней терапию ГК. Во втором случае транзиторная гипергликемия на фоне пульс-терапии при юношеском артрите с системным началом выявлена на 3-и сутки (7,25 ммоль/л), добавлен таблетированный ГК, пульс-терапия с постепенным снижением дозы продолжена еще 9 дней. Гипергликемия (до 11,7 ммоль/л) персистировала 4 суток, затем отмечена нормализация гликемии, несмотря на продолжающуюся терапию ГК (50 мг или 0,7 мг/кг). В третьем случае стероидный СД у пациентки с ювенильной системной склеродермией, отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа и ожирением манифестировал через 2 мес. приема таблетированного ГК (35 мг или 0,6 мг/кг), назначен метформин. При снижении дозы ГК отмечена тенденция к нормализации гликемии. Через 4 мес. после отмены ГК диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность. Для пациентов, получающих ГК, необходим гликемический контроль. Гипергликемия при приеме ГК может быть как транзиторной, так и длительно персистирующей. Риск стероидного СД выше при наличии отягощенного семейного анамнеза, ожирения, при высоких дозах и длительной терапии ГК. У пациентов из групп риска СД 2-го типа возможно сохранение нарушений углеводного обмена после отмены ГК, что требует повторного обследования.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, сахарный диабет, контроль уровня глюкозы в крови, гликемия, инсулинорезистентность

Благодарности. Для контроля гликемии пациенты использовали глюкометры Контур Плюс и Контур Плюс Уан и тест-полоски к ним, предоставленные компанией ООО «Асцензия Диабетическая продукция».

Для цитирования: Витебская А.В., Попович А.В., Афонина Е.Ю., Батырева О.В. Контроль гликемии у детей, получающих терапию глюкокортикоидами. *Медицинский совет.* 2023;17(12):68–74. <https://doi.org/10.21518/ms2023-204>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glycemic control in children receiving glucocorticoid therapy

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

Anastasia V. Popovich, <https://orcid.org/0000-0002-9660-8795>

Elena Yu. Afonina, <https://orcid.org/0000-0001-9643-5567>

Oksana V. Batyreva, <https://orcid.org/0009-0006-7961-7004>

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

Abstract

Hyperglycemia is a well-known side effect of glucocorticoid (GC) therapy. GC treatment can lead to steroid diabetes mellitus (DM) manifestation. Glycemic control is essential for patients receiving GC. Three clinical cases of carbohydrate metabolism impairment (hyperglycemia) in children receiving GC needing glycemic control were described. In the 1st case transient fasting hyperglycemia up to 8.3 mmol/l (while normal data after meals) was detected during 3 days after start of GC pulse-therapy of bronchial asthma. Normalization of glycaemia was evident since the 4th day in spite of GC therapy continuing for 6 days. In the 2nd case transient hyperglycemia while pulse-therapy of juvenile arthritis with systemic onset was detected on the 3rd day (7.25 mmol/l), GC in tablets was added, pulse-therapy with gradually dose reduction continued 9 days else. Hyperglycemia (up to 11.7 mmol/l) persisted for 4 days, then glycaemia normalization was detected in spite of continuing GC therapy (50 mg or 0.7 mg/kg). In the 3rd case steroid DM in a patient with juvenile systemic scleroderma, familial history of DM type 2, and obesity manifested after 2 months of treatment with GC tablets (35 mg or 0.6 mg/kg), metformin was prescribed. While reduction of GC dose trend to glycaemia normalization was seen. In 4 months after cessation of GC impaired glucose tolerance and insulin resistance were diagnosed.

Glycemic control is essential for patients receiving GC. Hyperglycemia while receiving GC can be both transient or persistent. Risk of steroid DM is higher in cases of family history of DM type 2, obesity, high doses, and prolonged GC treatment. In patients at-risk of DM type 2 impairment of carbohydrate metabolism can persist after cessation of GC; this needs repeated examination.

Keywords: glucocorticoids, diabetes mellitus, blood glucose self-monitoring, glycaemia, insulin resistance

Acknowledgments. To control glycemia, patients used glucometers Contour Plus and Contour Plus One and test strips for them, provided of charge by Ascension Diabetic Products LLC.

For citation: Vitebskaya A.V., Popovich A.V., Afonina E.Yu., Batyрева O.V. Glycemic control in children receiving glucocorticoid therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-204>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипергликемия относится к ожидаемым побочным эффектам терапии глюкокортикоидами (ГК), так как они стимулируют глюконеогенез в печени и влияют на механизмы формирования инсулинорезистентности, таким образом способствуя развитию нарушений углеводного обмена. Считается, что длительное воздействие ГК может приводить к дисфункции бета-клеток у генетически предрасположенных пациентов [1, 2].

Сахарный диабет (СД), развивающийся вследствие приема ГК, принято называть стероидным. Это состояние диагностируется на основании критериев, аналогичных для других типов СД [3, 4].

СД может существенно снижать качество жизни пациентов и утяжелять течение основного заболевания, по поводу которого проводится терапия ГК. В связи с этим необходимо активное выявление нарушений углеводного обмена у пациентов, получающих ГК. Важен контроль гликемии и при необходимости – подбор сахароснижающей терапии [5].

Далее приводятся клинические случаи нарушений углеводного обмена, требующие контроля гликемии у детей, принимающих ГК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент с транзиторной гипергликемией на фоне пульс-терапии глюкокортикоидами

Пациент, юноша 13 лет, наблюдается пульмонологом по поводу бронхиальной астмы средней степени тяжести. В связи с обострением был госпитализирован в пульмонологическое отделение. После однократного внутривенного введения дексаметазона в дозе 12 мг в биохимическом анализе крови на следующее утро выявлена гипергликемия натощак 8,3 ммоль/л, в общем анализе мочи – аглюкозурия.

Впервые консультирован эндокринологом после получения результатов лабораторных исследований. При осмотре обращали на себя внимание небольшой избыток массы тела (рост 160,5 см, масса тела 56,8 кг (ИМТ 22,1 кг/м², SDS (коэффициент стандартного отклонения: от –2,0 до +1,0 – норма, от +1,0 до +2,0 – избыток массы тела, выше +2,0 – ожирение) +1,3)) и неограниченное ежедневное потребление легкоусвояемых углеводов. Наследственный анамнез по СД не отягощен.

При повторном измерении гликемии на следующие сутки отмечена тенденция к нормализации. Внутривенное капельное введение дексаметазона продолжено в дозе 6 мг в вечернее время в течение следующих 6 суток, гликемия в пределах нормальных значений. На 3-й день госпитализации проведена проба с завтраком (нагрузка 7 хлебных единиц, что соответствует 70 г углеводов): гликемия натощак – 6,1 ммоль/л, через 2 ч – 4,8 ммоль/л. При дальнейшем контроле гликемии все показатели были в норме, несмотря на продолжавшуюся инфузионную терапию (табл. 1).

С целью дифференциальной диагностики доклинической стадии СД 1-го типа и стероидного СД проведено исследование антител к бета-клеткам (0,33 Ед/мл), глутаматдекарбоксилазе (1,62 МЕ/мл), фосфотириозинфосфатазе (1,59 МЕ/мл) – все показатели в пределах нормы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент с транзиторной гипергликемией на фоне пульс-терапии и инициации таблетированной терапии глюкокортикоидами

Пациент, юноша 17 лет, был госпитализирован в детское ревматологическое отделение в связи с манифестацией юношеского артрита с системным началом. При поступлении гликемия 5,3 ммоль/л. Наследственность по СД не отягощена.

● **Таблица 1.** Гликемические профили пациента 1 в стационаре

● **Table 1.** Glycemic profiles of male patient 1 in hospital

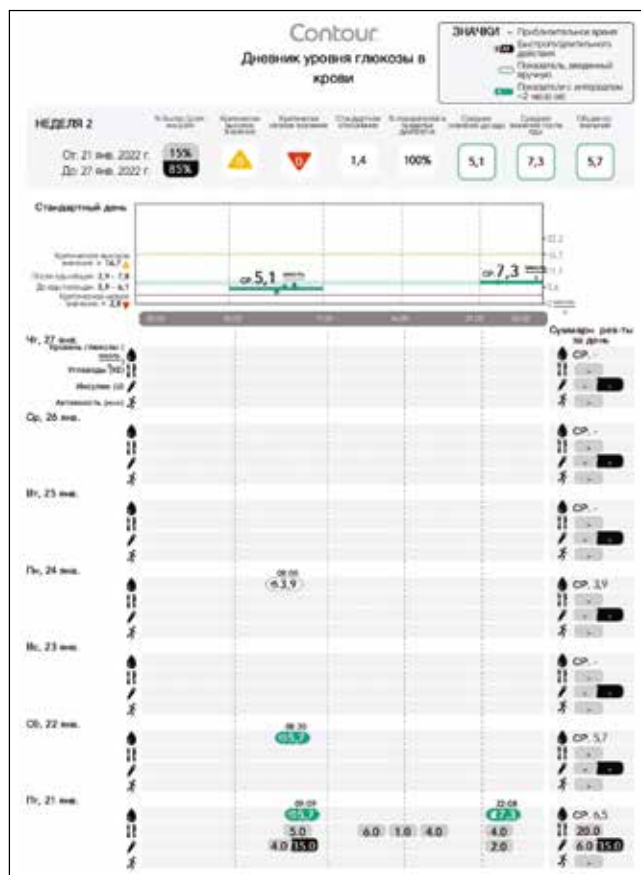
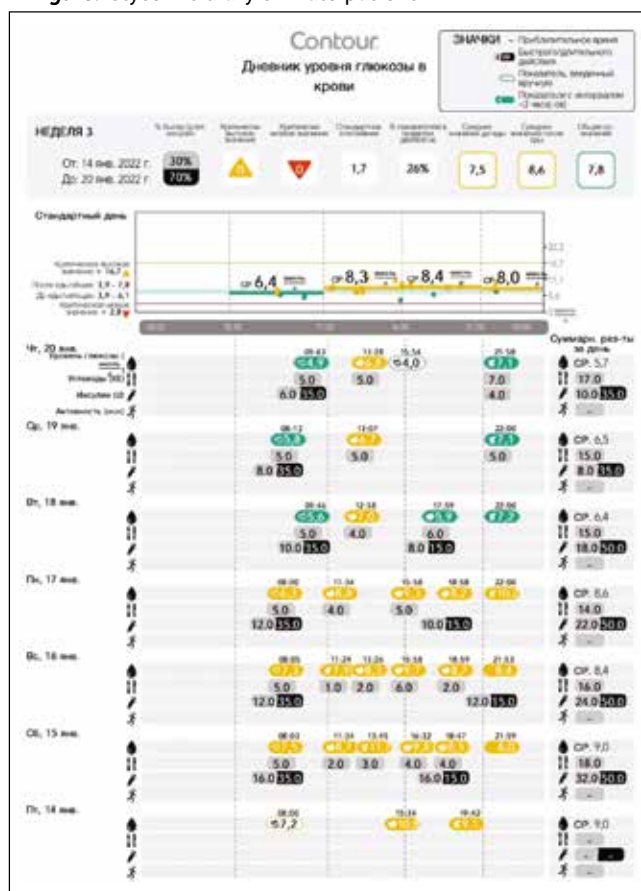
День обследования	Значение гликемии, ммоль/л					
	Перед завтраком	Перед вторым завтраком	Перед обедом	Перед полдником	Перед ужином	Перед сном
1*	8,4	–	–	–	–	–
2**	6,8	–	–	–	–	–
3**	6,1	4,8	5,1	5,0	4,9	5,7
4**	5,5	5,0	5,4	4,4	5,1	5,3
5**	4,9	–	–	–	–	–
6**	5,2	–	–	–	–	–
10***	5,3	–	–	–	–	–

* На следующий день после 12 мг дексаметазона.

** На следующий день после введения 6 мг дексаметазона.

*** Через 5 дней после прекращения введения глюкокортикоида.

- **Рисунок.** Дневник гликемии пациента 2
 ● **Figure.** Glycemic diary of male patient 2



Через 3 суток пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут впервые в биохимическом анализе крови была выявлена гипергликемия 7,25 ммоль/л. В связи с этим пациенту было рекомендовано ограничить легкоусвояемые углеводы, измерять гликемию (перед основными приемами пищи и через 2 ч после них) и вести дневник.

На смартфон пациента было установлено мобильное приложение Contour Diabetes (Контур Диабитис), в котором фиксировались результаты измерения гликемии, проводимые сопряженным с ним глюкометром Контур Плюс Уан¹. Использование данного приложения позволяет пациентам вести в смартфоне электронный дневник, вносить дополнительные сведения о количестве потребляемых углеводов, дозах инсулина, физической нагрузке, делать заметки о любых других значимых событиях. Пациент вносил в него сведения о приемах пищи (подсчет количества углеводов велся совместно с детским эндокринологом и вносился в дневник в виде числа хлебных единиц, равных 10 г углеводов) и лекарственных препаратов (вместо инсулина указывались дозы ГК); серым цветом окрашена доза внутривенного дексаметазона, черным – перорального преднизолона). Пациент использовал отметки «натошак» (перечеркнутое яблоко), «перед едой» (целое яблоко), «после еды» (съеденное яблоко), в соответствии с которыми значения гликемии в пределах нормального диапазона (натошак <6,1, после еды <7,8 ммоль/л) автоматически окрашивались в зеленый цвет, а превышающие нормативные – в желтый цвет. Результаты лабораторного исследования глюкозы крови (неокрашенные значения от 14, 20 и 24 января) были внесены в электронный дневник вручную. Использование приложения позволило сформировать отчет о гликемии за 2 нед. наблюдения (рисунок).

Несмотря на впервые выявленную гипергликемию, начат пероральный прием преднизолона 50 мг/сут, добавлена пульс-терапия дексаметазоном в начальной дозе 32 мг/сут с постепенным снижением вплоть до полной отмены через 9 дней. Пациент тщательно соблюдал диету с ограничением легкоусвояемых углеводов. На этом фоне в течение 4 суток сохранялись повышенные значения глюкозы (до 11,7 ммоль/л). Тенденция к нормализации гликемии отмечена с 5-го дня (на фоне перорального приема преднизолона 50 мг и внутривенного введения дексаметазона 18 мг), что было подтверждено при лабораторном исследовании глюкозы на 7-й день перед обедом (4,02 ммоль/л) и натошак на 11-й день (3,97 ммоль/л) (рисунок).

При последующих лабораторных исследованиях вплоть до выписки из стационара гликемия сохранялась в пределах нормальных значений (5,00 – 3,62 – 4,30 – 4,30 – 3,94 – 3,90 ммоль/л).

В дальнейшем была инициирована биологическая терапия тоцилизумабом. Пациент был повторно обследован через 6 мес. на фоне постепенного снижения дозы ГК. Несмотря на соблюдаемые диетические ограничения, отмечена выраженная прибавка массы тела (16,5 кг). Однако гликемия соответствовала нормальным значениям (табл. 2).

¹ РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

● **Таблица 2.** Динамика показателей у пациента 2 на фоне терапии глюкокортикоидами

● **Table 2.** Changes in test results in male patient 2 while taking glucocorticoids

Возраст пациента	Длительность приема ГК, мес.	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ (SDS), кг/м ²	ГПН, ммоль/л при лабораторном исследовании	Hb _{A1c} , %	Доза ГК (в пересчете на преднизолон) на момент обследования, мг
17 лет 4 мес.	0	174	67,5	22,3 (+0,3)	5,30	–	–
17 лет 10 мес.	6	175	84	27,4 (+1,6)	3,58	5,5	32,5*

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; SDS – коэффициент стандартного отклонения; ГПН – глюкоза плазмы натощак; Hb_{A1c} – гликированный гемоглобин; ГК – глюкокортикоиды.

* Максимальная доза с момента предыдущего обследования составила 50 мг.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка со стероидным сахарным диабетом на терапии метформином

Пациентка, девушка 13 лет, наблюдается ревматологом по поводу ювенильной склеродермии с 7-летнего возраста. Длительное время для лечения применялись только местные средства, в 10 лет в связи с выраженным прогрессированием заболевания впервые назначен метотрексат, а с 11 лет 10 мес. – ГК в суточной дозе 35 мг или 0,6 мг/кг (в пересчете на преднизолон) (табл. 3).

Впервые проконсультирована детским эндокринологом через 2 мес. после начала терапии ГК. Выявлено, что наследственность отягощена по СД 2-го типа. Отмечена прибавка массы тела 6 кг, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу. В биохимическом анализе крови впервые случайно выявлена гипергликемия 7,3 ммоль/л. При повторных лабораторных исследованиях гликемия натощак в пределах нормальных значений (4,8 – 4,8 – 5,3 ммоль/л), уровень гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) соответствовал верхней границе нормы (табл. 3). В связи с этим проводилось исследование гликемии с помощью глюкометра Контур Плюс, в послеобеденное время неоднократно выявлялась гипергликемия выше 11,1 ммоль/л (табл. 4), что было подтверждено лабораторно, на основании чего диагностирован стероидный СД [2].

После обследования начато постепенное снижение дозы ГК. Рекомендовано соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов, назначен метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Через 6 мес. от начала терапии масса тела увеличилась еще на 5 кг. На фоне постепенного снижения дозы ГК до 5 мг/сут отмечено постепенное улучшение гликемического профиля, нормализация гликированного гемоглобина, прекращен прием метформина (табл. 3, 4).

Суммарная длительность терапии ГК составила 1 год. Пациентка прошла повторное эндокринологическое обследование через 4 мес. после прекращения приема ГК. Масса тела увеличилась еще на 2 кг, несмотря на отмену ГК; отмечено небольшое увеличение роста, за счет чего уменьшилась выраженность ожирения. Уменьшилось отложение подкожно-жировой клетчатки на лице и туловище, сохранялось перераспределение в абдоминальной области. Гликемия утром натощак была повышена до 6,8 ммоль/л (норма – менее 6,1 ммоль/л), в течение дня – в пределах нормальных значений (норма – менее 7,8 ммоль/л) [2]. По результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) выявлена нарушенная толерантность к глюкозе и выраженная инсулинорезистентность (табл. 3–5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику современной биологической терапии, ГК продолжают применяться в лечении аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Применение ГК приводит к ятрогенному гиперкортицизму, или медикаментозному синдрому Иценко – Кушинга. К ведущим эндокринологическим проявлениям данного состояния относятся выраженная прибавка массы тела с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу (избыточное отложение на лице, туловище, в области 7-го шейного позвонка), соматогенная задержка роста, метаболические нарушения (гипергликемия, гипокалиемия, остеопороз) [5, 6].

Разработаны диетические рекомендации для пациентов, принимающих ГК, с целью минимизации нежелательных явлений со стороны костной и мышечной ткани (оптимизация потребления кальция, витамина D, белка), массы тела, липидного и углеводного обмена (увеличение доли

● **Таблица 3.** Динамика показателей у пациентки 3 на фоне терапии глюкокортикоидами

● **Table 3.** Changes in test results in female patient 3 while taking glucocorticoids

Возраст пациентки	Длительность приема ГК, мес.	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ (SDS), кг/м ²	ГПН, ммоль/л при лабораторном исследовании	Hb _{A1c} , %	Доза ГК (в пересчете на преднизолон) на момент обследования, мг
11 лет 10 мес.	0	158	57	22,8 (+1,6)	5,1	–	–
12 лет 0 мес.	2	158	63	25,2 (+2,0)	4,8–7,3	6,0	35
12 лет 4 мес.	6	158	68	27,2 (+2,3)	5,9	5,8	5
13 лет 2 мес.	4 после отмены ГК	161	70,0	27,0 (+2,1)	5,6–5,7	6,0	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; SDS – коэффициент стандартного отклонения; ГПН – глюкоза плазмы натощак; Hb_{A1c} – гликированный гемоглобин; ГК – глюкокортикоиды.

● **Таблица 4.** Гликемические профили пациентки 3 в стационаре

● **Table 4.** Glycemic profiles of female patient 3 in hospital

День обследования	Значение гликемии, ммоль/л					
	Перед завтраком	Перед вторым завтраком	Перед обедом	Перед полдником	Перед ужином	Перед сном
Через 3 месяца терапии глюкокортикоидами (35 мг)						
1	–	–	–	12,5*	13,5*	7,1
2	6,4	7,4	8,5	13,4*	8,5	11,4*
3	5,6	8,4	–	13,8*	12,6*	5,7
4	6,2	4,2	7,3	10,3	10,3	6,9
5	6,7	6,0	–	8,4	10,2	5,9
6	5,1	7,1	–	10,0	9,0	5,1
7	7,1*	7,4	7,0	–	–	–
Через 6 месяцев терапии глюкокортикоидами (5 мг)						
1	–	–	6,3	8,6	5,4	6,7
2	6,3	8,0	6,1	7,9	6,3	8,2
3	6,7	8,7	–	8,2	6,0	7,1
4	5,3	8,3	5,9	–	–	–
Через 4 месяца после отмены глюкокортикоидами (1 год 3 месяца от начала терапии)						
1	–	6,9	5,5	6,2	6,9	7,5
2	6,7	5,4	6,6	6,3	7,3	6,7
3	6,8	5,8	5,8	5,2	5,9	5,4
4	6,4	6,4	7,3	6,2	7,7	7,7
5	5,9	6,8	6,8	5,7	6,0	5,9

* Сахарный диабет может быть диагностирован при гипергликемии натощак (7,0 ммоль/л и более) или случайном выявлении уровня глюкозы 11,1 ммоль/л и более [2].

● **Таблица 5.** Пероральный глюкозотолерантный тест пациентки 3 через 4 месяца после отмены глюкокортикоидов

● **Table 5.** Oral glucose tolerance test of female patient 3 four months after glucocorticoid withdrawal

Время, мин	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкМЕ/мл
0	5,75	37,9
120	8,0*	Более 300

* Через 2 ч после приема раствора 75 г глюкозы уровень гликемии более 7,8, но менее 11,1 ммоль/л расценивается как нарушенная толерантность к глюкозе [2].

необработанной или минимально обработанной пищи в рационе, снижение калорийности), сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы (потребление адекватного количества калия и натрия) [7]. Однако, как следует из приведенных клинических примеров, далеко не все пациенты соблюдают эти рекомендации.

Согласно современной классификации, стероидный СД относится к категории III – другие специфические типы диабета к подгруппе Е – СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами. Для диагностики этого состояния используют критерии, общепринятые для других типов СД:

- гипергликемия натощак (7,0 ммоль/л и более);
- случайно выявленная гипергликемия независимо от приема пищи (11,1 ммоль/л и более);
- высокие значения гликемии при проведении ПГТТ (11,1 ммоль/л и более через 2 ч после приема 75 г глюкозы);
- уровень Hb_{A1c} 6,5% и более [3, 4].

У всех описываемых пациентов отмечались эпизоды гипергликемии, соответствующие критериям диагностики СД.

При оценке тяжести состояния и принятии решения о назначении лечения СД необходимо учитывать целевые значения гликемии для детей и подростков с СД: 4,0–7,0 ммоль/л натощак, 5,0–10,0 через 2 ч после еды и 4,4–7,8 ммоль/л перед сном и ночью. Следует отметить, что данные целевые значения используются независимо от типа диабета и, следовательно, применимы и при стероидном СД [4, 8].

В клиническом примере 1 гликемия натощак лишь при первом измерении превышала целевые значения, а на 2-е и 3-е сутки соответствовала им (табл. 1). В дальнейшем отмечена спонтанная нормализация гликемии, несмотря на продолжавшуюся пульс-терапию ГК. Проводившийся контроль гликемии позволил не только зафиксировать гипергликемию, но и продемонстрировать безопасность применения ГК, отсутствие потребности в сахароснижающей терапии.

В 2018 г. Объединенные британские диабетические ассоциации (Joint British Diabetes Societies) опубликовали рекомендации по ведению пациентов с гипергликемией на фоне терапии ГК. Согласно данному документу, пациентам, принимающим ГК, следует измерять гликемию по крайней мере 1 раз в день. При гликемии ниже 12 ммоль/л – продолжать измерения 1 раз в день после завтрака или обеда, при более высоких значениях – переходить на 4-разовое измерение гликемии (перед основными приемами пищи и перед сном). При повторном выявлении гликемии выше 12 ммоль/л в течение 1 суток назначается терапия [9].

В клиническом примере 2 ГК вводились не только в качестве пульс-терапии, но и в таблетированном виде, причем в значительных дозах. Показатели гликемии натощак и после приема пищи в первые несколько суток соответствовали критериям СД. Измерение гликемии с помощью глюкометра Контур Плюс Уан 6 раз в сутки (перед основными приемами пищи и через 2 ч после еды) и использование мобильного приложения Контур Диабитис позволили сформировать отчет, в котором наглядно (желтым цветом) отмечены все значения, превышающие целевые (в данном случае это показатели, превышающие нормальные для пациента без СД). Однако лишь некоторые из них на 1–3 ммоль/л превышают целевые значения для пациентов с СД [4, 8], что позволило воздержаться от назначения сахароснижающей

терапии [9]. По дневнику также видно, что нормализация гликемии (значения окрашены зеленым) отмечена на 5-е сутки (рисунк).

Необходимо подчеркнуть значение приверженности пациента к выполнению врачебных рекомендаций. В данном клиническом примере пациент строго соблюдал диету и вел дневник. Учитывая отсутствие предшествующих нарушений углеводного обмена, он не обладал знаниями по контролю гликемии, однако ведение дневника в мобильном приложении существенно облегчило оценку показателей как для пациента, так и для врача. Результаты измерения гликемии автоматически фиксировались в приложении, цветовая индикация демонстрировала соответствие или несоответствие показателей целевому диапазону. Именно такой формат контроля гликемии может быть рекомендован пациентам с транзиторной гипергликемией как в стационаре, так и в амбулаторных условиях, так как позволяет объективно оценивать тяжесть состояния и при необходимости принимать решение о назначении сахароснижающей терапии.

В клиническом примере 3 зафиксирована длительно сохраняющаяся гипергликемия на терапии ГК, в результате чего был диагностирован стероидный СД. К факторам риска развития СД на фоне применения ГК относят отягощенный семейный анамнез по СД 2-го типа, наличие ожирения и предшествующих нарушений углеводного обмена, дозу и длительность применения ГК [5, 9]. Интересно отметить, что именно у 3-й пациентки семейный анамнез был отягощен по СД 2-го типа, а на момент инициации терапии ГК был избыток массы тела, быстро прогрессирующий до ожирения (табл. 3). Стероидный СД манифестировал на фоне несоблюдения диеты и выраженной прибавки массы тела. Кроме того, пациентка длительное время получала ГК в относительно большой дозе.

Согласно литературным данным, при сохраняющейся гипергликемии на фоне длительной терапии ГК могут применяться сахароснижающие препараты, среди которых в педиатрической практике разрешено использование метформина и инсулина [10]. Пациентке 3 был рекомендован прием метформина, который она получала

амбулаторно. Тенденция к нормализации гликемии отмечена при снижении дозы ГК до 5 мг. И к моменту поступления в стационар через 6 мес. после начала приема ГК применение метформина уже не было актуально.

Для стероидного СД типична нормализация гликемии при снижении доз или прекращении терапии ГК. Однако в некоторых случаях могут сохраняться нарушения углеводного обмена. Считается, что эту группу составляют пациенты с предрасположенностью к СД 2-го типа, у которых прием ГК сыграл роль триггера в развитии заболевания. Для повторной диагностики нарушений углеводного обмена рекомендуется измерение глюкозы плазмы натощак и проведение ПГТТ через 6 нед. после прекращения терапии [1, 9].

Результаты проведенного обследования пациентки 3 через 4 мес. после прекращения терапии ГК подтвердили наличие у нее преддиабета и инсулинорезистентности. Мы можем предположить, что причиной персистирования нарушения углеводного обмена у нашей пациентки являются отягощенная наследственность и наличие ожирения. В связи с ожирением, осложненным нарушением углеводного обмена, девочке показано дальнейшее наблюдение детским эндокринологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют важность контроля гликемии у детей, получающих ГК для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Гипергликемия при приеме ГК может быть как транзиторной, так и длительно персистирующей. Риск стероидного СД выше при наличии отягощенного семейного анамнеза и ожирения, при высоких дозах и длительном приеме ГК. Снижении дозы или отмена ГК при стероидном СД приводит к нормализации гликемии. У пациентов из групп риска СД 2-го типа возможно сохранение нарушений углеводного обмена после отмены ГК, что требует повторного обследования.



Поступила / Received 24.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023

Принята в печать / Accepted 16.06.2023

Список литературы / References

- Drucis M., Irga-Jaworska N., Myśliwiec M. Steroid-induced diabetes in the paediatric population. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(3):136–139. <https://doi.org/10.5114/pedm.2018.80995>.
- Hwang J.L., Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):96–102. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2486>.
- Mayer-Davis E.J., Kahkoska A.R., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Gong C.X. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):7–19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. *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>.
- Bonaventura A., Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An under-diagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:203–220. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.006>.
- Lodish M.B., Keil M.F., Stratakis C.A. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):451–462. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.008>.
- Esteves G.P., Mazzolani B.C., Smaira F.J., Mendes E.S., de Oliveira G.G., Roschel H. et al. Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy. *Rheumatol Adv Pract.* 2022;6(2):rkac029. <https://doi.org/10.1093/rap/rkac029>.
- DiMeglio L.A., Acerini C.L., Codner E., Craig M.E., Hofer S.E., Pillay K., Maahs D.M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):105–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>.
- Roberts A., James J., Dhataria K. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med.* 2018;35(8):1011–1017. <https://doi.org/10.1111/dme.13675>.
- Wallace M.D., Metzger N.L. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann Pharmacother.* 2018;52(1):86–90. <https://doi.org/10.1177/1060028017728297>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Витебская

Написание текста – А.В. Витебская, А.В. Попович, Е.Ю. Афонина, О.В. Батырева

Ведение пациентов – А.В. Витебская, А.В. Попович, Е.Ю. Афонина, О.В. Батырева

Редактирование – А.В. Попович, Е.Ю. Афонина, О.В. Батырева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Витебская, А.В. Попович, Е.Ю. Афонина, О.В. Батырева

Contribution of authors:

Concept of the article – Alisa V. Vitebskaya

Text development – Alisa V. Vitebskaya, Anastasia V. Popovich, Elena Yu. Afonina, Oksana V. Batyreva

Patient management – Alisa V. Vitebskaya, Anastasia V. Popovich, Elena Yu. Afonina, Oksana V. Batyreva

Editing – Anastasia V. Popovich, Elena Yu. Afonina, Oksana V. Batyreva

Approval of the final version of the article – Alisa V. Vitebskaya, Anastasia V. Popovich, Elena Yu. Afonina, Oksana V. Batyreva

Согласие пациентов на публикацию: родители пациентов подписали информированное согласие на описание клинических случаев в обезличенной форме.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: the parents of the patients signed an informed consent for the description of clinical cases in an anonymized form.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the principal investigator approval.

Информация об авторах:

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

Попович Анастасия Владимировна, врач – детский эндокринолог детского эндокринологического отделения Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Афонина Елена Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением, врач-ревматолог детского ревматологического отделения №2 Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Батырева Оксана Владимировна, к.м.н., врач-ревматолог, заместитель главного врача по педиатрии Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Information about the authors:

Alisa V. Vitebskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; dr.vitebskaya@gmail.com

Anastasia V. Popovich, Pediatric Endocrinologist, Pediatric Endocrinology Department, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Elena Yu. Afonina, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Rheumatologist, Pediatric Rheumatology Department No. 2, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Oksana V. Batyreva, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Deputy Chief Physician for Pediatrics, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения

О.В. Скворцова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3329-6445>, skvorcova_a@bk.ru

Н.Б. Мигачева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, nbmigacheva@gmail.com

Е.Г. Михайлова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>, e.mikhailova13@yandex.ru

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а

Резюме

Неутешительные результаты эпидемиологических исследований последних лет продолжают привлекать внимание ученых к ожирению – одной из наиболее острых медицинских и социальных проблем современности. В последние несколько десятилетий жировая ткань рассматривается как иммунобиологический и эндокринный орган, выделяющий большое количество гормонов, адипокинов и факторов роста, играющих важную роль в регуляции энергетического гомеостаза и множестве иммунных процессов. Новейшие результаты молекулярно-генетических, иммунометаболических (морфологических и микробиологических) исследований заставляют ученых подходить к изучению этого сложного вопроса с различных ракурсов. Одним из них является изменение работы иммунной системы в условиях лишнего веса, в основе которого лежит формирование хронического неспецифического воспаления. Множество исследований показывает, что воспалительный процесс напрямую или опосредованно влияет на формирование осложнений ожирения. Учитывая физиологические эффекты адипокинов, гормональную активность жировой ткани, именно эти механизмы могут стать в перспективе физиологическими мишенями для коррекции иммунометаболических нарушений. В представленном обзоре рассмотрены патогенетические механизмы формирования воспалительного процесса на фоне ожирения, в развитии которого в настоящее время условно выделяют несколько стадий: гипертрофия адипоцитов, гипоксия, некроз адипоцитов, клеточная инфильтрация и формирование фиброза. Также в статье проанализированы современные научные данные о взаимосвязи хронического воспаления с осложнениями ожирения и физиологические особенности детского организма, которые могут быть важным звеном при формировании метаболических нарушений. Кроме того, авторами обсуждается возможная связь формирования различных фенотипов ожирения с нарушением реализации определенных иммунных механизмов – область, в которой в настоящее время имеется значительное количество разногласий и нерешенных вопросов. Дальнейшее изучение фенотипов ожирения является одним из ключевых моментов, лежащих в основе формирования метаболических нарушений при этом заболевании.

Ключевые слова: ожирение, детское ожирение, воспаление, осложнения ожирения, иммунометаболические аспекты

Для цитирования: Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г. Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения. *Медицинский совет.* 2023;17(12):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-187>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation in obesity

Olga V. Skvortsova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3329-6445>, skvorcova_a@bk.ru

Natalia B. Migacheva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, nbmigacheva@gmail.com

Evgeniia G. Mikhailova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>, e.mikhailova13@yandex.ru

¹ Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia

Abstract

The disappointing results of epidemiological studies in recent years continue to attract the attention of scientists to obesity – one of the most acute medical and social problems of our time. In the last few decades, adipose tissue has been regarded as an immunobiological and endocrine organ that secretes a large number of hormones, adipokines and growth factors that play an important role in regulating energy homeostasis and a variety of immune processes. The latest results of molecular genetic, immunometabolic, morphological and microbiological studies force scientists to approach the study of this complex issue from different angles. One of them is a change in the work of the immune system in conditions of overweight, which is based on the formation of chronic nonspecific inflammation. The presented review examines the pathogenetic mechanisms of the formation of the inflammatory process against the background of obesity, in the development of which several stages are currently conditionally distinguished: adipocyte hypertrophy, hypoxia, adipocyte necrosis, cellular infiltration and the formation of fibrosis. The article also analyzes modern scientific data on the relationship of chronic inflammation with complications of obesity and the physiological characteristics of the child's body, which can be an important link in the formation of metabolic disorders. In addition, the authors discuss the possible connection of the formation of various obesity phenotypes with

a violation of the implementation of certain immune mechanisms – an area in which there is currently a significant amount of disagreement and unresolved issues. Further study of the phenotypes of obesity is one of the key points underlying the formation of metabolic disorders in this disease.

Keywords: inflammation, obesity, childhood obesity, complications of obesity, immunometabolic aspects

For citation: Skvortsova O.V., Migacheva N.B., Mikhailova E.G. Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation in obesity. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-187>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – одно из самых распространенных многофакторных заболеваний, приводящее к нарушению работы всех органов и систем организма, формированию множественных осложнений, ранней инвалидизации и смертности в молодом возрасте. В настоящее время примерно 39% людей во всем мире страдают этим заболеванием¹. Согласно экспертам США, к 2030 г. каждый второй житель нашей планеты будет иметь ожирение, а каждый четвертый из этих пациентов будет страдать морбидным ожирением [1]. К сожалению, не менее утешительной представляется эпидемиологическая ситуация по распространенности ожирения в детском возрасте. Еще в 2015 г. 107,7 млн детей страдали этим заболеванием [2]. В настоящее время мы наблюдаем активную тенденцию к росту его распространенности, в т. ч. в РФ. По данным отдельных исследований, частота встречаемости детского ожирения достигает 14,5% в различных регионах нашей страны [3, 4].

Такой негативный эпидемиологический тренд распространенности ожирения во взрослой и детской популяции, а также результаты многочисленных научных исследований последних лет заставляют изменить подходы к изучению этого патологического состояния. Все больший научный интерес представляют молекулярно-генетические и иммунометаболические аспекты этого заболевания, которые напрямую или опосредованно влияют на возникновение осложнений ожирения и формирование коморбидной патологии. Так, например, огромный интерес для ученых и практикующих врачей представляют данные о более высокой распространенности у пациентов с ожирением аллергических заболеваний – бронхиальной астмы и аллергического ринита, в то время как вопрос о взаимосвязи ожирения и атопического дерматита в научной литературе активно дискутируется [5]. Опубликованы результаты исследований, подтверждающие, что наличие метаболического синдрома значительно увеличивает риски развития рака и различных опухолевых процессов [6–8]. Нельзя обойти вниманием более тяжелый характер течения бактериальных и вирусных инфекций у пациентов с лишним весом и ожирением, что стало особенно актуальной проблемой в период пандемии COVID-19 [9, 10]. Множество исследований подтвердили взаимосвязь ожирения с нарушением кишечного микробиома и развитием хронических воспалительных заболеваний кишечника [11, 12]. Наконец, появились

данные о том, что ожирение, наряду с увеличением продолжительности жизни и изменением современного образа жизни, является одним из важных факторов риска развития нейродегенеративных заболеваний [13]. Таким образом, в настоящее время существует множество убедительных данных, свидетельствующих о влиянии ожирения на развитие и течение различных патологических состояний, в т. ч. связанных с изменением работы иммунной системы в условиях лишнего веса и формированием хронического неспецифического воспаления.

Впервые о процессах воспаления жировой ткани стали говорить в начале 90-х годов прошлого столетия. К тому моменту уже было собрано большое количество данных о том, что жировая ткань, помимо энергетической функции, также является и секреторным органом [14]. Еще 20–30 лет назад речь шла о том, что основой патогенеза воспаления жировой ткани при ожирении является эндокринная дисфункция, способствующая избыточной секреции некоторых гормонов и провоспалительных молекул (адипокины, хемокины, цитокины) [15]. Сегодня подробно описаны основные механизмы выработки и секреции множества веществ, напрямую участвующих в патогенезе воспалительного процесса и способствующих формированию осложнений ожирения [16].

В данной статье представлен анализ отечественной и зарубежной научной литературы в базах данных биомедицинских публикаций PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar и Cochrane library по темам: иммунометаболические аспекты и патогенетические механизмы формирования хронического неспецифического воспаления (ХНВ) на фоне ожирения, физиологические особенности детского организма в контексте ХНВ, а также его возможная взаимосвязь с фенотипами и осложнениями ожирения.

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

В настоящее время жировая ткань рассматривается как эндокринный и иммунологически активный орган, играющий основную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Помимо своей основной функции – энергетической, жировая ткань выделяет гормоны, адипокины и факторы роста. Морфологически, кроме адипоцитов, в строении жировой ткани участвуют соединительная ткань, обеспечивающая ее матрикс, стромальная сосудистая фракция, включающая в себя преадипоциты, иммунные (макрофаги, Т-, В-лимфоциты) и эндотелиальные клетки, сосудистые предшественники, фибробласты

¹ World Health Organisation. Obesity and Overweight: Fact Sheet 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/articles-detail/call-for-experts-who-guideline-development-group-treatment-of-children-and-adolescents-with-obesity>.

и мезенхимальные стволовые клетки [17, 18]. По мере формирования ожирения происходят определенные изменения секреторной функции и морфологической структуры жировой ткани, приводящие к формированию воспалительного процесса.

Условно в патогенезе ХНВ жировой ткани можно выделить несколько стадий: гипертрофия адипоцитов, гипоксия, некроз адипоцитов, клеточная инфильтрация и формирование фиброза.

При положительном энергетическом балансе (когда поступление калорий больше, чем их расход) происходит избыточное накопление жировой ткани. На клеточном уровне процесс увеличения жировой ткани в объеме может происходить за счет гипертрофии или гиперплазии адипоцитов. Большинство исследований показывают, что размер адипоцитов и их количество коррелируют с наличием осложнений ожирения, формированием метаболического синдрома независимо от индекса массы тела (ИМТ) [19]. Согласно литературным данным, ожирение, возникающее за счет гиперпластических процессов жировой ткани, является более благоприятным, нежели ожирение, за счет гипертрофии адипоцитов. Считается, что при избыточном поступлении калорий изначально преобладают процессы гиперплазии адипоцитов за счет определенных адаптивных механизмов жировой ткани и работы иммунной системы. К таким механизмам можно отнести активный адипогенез – дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки, образование внеклеточного матрикса, который обеспечивает архитектуру ткани за счет быстрой адаптации к динамическим изменениям адипоцитов, а также активацию макрофагов 2-го типа, которые секретируют противовоспалительные цитокины [20]. Таким образом, при гиперплазии адипоцитов преобладают противовоспалительные процессы, обеспечивающие метаболическую адаптацию клеток к избыточному поступлению липидов, предотвращающие гипоксию, которая является главным триггером воспалительного процесса. При гиперпластическом ожирении морфологически жировая ткань характеризуется выраженной сосудистой сетью, значительно меньшими в объеме адипоцитами и отсутствием участков фиброза. В то же время при гипертрофическом ожирении жировая ткань, помимо увеличенных в размере адипоцитов, имеет более выраженные участки гипоксии, фиброза и большое количество макрофагов в своей структуре [21, 22]. При этом оба типа ремоделирования жировой ткани регулируются генетическими и эпигенетическими факторами. Некоторые из них достаточно хорошо изучены, однако многие из них до сих пор остаются за пределами нашего познания [17].

В соответствии с представленными данными очевидно, что при патологическом увеличении объема жировой ткани крайне важен ее ангиогенез для адекватной регуляции функции адипоцитов. В норме жировая ткань секретирует и продуцирует ангиогенные факторы: фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-2, лептин, адипонектин. Эти вещества модулируют ангиогенез и сосудистую структуру [23, 24]. При выраженной прибавке в весе вследствие недостаточного ангиогенеза процессы гипертрофии

адипоцитов начинают преобладать над их гиперплазией, что сопровождается развитием участков гипоксии и увеличивает риск формирования ХНВ. Имеются убедительные данные о том, что при недостаточной перфузии жировой ткани кислородом гипоксические процессы приобретают еще одну точку приложения в возникновении воспалительного процесса – это активация генной программы индуцируемого гипоксией фактора 1 [25]. При кислородном голодании факторы, индуцируемые гипоксией, перемещаются в ядро клетки, где связывают факторы транскрипции, реагирующие на уменьшение доступного кислорода в клеточной среде, что способствует ускорению апоптоза и гибели адипоцитов. Помимо усиления экспрессии генов, данный механизм также активирует воспалительный процесс, который вызывает дальнейшую секрецию некоторых медиаторов воспаления: сосудистого эндотелиального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста 2, трансформирующего фактора роста альфа, некоторых воспалительных цитокинов (интерлейкинов-18 и -33) [26]. В результате воспалительного процесса в очагах гипоксии происходит некроз адипоцитов с последующей миграцией в эти участки макрофагов.

Кроме того, гипертрофия адипоцитов также способствует высвобождению хемоаттрактных белков: моноцитарный хемоаттрактный белок-1, макрофагальный колониестимулирующий фактор, способствующий накоплению моноцитов. Это приводит к формированию клеточной инфильтрации – еще одному патогенетическому звену хронического воспалительного процесса.

Макрофаги были первыми иммунными клетками, идентифицированными в жировой ткани. Эти клетки высвобождают провоспалительные цитокины: интерлейкин-1b, интерлейкин-6, трансформирующий фактор роста 10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [27]. Следствием их избыточной секреции является изменение иммунного ответа: происходит активация Т- и В-лимфоцитов, которые представляют особый интерес в контексте ХНВ. Так, группа ученых из Великобритании, изучающих роль дисфункции иммунных клеток при ожирении, отмечает, что изменение активности Т-клеток, находящихся в жировой ткани, связано с интенсивностью воспаления [28]. Это объясняется тем, что Т-клетки делятся на CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки (распознающие основной комплекс гистосовместимости и взаимодействующие с антигенами, обладающие провоспалительными свойствами), а также на регуляторные и хелперные Т-клетки, обладающие противовоспалительными свойствами. Следствием воспаления при ожирении является изменение соотношения провоспалительных и противовоспалительных Т-клеток, что еще больше способствует усилению воспалительного процесса [14].

Таким образом, постоянная патологическая прибавка в весе у пациентов с ожирением способствует формированию хронического воспалительного процесса и приводит к грубому ремоделированию жировой ткани с формированием участков фиброза. Такой фиброз характеризуется избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса, еще больше усиливая дисфункцию жировой ткани, нарушая ее пластичность и способствуя нарушению

работы внутренних органов [17]. Подробное изучение последствий формирования фиброза при ожирении сегодня также остается актуальным вопросом.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Изучая механизм формирования ХНВ при ожирении, стоит обратить внимание на некоторые физиологические особенности детского возраста, которые могут способствовать более быстрому формированию этого процесса у детей. Одной из самых важных является физиологическая инсулинорезистентность (ИР) подростков. Период активного полового созревания сопровождается большим ростовым скачком и резким набором веса, которые влекут за собой повышенную секрецию инсулина и формирование ИР, тогда как нормальная чувствительность к инсулину формируется позже [29]. Несколько лет назад феномен физиологической ИР у подростков не вызывал серьезного повода для беспокойства. Однако в последние годы на фоне роста числа детей и подростков с ожирением стали появляться данные о влиянии ИР на изменение иммунного ответа, который потенциально может влиять и на развитие хронического воспаления. В одном из исследований было показано, что у подростков с ИР происходит снижение регуляции экспрессии генов *HLA-DRA*, *HLA-DRB1*, *HLA-F* и *HLA-G*, влияющих на иммунный ответ [30]. Также появились доказательства того, что повышенная секреция ФНО- α в процессе развития воспалительного ответа усугубляет ИР. Этот механизм, предположительно, заключается в фосфорилировании остатков серина и субстрата-1 рецептора инсулина, которые предотвращают связывание с инсулиновыми рецепторами и, таким образом, ингибируют его действие [31]. Полученные данные заставляют обратить внимание на наличие прямой взаимосвязи между ИР и неспецифическим воспалением при ожирении, а также предположить, что данная физиологическая особенность в подростковом возрасте, возможно, будет являться потенциально неблагоприятным фактором в условиях развития ожирения.

Большой интерес в рассматриваемой области представляет и высокая выработка у детей инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1) [32]. По своей структуре этот гормон похож на инсулин, а также другие инсулиноподобные белки, связывающие факторы роста. Основная их функция – регуляция, пролиферация и дифференцировка клеток. При выработке ИПФР-1 у детей обращают на себя внимание периоды физиологического вытяжения, когда его концентрация в крови максимально высока: в возрасте 6–7 лет, а также в период активного полового созревания. В пубертате, помимо соматотропного гормона и инсулина, половые стероиды также стимулируют выработку ИПФР-1 печенью, что ведет к активной прибавке роста и веса у детей. Теоретически при наличии положительного энергетического баланса это может повышать риски развития и ускорять формирование ожирения и связанной с ним патологической ИР. В дальнейшем это

может приводить к развитию хронического неспецифического воспаления [33].

При уже сформировавшемся ожирении активная выработка ИПФР-1 способствует еще большей секреции инсулина и, как следствие, прогрессированию ИР и более быстрому формированию осложнений ожирения – нарушению углеводного обмена и развитию сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни, гиперхолестеринемии, т. е. компонентам метаболического синдрома (МС). Подтверждением данной гипотезы могут служить результаты одного из европейских исследований, в котором приняли участие 200 детей, разделенных на три группы: дети с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением. Всем детям было проведено обследование, включающее в себя определение уровней ИПФР-1, глюкозы крови натощак, инсулина, липидного профиля, аланинаминотрансферазы и мочевой кислоты. По результатам этого исследования у детей с ожирением определялся статистически значимо более высокий уровень ИПФР-1, аланинаминотрансферазы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$), а также отмечалось снижение липопротеидов высокой плотности [34]. Кроме того, у детей с лишним весом более активную прибавку в росте, по сравнению со здоровыми детьми, можно связать с физиологической компенсаторной возможностью. На фоне резкой прибавки массы тела за счет активной выработки соматотропного гормона увеличивается и прибавка в росте, что позволяет несколько снизить ИМТ и отсрочить возникновение осложнений. Возможно, отсутствие такой физиологической особенности у детей с синдромальными формами ожирения, где отмечается снижение выработки ИПФР-1 и снижение чувствительности рецепторов к гормону роста (например, при синдромах Прадера – Вилли, Альстрема и др.), является одной из причин более раннего формирования осложнений ожирения и более яркой картины ХНВ у таких детей [35].

Еще одной, не менее важной физиологической особенностью, которая при наличии ожирения у детей может влиять на формирование его осложнений (в частности, со стороны репродуктивной системы), является наличие периода активного полового созревания. Как было отмечено ранее, дети с ожирением за счет повышенной секреции ИПФР-1 могут расти с опережением по сравнению с детьми, не имеющими лишнего веса [36]. В этом случае естественным процессом является и некоторое ускорение темпов полового развития. Половые гормоны обладают анаболическим эффектом и способствуют росту мышечной массы. Следовательно, происходит ускорение основного обмена веществ за счет ее энергоемкости. Поэтому в ряде случаев период активного пубертата может являться положительным фактором при наличии у ребенка ожирения или избытка массы тела. Особенно это проявляется у мальчиков, у которых происходит значительное ускорение основного обмена веществ в период пубертата, развивающегося на фоне высокой активности стероидных гормонов [37]. В то же время у детей с более тяжелыми степенями ожирения концентрации половых стероидов в крови могут быть снижены. Результаты одного

из исследований, в котором проводилась оценка уровня половых гормонов у подростков с ожирением и нормальным весом, продемонстрировали, что у мальчиков с лишним весом концентрация тестостерона в крови была ниже, а уровень концентрации метаболита эстрогена в моче оказался выше по сравнению с группой контроля подростков без ожирения. Девочки с ожирением имели более высокий индекс свободных андрогенов в крови, что является одним из рисков формирования синдрома поликистозных яичников в будущем, учитывая, что ИР рассматривается в качестве одного из основных патогенетических механизмов его развития [38].

ФЕНОТИПЫ ОЖИРЕНИЯ И ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗ С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ

При обсуждении патогенетических и иммунометаболических аспектов ХНВ в последние несколько лет ученые все больше стали уделять внимание такому понятию, как фенотипы ожирения: метаболически здоровое, т. е. без наличия осложнений, и метаболически нездоровое, т. е. с формированием различных осложнений ожирения и МС [39]. Метаболически нездоровое ожирение является состоянием, потенциально предрасполагающим к развитию воспалительного процесса в жировой ткани. При этом множество пациентов с высоким ИМТ не имеют метаболических нарушений, в то время как пациенты с небольшим ИМТ могут демонстрировать уже сформировавшиеся осложнения [40, 41]. Возникающие вопросы и дискуссии послужили основанием для проведения ряда новых исследований. Так, в Европе было проведено крупное многоцентровое исследование, в котором приняли участие 163 573 человека, где от 11 до 26% из них имели ожирение. Пациентам, помимо измерения антропометрических показателей, было проведено обследование на наличие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Метаболически здоровое ожирение трактовалось как отсутствие любых компонентов метаболического синдрома. По результатам данного исследования уровень распространенности метаболически нездорового ожирения у участников колебался от 24 до 78%, в то время как метаболически здоровыми оказались от 7 до 19% обследованных пациентов [42].

Несмотря на множество достаточно убедительных данных, в изучении вопроса взаимосвязи ХНВ и фенотипов ожирения присутствуют и некоторые противоречивые моменты. Так, например, кажется очевидным, что более высокий уровень воспалительных маркеров у пациентов с ожирением должен ассоциироваться с большим количеством осложнений, а у метаболически здоровых пациентов с ожирением уровень воспалительных маркеров повышаться не должен. Однако результаты одного из недавних американских исследований, опубликованных в мае 2021 г., демонстрируют, что метаболически здоровые пациенты с ожирением также имеют более высокие уровни маркеров воспаления. Учеными были обследованы 39 пациентов с избытком массы тела и ожирением. Эти пациенты не имели сахарного диабета,

сосудистых заболеваний, анемии, нарушений свертывания крови и других патологических состояний, потенциально связанных с ожирением. Всем участникам исследования было проведено определение уровня С-реактивного белка, ФНО- α , ИЛ-6 в крови, уровней С-пептида, инсулина (в т. ч. и с нагрузкой), холестерина и его фракций, а также исследована биопсия жировой ткани и мышц с последующим определением размера жировых клеток, проведением иммуногистохимии жировой ткани и измерением уровней цитокинов в лизате адипоцитов. В биоптатах мышечной ткани была произведена оценка функции митохондрий. Анализ результатов исследования подтвердил очевидную положительную корреляцию повышения количества макрофагов в жировой ткани с увеличением веса пациентов, но при этом соотношение фенотипов макрофагов (M1 и M2) оставалось одинаковым, что свидетельствует о вовлечении в процесс компенсаторных механизмов, т. к. M2-макрофаги, как было описано выше, обладают противовоспалительными свойствами. Кроме того, с увеличением веса повышался уровень ИЛ-6, ФНО- α и, напротив, снижался уровень противовоспалительного адипонектина в жировой ткани. Была отмечена положительная корреляция уровней маркеров неспецифического воспаления в крови (СОЭ и СРБ) с количеством макрофагов жировой ткани и концентрациями провоспалительных цитокинов [22]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже у метаболически здоровых пациентов с ожирением происходят изменения в работе иммунной системы. Следовательно, можно предположить, что при наличии взаимосвязи ХНВ с осложнениями ожирения их формирование является лишь вопросом времени. В таком случае появляется множество других вопросов: можно ли использовать маркеры воспаления в качестве предикторов метаболического синдрома и осложнений ожирения? Какой уровень воспалительных маркеров можно считать критическим для начала манифестации осложнений ожирения? Наконец, какие конкретно осложнения ожирения достоверно связаны с ХНВ?

ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОЖИРЕНИЯ. НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Самое распространенное следствие ожирения, в течение многих лет привлекающее внимание ученых, – это патологическая ИР. В настоящее время многие считают ее основой метаболических нарушений. Помимо того, что следствием ИР является развитие сахарного диабета 2-го типа, имеются подтверждения ее роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) [43]. В то же время ИР является и компенсаторной реакцией организма на фоне увеличения веса. Кроме того, сейчас по-прежнему нет четких критериев постановки этой сопутствующей патологии. Тощаковый выброс инсулина очень вариабелен и зависит от многих факторов: длительности времени голодания, предшествующей физической активности и т. д. Единственный достоверный способ оценки наличия

истинной ИР – внутривенный эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, который не доступен для скрининговой диагностики [44], поэтому в реальной клинической практике о наличии ИР и степени ее выраженности у конкретного пациента мы можем судить лишь косвенно. С точки зрения науки это является еще одним препятствием для понимания четкой взаимосвязи ХНВ и ИР. Однако, несмотря на определенные сложности в понимании этого вопроса, есть несколько исследований, доказывающих непосредственную связь ИР с воспалением. Так, при проведении эугликемического клэмп-теста у мышей с ожирением отмечалось увеличение секреции провоспалительных маркеров (ИЛ-6, ФНО- α и моноцитарного хемоаттрактного белка-1) в сыворотке крови [45]. Появились данные о том, что избыточная секреция инсулина способствует ускорению воспалительных реакций путем прямого воздействия на иммунные клетки, в которых были выделены рецепторы, чувствительные к инсулину. Прежде всего, это макрофаги, нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты [46]. Похожие данные были получены при проведении исследования группой ученых из Каира. Результаты доказали наличие положительной корреляции увеличения концентрации ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-5 и ФНО- α с уровнем висцерального жира на примере 86 девочек с ожирением. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени выраженности висцерального ожирения. Критерий отбора соответствовал индексу соотношения талии к бедрам ($<0,8$) [46]. Подобные данные, доказывающие связь ИР и ХНВ, безусловно, требуют осмысления и должны быть изучены более подробно.

Наиболее часто встречающейся группой осложнений ожирения, в т. ч. в детском возрасте, являются сердечно-сосудистые заболевания. Так, по данным проведенного в 2019 г. метаанализа 47 исследований, распространенность артериальной гипертензии (АГ) у детей с избытком массы тела и ожирением составила 4,99% и 15,27% соответственно, по сравнению с 1,90% у детей без лишнего веса [47]. Помимо высокой распространенности этого осложнения, которое значительно увеличивает риски сердечно-сосудистых катастроф в детском возрасте, появляется все больше данных о взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и ИР. Это связано с тем, что сигнальные пути инсулина регулируют метаболизм глюкозы и липидов в сердце. При ИР происходит увеличение окисления липидов и снижение окисления глюкозы, что приводит к нарушению работы сердечно-сосудистой системы. Еще одним патогенетическим механизмом связи ИР и сердечно-сосудистых заболеваний является изменение работы ренин-ангиотензиновой системы, которая, кроме развития АГ, вызывает гиперстимуляцию митоген-активируемой протеинкиназы, что приводит к формированию повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию атеросклероза [48]. Современные исследования демонстрируют не только взаимосвязь между ИР и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и наличие связи этих осложнений с воспалением, что подтверждают выводы еще одного метаанализа, проведенного группой итальянских ученых в 2021 г.

Согласно его результатам отмечена положительная корреляция между наличием сердечно-сосудистых заболеваний, ИР и уровнем неспецифических маркеров воспаления – СРБ, лептина, ФНО, ИЛ-1b [49]. Безусловно, эти данные также свидетельствуют о наличии общих патогенетических механизмов развития ХНВ при ожирении и его осложнений.

Не менее важным осложнением ожирения, очевидно связанным с процессом хронического воспаления и ИР, является метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МЖБП). Ранее этот термин трактовался как НЖБП. Однако в силу отсутствия четких критериев постановки этого диагноза (некоторые из которых не доступны для скрининговой диагностики, например, биопсия печени) в последнее время этот термин стал использоваться реже, особенно в детской практике [50]. Считается, что ИР также является основным фактором формирования МЖБП. Так, за счет повышенного липолиза, который является следствием ИР, происходит повышение уровня циркулирующих жирных кислот и отложение жировой ткани в печени. При этом происходит нарушение способности инсулина подавлять липолиз в жировой ткани и регуляции выработки глюкозы в печени, т. е. глюконеогенеза, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование ИР и развитие СД 2-го типа, появление участков фиброза [51]. Помимо ИР, в патогенезе формирования МЖБП важную роль играет и процесс ХНВ, реализующийся как в жировой ткани, так и в клетках самой печени. При этом происходит усиление провоспалительной поляризации клеток Купфера и, как следствие, миграция иммунных клеток (макрофагов) в ткань печени. Также клетки Купфера могут секретировать ИЛ-1b, что способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах, следствием чего является избыточное отложение жировой ткани и усиление воспалительных процессов [52].

Таким образом, результаты современных исследований не оставляют сомнений в наличии патогенетической связи между ХНВ при ожирении и его осложнениями, что заставляет ученых активно искать перспективные точки приложения потенциального воздействия на эти процессы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре рассмотрены основные иммунометаболические аспекты, патогенетические механизмы и морфологические особенности формирования ХНВ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением с учетом физиологии детского возраста, что можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития этого процесса у детей с избытком веса. Были представлены современные концепции, касающиеся фенотипов ожирения и их взаимосвязи с изменением работы иммунной системы в условиях лишнего веса, а также некоторые противоречия в обсуждаемых вопросах.

Несмотря на значительное количество новых научных данных в изучении ХНВ при ожирении, в этой области по-прежнему остается большое количество нерешенных вопросов. Так, в настоящее время нет достоверных

данных, доказывающих прямую связь возникновения воспаления с началом формирования осложнений ожирения. Также нет точного подтверждения того, что началу воспалительного процесса при ожирении способствует только длительный положительный энергетический баланс. Возможно, в инициации этого процесса играют роль генетические факторы, инсулинорезистентность, эпигенетические изменения или совокупность нескольких факторов. Представленные в обзоре данные требуют глубокого

осмысления механизмов формирования ХНВ, его связи с осложнениями и фенотипами ожирения. Тем не менее одной из самых перспективных задач перед учеными в этой области остается потенциальная возможность раннего прогнозирования и предотвращения осложнений ожирения, которая пока, к сожалению, не решена.



Поступила / Received 05.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.06.2023

Принята в печать / Accepted 05.06.2023

Список литературы / References

- Ward Z.J., Bleich S.N., Craddock A.L., Barrett J.L., Giles C.M., Flax C. et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2440–2450. <https://doi.org/10.1056/nejmsa1909301>.
- Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>.
- Окорков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением. *Вопросы детской диетологии.* 2019;3(5):5–9. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-5-9>.
- Окорков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Resting metabolic rate and factors of its variability in adolescents with obesity. *Pediatric Nutrition.* 2019;17(3):5–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-5-9>.
- Дахкильгова Х.Т. Детское ожирение: современное состояние. *Вопросы детской диетологии.* 2019;5(4):47–53. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-5-47-53>.
- Дахкильгова Х.Т. Childhood obesity: the current state of the problem. *Pediatric Nutrition.* 2019;5(4):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-5-47-53>.
- Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Михайлова Е.Г., Ракчеева Д.А. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021;3(3):17–26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>.
- Migacheva N.B., Skvortsova O.V., Mikhaylova E.G., Rakcheeva D.A. Allergy and obesity in children: is there any link? *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2021;3(3):17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>.
- Guzzardi M.A., Pugliese G., Bottiglieri F., Pelosini C., Muscogiuri G., Barrea L. et al. Obesity-related gut hormones and cancer: novel insight into the pathophysiology. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(9):1886–1898. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00865-8>.
- Kabat G.C., Kim M.Y., Lee J.S., Ho G.Y., Going S.B., Beebe-Dimmer J. et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1730–1735. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0495>.
- Chau C.H., Till C., Price D.K., Goodman P.J., Neuhauser M.L., Pollak M.N. et al. Serum markers, obesity and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Endocr Relat Cancer.* 2022;29(2):99–109. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0107>.
- Milner J.J., Beck M.A. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(2):298–306. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000158>.
- de Leeuw A.J.M., Oude Luttikhuis M.A.M., Wellen A.C., Müller C., Calkhoven C.F. Obesity and its impact on COVID-19. *J Mol Med (Berl).* 2021;99(7):899–915. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02072-4>.
- Liébana-García R., Olivares M., Bullich-Vilarrubias C., López-Almela I., Román-Pérez M., Sanz Y. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(3):101542. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101542>.
- Johnson A.M., Loftus E.V. Obesity in inflammatory bowel disease: A review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD. *Saudi J Gastroenterol.* 2021;27(4):183–190. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_30_21.
- Alexaki V.I. The Impact of Obesity on Microglial Function: Immune, Metabolic and Endocrine Perspectives. *Cells.* 2021;10(7):1584. <https://doi.org/10.3390/cells10071584>.
- Wang Q., Wang Y., Xu D. The roles of T cells in obese adipose tissue inflammation. *Adipocyte.* 2021;10(1):435–445. <https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1965314>.
- Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>.
- Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W.Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>.
- Marcelin G., Silveira A.L.M., Martins L.B., Ferreira A.V., Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4032–4040. <https://doi.org/10.1172/JCI129192>.
- O'Rourke R.W. Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(11):1755–1763. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.07.032>.
- Vishvanath L., Gupta R.K. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4022–4031. <https://doi.org/10.1172/JCI129191>.
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2019;4(4):3–17. <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
- Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and Metabolism.* 2019;4(4):3–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
- Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>.
- Kunz H.E., Hart C.R., Gries K.J., Parvizi M., Laurenti M., Dalla Man C. et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1):E105–E121. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00070.2021>.
- Herold J., Kalucka J. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. *Front Physiol.* 2021;11:624903. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.624903>.
- Ying W., Fu W., Lee Y.S., Olefsky J.M. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):81–90. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0286-3>.
- Zatterale F., Longo M., Naderi J., Raciti G.A., Desiderio A., Miele C., Beguinot F. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>.
- Fiory F., Mirra P., Nigro C., Pignatola F.C., Zatterale F., Ulianich L. et al. Role of the HIF-1 α /Nur77 axis in the regulation of the tyrosine hydroxylase expression by insulin in PC12 cells. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):11861–11870. <https://doi.org/10.1002/jcp.27898>.
- Russo L., Lumeng C.N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology.* 2018;155(4):407–417. <https://doi.org/10.1111/imm.13002>.
- Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009–1023. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108>.
- Ершевская А.Б. Патогенетические механизмы пубертатной инсулинорезистентности. Значение в формировании метаболических нарушений. *Вестник Новгородского государственного университета. Серия: Медицинские науки.* 2020;1(1):38–40. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).38-40](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).38-40).
- Ershevskaya A.B. Pathogenetic mechanisms of pubertal insulin resistance. Significance in the formation of metabolic disorders. *Vestnik of Novgorod State University. Series: Medical Sciences.* 2020;1(1):38–40. (In Russ.) [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).38-40](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).38-40).
- Minchenko D.O. Insulin resistance in obese adolescents affects the expression of genes associated with immune response. *Endocr Regul.* 2013;16(2-2):147–150. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0009>.
- Calcaterra V., Regalbuto C., Porri D., Pelizzo G., Mazzon E., Vinci F. et al. Inflammation in Obesity-Related Complications in Children: The Protective Effect of Diet and Its Potential Role as a Therapeutic Agent. *Biomolecules.* 2020;10(9):1324. <https://doi.org/10.3390/biom10091324>.
- Яковенко В.В. Прогностическое значение особенностей уровня инсулиноподобного фактора роста-1 у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Таврический медико-биологический вестник.* 2013;16(2-2):147–150. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22833518>.
- Yakovenko V.V. Predictive values of different IGF-1 levels in children and adolescents with overweight and obesity. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2013;16(2-2):147–150. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22833518>.
- Czogala W., Strojny W., Tomasik P., Multanowski M.B., Wójcik M., Miklusiak K. et al. The Insight into Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth-Factor-Binding Proteins and Metabolic Profile in Pediatric Obesity. *Nutrients.* 2021;13(7):2432. <https://doi.org/10.3390/nu13072432>.
- Jaksic M., Martinovic M., Gligorovic-Barhanovic N., Antunovic T., Nedovic-Vukovic M. Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children.

- J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(3):301–309. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0447>.
35. Butler M.G., Miller J.L., Forster J.L. Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):207–244. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>.
 36. Chung S. Growth and Puberty in Obese Children and Implications of Body Composition. *J Obes Metab Syndr.* 2017;26(4):243–250. <https://doi.org/10.7570/jomes.2017.26.4.243>.
 37. Nieuwenhuis D., Pujol-Gualdo N., Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13005. <https://doi.org/10.1111/obr.13005>.
 38. Nokoff N., Thurston J., Hilkin A., Pyle L., Zeitler P.S., Nadeau K.J. et al. Sex Differences in Effects of Obesity on Reproductive Hormones and Glucose Metabolism in Early Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4390–4397. <https://doi.org/10.1210/je.2018-02747>.
 39. Vukovic R., Dos Santos T.J., Ybarra M., Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:865. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00865>.
 40. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa004>.
 41. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Зудина Е.В. Молекулярные основы фенотипов ожирения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2021;4(98)–105. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-4-98-105>.
 42. Smirnova N.N., Kuprienko N.B., Novikova V.P., Zudinova E.V. Molecular basis of obesity phenotype. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2021;4(98)–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-4-98-105>.
 43. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14(9). <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>.
 44. Maude H., Sanchez-Cabanillas C., Cebola I. Epigenetics of Hepatic Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:681356. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.681356>.
 45. Лавренова Е. А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия *Ожирение и метаболизм.* 2020;(1):48–55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
 46. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism.* 2020;(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
 47. Zhang A.M.Y., Wellberg E.A., Kopp J.L., Johnson J.D. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J.* 2021;45(3):285–311. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>.
 48. El-Wakkad A., Hassan Nel-M., Sibaii H., El-Zayat S.R. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adipokines in students with central obesity. *Cytokine.* 2013;61(2):682–687. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.11.010>.
 49. Song P., Zhang Y., Yu J., Zha M., Zhu Y., Rahimi K., Rudan I. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1154–1163. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3310>.
 50. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0762-4>.
 51. Battineni G., Sagaro G.G., Chintalapudi N., Amenta F., Tomassoni D., Tayebati S.K. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD). *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4798. <https://doi.org/10.3390/ijms22094798>.
 52. Flisiak-Jackiewicz M., Bobrus-Chociej A., Wasilewska N., Lebensztejn D.M. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? *J Clin Med.* 2021;10(5):924. <https://doi.org/10.3390/jcm10050924>.
 53. Bence K.K., Birnbaum M.J. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab.* 2021;50:101143. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101143>.
 54. Luci C., Bourinet M., Leclère P.S., Anty R., Gual P. Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:597648. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.597648>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Б. Мигачева

Написание текста – О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева

Обзор литературы – О.В. Скворцова

Перевод на английский язык – О.В. Скворцова

Анализ материала – О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова

Редактирование – Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Мизайлова

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia B. Migacheva

Text development – Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva

Literature review – Olga V. Skvortsova

Translation into English – Olga V. Skvortsova

Material analysis – Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva, Evgeniia G. Mikhailova

Editing – Natalia B. Migacheva, Evgeniia G. Mikhailova

Approval of the final version of the article – Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva, Evgeniia G. Mikhailova

Информация об авторах:

Скворцова Ольга Викторовна, аспирант кафедры педиатрии Института последиplomного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; врач – детский эндокринолог, Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а; skvortsova_a@bk.ru

Мигачева Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института последиplomного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; nbmigacheva@gmail.com

Михайлова Евгения Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последиplomного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заведующая отделением детской эндокринологии, Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а; e.mikhailova13@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Skvortsova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Pediatric Endocrinologist, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marx Ave, Samara, 443079, Russia; skvortsova_a@bk.ru

Natalia B. Migacheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; nbmigacheva@gmail.com

Evgeniia G. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Director of the Department of Pediatric Endocrinology, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marx Ave, Samara, 443079, Russia; e.mikhailova13@yandex.ru

Функциональные запоры у детей дошкольного и школьного возраста: пути решения проблемы

Л.Д. Панова, <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>, panov_home@ufacom.ru

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

Резюме

Функциональный запор является значимой медицинской проблемой в педиатрии. Запор часто вызывает дискомфорт у детей любого возраста и при отсутствии своевременного и эффективного лечения может приводить к хронической интоксикации и развитию различных осложнений, влияя в конечном счете на качество жизни пациента. В статье представлено определение функционального запора у детей старше 4 лет в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016), этиология, патофизиологические механизмы, клиническая картина, диагностические критерии и дифференциальная диагностика функциональных и органических запоров у детей дошкольного и школьного возраста, возможные осложнения. В соответствии с проектом консенсуса Общества детских гастроэнтерологов 2013 г. для более объективной оценки характера стула приводится Бристольская шкала формы кала. Описывается физиология толстой кишки и роль нарушения моторики в возникновении функциональных запоров. В соответствии с рекомендациями отечественной школы гастроэнтерологов, Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании, ESPGHAN и NASPGHAN приводятся основные принципы терапии запоров у детей дошкольного и школьного возраста. Описаны основные группы лекарственных препаратов, которые применяются при лечении запоров у детей данного возраста: стимулирующие и осмотические слабительные, прокинетики. Многочисленные зарубежные исследования и клинические рекомендации указывают на то, что стимуляторы являются эффективными и безопасными для лечения функциональных запоров, в том числе и в детской практике, и наиболее востребованными. Представлен анализ использования одного из основных препаратов группы стимулирующих слабительных – пикосульфата натрия в многочисленных международных и российских клинических исследованиях. Показана эффективность и благоприятный профиль безопасности пикосульфата натрия, возможность индивидуального подбора дозы в связи с жидкой формой выпуска. Приводится клинический пример лечения функционального запора у ребенка 6 лет.

Ключевые слова: функциональные запоры, дети дошкольного возраста, дети школьного возраста, диагностика, лечение, слабительные препараты, пикосульфат натрия

Для цитирования: Панова Л.Д. Функциональные запоры у детей дошкольного и школьного возраста: пути решения проблемы. *Медицинский совет.* 2023;17(12):83–97. <https://doi.org/10.21518/ms2023-169>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Functional constipation in preschool and school age children: ways to solve the problem

Luydmila D. Panova, <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>, panov_home@ufacom.ru

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

Abstract

Functional constipation is a significant medical problem in pediatrics. Constipation often causes discomfort in children of any age and, in the absence of timely and effective treatment, can lead to chronic intoxication and the development of various complications, ultimately affecting the patient's quality of life. The article presents the definition of functional constipation in children over 4 years of age in accordance with the Rome IV Criteria (2016), etiology, pathophysiological mechanisms, clinical, diagnostic criteria and differential diagnosis of functional and organic constipation in preschool and school age children, possible complications. In accordance with the draft Consensus of the Society of Pediatric Gastroenterologists (2013), for a more objective assessment of the nature of the stool, the Bristol scale of stool forms is given. The physiology of the colon and the role of motor disorders in the occurrence of functional constipation are described. The physiology of the colon and the role of motor disorders in the occurrence of functional constipation are described. In accordance with the recommendations of the National School of Gastroenterology, the National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) in the UK, ESPGHAN and NASPGHAN, the basic principles of constipation therapy in preschool and school age children are given. The main groups of drugs that are used in the treatment of constipation in children of this age are described: stimulating and osmotic laxatives, prokinetics. Numerous foreign studies and clinical recommendations indicate that stimulants are effective and safe for the treatment of functional constipation, including in children's practice and are most in demand. The analysis of the use of one of the main drugs of the group of stimulating laxatives - sodium picosulfate in numerous international and

Russian clinical studies is presented. The effectiveness and favorable safety profile of sodium picosulfate, the possibility of individual dose selection in connection with the liquid form of release are shown. A clinical example of the treatment of functional constipation in a 6-year-old child is given.

Keywords: functional constipation, preschool children, school age children, diagnosis, treatment, laxatives, sodium picosulfate

For citation: Panova L.D. Functional constipation in preschool and school age children: ways to solve the problem. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):83–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-169>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные запоры у детей – значимая медицинская проблема в педиатрии [1–3]. Распространенность запоров в детской популяции не уменьшается, однако уменьшается пациентопоток, который можно объяснить различными причинами: самостоятельное лечение, стеснение в школьном возрасте, несерьезное отношение к проблеме нарушения дефекации. Запор часто вызывает дискомфорт у детей любого возраста и при отсутствии своевременного и эффективного лечения может приводить к хронической интоксикации и развитию различных осложнений, в том числе недержанию кала, анальным трещинам, изменению эмоционального поведения, психологического статуса, развитию депрессивных состояний, особенно у подростков, влияя в конечном счете на качество жизни пациента.

Согласно Римским критериям IV пересмотра и отечественным клиническим рекомендациям, функциональные запоры детей и подростков (от 3 до 17 лет) относятся к функциональным расстройствам органов пищеварения, которые объединяют общие патофизиологические механизмы развития и психосоциальные факторы риска [4–6]. Патофизиологические механизмы включают при длительном негативном воздействии психосоциальных факторов нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, нарушение висцеральной чувствительности. Кроме того, большую роль играет пищевая intolerантность, нарушения кишечной микробиоты, хроническое воспаление слизистой оболочки, в том числе толстой кишки. Функциональные расстройства органов пищеварения сопровождается нарушением оси «мозг – кишка»: благодаря общности строения и функционирования центральной и энтеральной нервной системы желудочно-кишечный тракт реагирует на центральные импульсы, прежде всего через серотонинергическую систему.

Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, частота функциональных запоров у детей первых двух лет составляет до 25–30%, а среди детей старшего возраста – 12–14% [7–10].

В последнем метаанализе, объединившем исследования, проведенные в 35 странах мира, частота запоров у детей независимо от пола колеблется от 3 до 32% [3]. Различные данные могут быть обусловлены разными диагностическими критериями функциональных запоров по Римским критериям III пересмотра 2006 г. и Римским

критериям IV пересмотра 2016 г., в которых даются отдельные диагностические критерии для младенцев и детей до 4 лет и детей старше 4 лет и подростков. Не установлена зависимость частоты запоров у детей от социального статуса семьи, возраста родителей, однако у мальчиков недержание кала встречается чаще, чем у девочек [11].

Лечение запоров у детей нередко носит симптоматический характер без учета патогенеза заболевания, не всегда соответствует клиническим рекомендациям, что не позволяет достигнуть стойкого положительного эффекта [12].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

Запоры делят на функциональные (90–95% случаев) и органические, первичные и вторичные [13].

Функциональный запор (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – XVIII, K59.0; Римские критерии IV пересмотра – G7; синонимы – констипация, обстипация) – замедленная, затрудненная или систематически недостаточная дефекация (нерегулярное опорожнение кишечника). В большинстве случаев запор не связан с органической патологией, является многофакторным состоянием, в основе которого в первую очередь лежит нарушение регуляции моторной деятельности толстой кишки и болезненный акт дефекации [14].

Частота стула у детей 4 лет и старше сопоставима с частотой у взрослых – примерно 1 раз в день (от 3 до 14 дефекаций в неделю) [15]. Однако если дефекация происходит ежедневно, но сопровождается болезненными ощущениями из-за плотного кала, ситуацию следует трактовать как запор [16].

Диагностические критерии хронического запора у детей старше 4 лет, в том числе подростков (согласно Римскому консенсусу IV пересмотра 2016 г.), – наличие двух или более следующих событий минимум 1 раз в неделю в течение минимум 1 мес. (при условии недостаточных оснований для диагностики синдрома раздраженного кишечника):

- две и менее дефекации в неделю (после приобретения туалетных навыков);
- по крайней мере один эпизод недержания кала в неделю;
- случаи произвольной чрезмерной задержки стула в кишечнике;

■ болезненные или затрудненные дефекации плотными каловыми массами;

■ наличие большого количества каловых масс в прямой кишке после акта дефекации, пальпирующихся через переднюю брюшную стенку (копростаз);

■ каловые массы большого диаметра, которые могут затруднить испражнение, создать обструкцию выхода и вызвать засор в стоке унитаза [17, 18].

При этом после соответствующей оценки симптомы не могут быть объяснены другим заболеванием или состоянием [18]. Сопутствующими симптомами могут быть быстрое чувство насыщения или сниженный аппетит, сильное беспокойство с улучшением после отхождения каловых масс (табл. 1). Кроме того, в этом возрасте нередко наблюдается вторичный энкопрез как следствие хронических запоров [19].

В рамках Римских критериев для функциональных нарушений у детей от 4 лет возможны запоры при проявлениях синдрома раздраженного кишечника, для которого свойственно чередование запоров и поносов в сочетании с абдоминальной болью [18, 19]. Боль – главный диагностический признак синдрома раздраженного кишечника, который может использоваться в дифференциальной диагностике с функциональным запором.

При установлении факта запоров, как сказано в диагностических критериях, следует ориентироваться не только на частоту стула, но и на его характер. В соответствии с проектом консенсуса Общества детских гастроэнтерологов 2013 г., для более объективной оценки характера стула обычно используется Бристольская шкала формы кала (Bristol Stool Form Scale), по которой для детей с 2 лет кал должен быть оформленный (III и IV тип). I тип – «овечий» стул (отдельные твердые шарики, подобные орехам) и II тип – сильно фрагментированный столбик (имеет форму колбасы, но шероховатый) свидетельствуют о замедленном транзите и расцениваются как запор даже в случаях, когда у ребенка частота дефекации укладывается в пределы нормальных значений [19, 20]. Данная шкала может быть использована не только с диагностической целью, но и для оценки эффективности терапии запора, адекватного подбора препаратов и их дозы [17].

В случае повышенного газообразования при запорах у детей младшего возраста возможно непроизвольное частое отхождение жидкого кала малым объемом в течение дня, который скапливается вокруг плотных каловых масс в сигмовидной и прямой кишке¹.

Факторы риска и причины развития функциональных запоров, в том числе у детей дошкольного и школьного возраста:

■ генетическая предрасположенность;

■ нарушения нервной и эндокринной регуляции (функциональная незрелость толстой кишки, снижение количества водителей ритма перистальтики – интерстициальных клеток Кахаля, недостаток субстанции P, вазоактивного

● **Таблица 1.** Клинические проявления хронических запоров у детей

● **Table 1.** Clinical manifestations of chronic constipation in children

Кишечные проявления	Внекишечные проявления
Урежение стула	Симптомы интоксикации: общая слабость, быстрая утомляемость, снижение физической активности
Изменение характера стула (твердый, большой диаметр калового столбика, большое количество в прямой кишке)	Снижение эмоционального тонуса, настроения, раздражительность, тревожность, нарушение сна
	Сердцебиение
	Головная боль, головокружение
Болезненная дефекация	Снижение аппетита, тошнота
Затрудненная дефекация	Метеоризм
Тенезмы	
Метеоризм	Обложенность языка
Каломазание	Неприятный вкус во рту
Кровь в стуле (при наличии анальных трещин)	Субфебрилитет
	Сухость кожи

интестинального пептида, гипофункция щитовидной железы, заболевания центральной нервной системы, в том числе неврологические расстройства аутистического спектра, вегетативная дисфункция и др.) [21, 22];

■ гиподинамия: низкая физическая активность, в том числе при иммобилизации, слабость мышц [23];

■ системная дисплазия соединительной ткани;

■ анатомические предпосылки развития толстой кишки;

■ алиментарный фактор:

- нарушение режима питания;
- длительное употребление щадящей пищи в малом объеме;
- диета, богатая рафинированными продуктами;
- избыточное потребление белка, жира, кальция;
- сухоядение, недостаток пищевых волокон, растительных масел;
- питьевой режим с недостаточным объемом жидкости;
- злоупотребление напитками, обладающими вяжущими свойствами (чай, какао, кофе);

■ психологический фактор:

- методы воспитания;
- подавление позывов к дефекации;
- эмоциональные перегрузки;
- стресс, депрессивные состояния;
- сексуальное насилие [24–27];

■ ятрогенные состояния:

- прием лекарственных препаратов (антациды, сорбенты, противосудорожные, нестероидные противовоспалительные средства, ферментные препараты,

¹ NICE. Constipation in children and young people: diagnosis and management. Clinical guideline. 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99>.

спазмолитики, анальгетики, препараты железа, кальция и др.);

- острые и хронические отравления ядовитыми веществами (никотин, свинец и др.);

■ гастроинтестинальная форма пищевой аллергии (в первую очередь аллергия на белок коровьего молока (АБКМ) и др.) [28], редко – лактазная недостаточность [29–31];

■ перенесенные кишечные инфекции;

■ сопутствующая патология органов пищеварения;

■ изменение состава микробиоты пищеварительного тракта [32–34];

■ опрелости и мацерация кожи в перианальной области;

■ трещины ануса, воспалительные заболевания анального канала, прямой кишки и параректальной клетчатки (причины острого запора) [35].

На гастроинтестинальную форму АБКМ могут указывать, кроме болей в животе и запора, слизь и кровь в стуле, перианальный дерматит, атопический дерматит. При этом чаще отмечается запор по типу запорного поноса. При лактазной недостаточности возможно развитие спастического запора за счет раздражения кислым pH-содержимым толстой кишки и раздражение кожи перианальной области [31].

В Римских критериях IV пересмотра обсуждается теснейшая связь между микробиотой кишечника и головным мозгом в рамках оси «кишечник – головной мозг» в частности. В многочисленных публикациях приводятся данные о взаимосвязи состава микробиоты, продуктов ее ферментации и моторики кишечника, зависимость между кишечным дисбиозом и замедлением пропульсивной активности кишки [32–35]. Подтверждено влияние кишечной микрофлоры на функционирование желудочно-кишечного тракта через ряд прямых и непрямых механизмов, включая образование летучих жирных кислот, изменение pH и пр.

В настоящее время сформулирован ряд гипотез о роли короткоцепочечных жирных кислот:

- непосредственное влияние на моторную активность кишечника через кальций-зависимый механизм стимуляции мышечной стенки кишечника [32];
- опосредованное влияние нейроэндокринного механизма с участием пептида YY (PYY), который способен стимулировать моторику кишечника [33, 34];
- влияние на кишечный транзит в результате понижения pH и возрастания осмотического давления;
- стимуляция образования холецистокинина [34];
- увеличение каловых масс как результат роста бактериальной биомассы и др. [34].

Таким образом, при функциональных запорах у детей имеет место полиэтиологичность проблемы, сложные взаимодействия различных патофизиологических факторов (рисунок).

Функциональные запоры у детей дошкольного и школьного возраста носят, как правило, циклический характер. Нарушение акта дефекации из-за угнетения или отсутствия выработки рефлекса к дефекации (условно-рефлекторные, психогенные), уплотнение каловых масс

● **Рисунок.** Биопсихосоциальная модель функциональных нарушений пищеварения по Римским критериям IV пересмотра

● **Figure.** Biopsychosocial model of functional indigestion according to the Rome IV Criteria



и травматизация слизистой оболочки прямой кишки с развитием реактивного воспаления (проктит, проктосигмоидит) приводят к болезненности при дефекации, и возникает боязнь горшка, усиливаются невротические нарушения [30, 35, 36]. Задержка стула приводит к повышению реабсорбции воды, уплотняется стул, и порочный цикл повторяется.

Дети дошкольного возраста с функциональными запорами часто имеют в анамнезе раннее насильственное приучение к горшку [36]. Кроме того, функциональный запор чаще отмечается в период адаптации ребенка к новым условиям (детский сад, школа) [36, 37].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику при хроническом запоре, особенно в сочетании с отягощенным семейным анамнезом, необходимо проводить с запорами органической природы (табл. 2). К органическим, или первичным, запорам чаще всего приводят аномалии развития и интрамуральной нервной системы толстой кишки, которые, как правило, так или иначе начинают проявляться вскоре после рождения или в первые месяцы жизни, их отличает рефрактерность к консервативным лечебным тактикам [5, 38, 39].

Дополнительными критериями симптомов тревоги или красных флагов, требующими исключения органической патологии, являются:

- запор, начавшийся в первый месяц жизни;

● **Таблица 2.** Клинические проявления запоров органической природы у детей
 ● **Table 2.** Clinical manifestations of constipation of organic nature in children

Признаки	Предполагаемый диагноз
В анамнезе: отсутствие отхождения мекония более 48 ч после рождения, малый диаметр каловых фрагментов, чередование непостоянного запора с диареей или полное отсутствие самостоятельного стула, рвота желчью, тугий анальный сфинктер, пустая прямая кишка при пальпируемых фекальных массах в других отделах кишечника, увеличение живота, лихорадка (при токсическом мегаколоне). У детей старше года возможна анорексия, задержка роста, отсутствие физиологических позывов к дефекации, вздутие живота, при пальцевом ректальном исследовании – синдром взрыва (стремительное прохождение стула после удаления пальца). Недержание кала наблюдается очень редко. Меры по формированию режима дефекации отсутствуют	Болезнь Гиршпрунга (врожденная аномалия иннервации нижнего отдела кишечника, чаще аганглиоз стенки дистальной части ободочной кишки)
Тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, задержка стула (50% случаев), лихорадка (40%)	Псевдообструкция толстой кишки (синдром Огилви) – острая дилатация толстой кишки вследствие нарушения симпатической иннервации кишечной стенки без сопутствующей механической непроходимости
Задержка стула, нарушение тонуса, глубоких сухожильных рефлексов нижних конечностей, асимметрия или уплощение ягодичных мышц, отсутствие анального или мошоночного рефлекса; сакральная ямка, обесцвеченная кожа, невусы, волосные пятна, липома в пояснично-крестцовой области	Патология спинного мозга – миеломенингоцеле, опухоль спинного мозга, травмы и др.
Запоры, апатичность, мышечная гипотония, отечность лица и языка, осиплость голоса, сухость кожи, брадикардия, отставание в росте, психомоторном развитии	Гипотиреоз
Запоры, полидипсия, полиурия, анорексия, вялость, сухость кожи и слизистых, обезвоживание, депрессия, задержка физического и психического развития	Несахарный диабет
Выраженный метеоризм, возможно развитие кишечной непроходимости, стул зловонный, густой, жирный и липкий, возможно выпадение прямой кишки, замедление темпов физического развития	Кистозный фиброз поджелудочной железы (кишечная форма муковисцидоза), дефицит α1-антитрипсина
Выявляющиеся при физикальном обследовании стенозы, заращения, дистопии ануса	Врожденные пороки развития аноректальной зоны

- лентовидный стул (исключение аноректальных пороков, ректальная форма болезни Гиршпрунга);
- вздутие живота, рвота с желчью;
- деформации нижних конечностей;
- патологические рефлексы (поиск наследственной патологии);
- слабость в ногах, локомоторные нарушения (поиск пороков развития, неврологических заболеваний);
- отставание в физическом развитии;
- гипертермия;
- гепатоспленомегалия;
- яркая кровь в стуле при отсутствии анальных трещин (полипы кишечника, язвенный колит);
- кровь в кале в виде малинового желе (инвагинация);
- кровь и слизь в кале без лихорадки (АБКМ, язвенный колит, болезнь Крона);
- кровь и слизь в кале в сочетании с лихорадкой и (или) рвотой (кишечные инфекции) [6, 17, 40, 41].

Беспокойство при запоре должна вызывать железодефицитная анемия, лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов, биохимические нарушения. В клинической практике обычно отмечается присутствие, кроме запора, других симптомов, если запор является симптомом какого-либо основного заболевания.

По рекомендациям ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) и NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) хорошо собранного анамнеза, тщательного физикального осмотра ребенка

часто бывает достаточно, чтобы исключить органическую природу запора. При отсутствии симптомов тревоги положительный ответ на лечение будет еще одним подтверждением правильности диагноза «функциональный запор». В международных рекомендациях указано, что для рутинной диагностики функциональных запоров рентгенологическое исследование брюшной полости не используется, а проводится в случаях колостаз с малой информативностью данных объективного обследования [6]. Диагностика АБКМ, целиакии, гипотиреоза, гиперкальциемии проводится только в случае наличия сочетания рефрактерных запоров с симптомами тревоги. Предпочтение в случае подозрения на АБКМ отдается диагностической элиминационной диете сроком от 2 до 4 нед. с исключением всех молочных продуктов [42]. Магнитно-резонансная томография спинного мозга рекомендуется только в случае рефрактерного запора с наличием неврологических симптомов. В редких сомнительных случаях рефрактерных запоров показано проведение аноректальной манометрии для оценки ретроанального ингибиторного рефлекса, ирригографии, проктографии. По показаниям используются другие инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и толстой кишки, ректоскопия, сигмоскопия, колоноскопия (при необходимости с биопсией и морфологическим исследованием слизистой оболочки толстой кишки – золотой стандарт диагностики болезни Гиршпрунга), электромиография и консультации специалистов: хирурга-проктолога, невролога,

психолога или психотерапевта [43]. Данная тактика необходима как для дифференциальной диагностики запоров различной этиологии, так и для своевременной диагностики осложнений (табл. 3) [44].

Для понимания патофизиологии запора и выбора тактики терапии необходимо знание физиологии толстой кишки [45, 46]. Основная функция толстой кишки – формирование каловых масс и их эвакуация из организма. Кроме того, благодаря разнообразию микробиома толстый кишечник играет важнейшую роль в поддержании иммунитета и здоровья ребенка в целом [33, 34, 44, 45].

Толстая кишка состоит из трех отделов:

- проксимальный отдел (слепая, восходящая и проксимальная часть поперечно-ободочной кишки), где происходит всасывание воды и электролитов;
- дистальный отдел (дистальная часть поперечно-ободочной кишки, нисходящая и сигмовидная кишка), где происходит накопление, формирование и транспортировка кала;
- прямая кишка (ректосигмоидный отдел и анальный канал), где происходит удержание и выброс кала.

Электролиты и вода всасываются в толстой кишке чрезвычайно эффективно, даже против осмотического градиента: в сутки в слепую кишку поступает до 1,5 л жидкости и только 100 мл выделяется с калом, вследствие чего каловые массы гипотоничны по отношению к плазме. В толстой кишке также происходит всасывание короткоцепочечных жирных кислот, аммиака и других

метаболитов жизнедеятельности микрофлоры. Возможно всасывание некоторых водорастворимых субстанций, включая лекарства (например, ксантины), и осуществляется экскреция солей тяжелых металлов. В эпителии толстой кишки происходит секреция слизи большим количеством бокаловидных клеток, кроме того, происходит секреция ионов K^+ и хлора.

Продвижение каловых масс от слепой до прямой кишки – очень медленный процесс, занимающий несколько дней. Существует несколько типов моторики толстого кишечника: перистальтические волны, ритмические сегментирующие движения, маятникообразные сокращения и тонические сокращения, характерные для мускулатуры сфинктеров. Сегментирующие движения возникают в результате локальных сокращений циркулярных мышечных волокон с уменьшением просвета кишки и повышением внутрикишечного давления, приводят к изменению формы и положения химуса, перемешивают содержимое кишки. Перистальтические сокращения – пропульсивные координированные сокращения циркуляторных волокон, которые способствуют продвижению кала. Несколько раз в сутки отмечаются сильные перистальтические сокращения – так называемые масс-сокращения, или перистальтические броски, которые происходят в результате тонического сокращения всего сегмента кишки с его последующим опорожнением и вызывают значительное продвижение кала по всей кишке, из правых отделов в левые. Масс-сокращения возникают 3–4 раза в сутки. Антиперистальтические сокращения перемещают содержимое в обратном направлении, способствуют его перемешиванию и сгущению. В проксимальных отделах преобладают сегментирующие и антиперистальтические сокращения, эвакуация содержимого этого отдела осуществляется с помощью масс-сокращений, в дистальном отделе доминируют перистальтические сокращения. Все перечисленные сокращения усиливаются после приема пищи. Важным фактором, влияющим на перистальтику толстой кишки, служит химический состав пищи. Кислая реакция пищевого химуса, например, при лактазной недостаточности, ускоряет перистальтику, щелочная – замедляет.

Ослабление перистальтических и масс-сокращений, усиление сегментирующих и антиперистальтических движений вызывают затруднения опорожнения кишечника. При запоре часто усилены непропульсивные сегментирующие движения толстой кишки [44–46]. При замедлении транзита каловых масс по всей кишке развиваются кологенные запоры, в ректосигмовидном отделе – проктогенные запоры. Также к формированию запоров может приводить изменение физиологической разности давления в смежных отделах желудочно-кишечного тракта и состояния анального сфинктера в виде спазма на фоне гипертонуса, расстройство координированной работы мышц тазового дна [46].

Регуляция сокращений толстой кишки осуществляется вегетативной нервной системой и желудочно-кишечными пептидами: гастрин, холецистокинин усиливают моторику

● **Таблица 3.** Осложнения запоров у детей
● **Table 3.** Complications of constipation in children

Острые	Хронические
Болевой синдром: кишечная колика вследствие повышения внутрикишечного давления	Недостаточность анального сфинктера и выпадение слизистой оболочки прямой кишки
Копростаз	Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, СИБР из-за стаза кишечного содержимого
Копролиты	Анальные трещины
Трещины прямой кишки	Прокталгии
Пролежни кишечной стенки	Сфинктерит, проктит, проктосигмоидит
Кишечные кровотечения	Энкопрез
Функциональная кишечная непроходимость	Дисхезия (болезненная дефекация)
Симптоматический мегаколон	Расширение вен прямой кишки
Механическая кишечная непроходимость	Функциональный мегаколон, ишемия, дистрофия прямой кишки
Имитация дивертикулеза (спастический запор)	Развитие ДГР и ГЭР вследствие высокого давления в толстой кишке и нарушения эвакуации из желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки

Примечание. ДГР – дуоденогастральный рефлюкс, ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс, СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

толстой кишки, секретин и глюкагон – ослабляют. Парасимпатические импульсы активизируют сокращения, симпатические, напротив, ослабляют перистальтику толстой кишки. Тонус и сокращения толстой кишки также связаны с изменениями потенциала гладкомышечных клеток, называемыми медленными волнами. При отсутствии активности гладкомышечного нервного сплетения развивается стойкое тоническое сокращение этого участка толстой кишки, как в случае болезни Гиршпрунга.

Причиной развития функциональных запоров у детей старшего возраста могут быть не только вегетативные дисфункции. Деятельность дистальных отделов кишечника (прямая кишка и анальный канал), выполняющих функцию удержания и выделения каловых масс, находится под контролем коры головного мозга. Поскольку актом дефекации управляет центральная нервная система, позыв к дефекации может быть подавлен. Угнетение дефекационного рефлекса может наблюдаться у стеснительных детей с началом посещения детских учреждений, при смене привычной обстановки (открытые кабинки, антисанитарное состояние унитаза, присутствие других детей и др.), при неприятных или болевых ощущениях, сопровождающих акт дефекации (анальные трещины). Сознательное подавление позывов к дефекации, то есть волевая задержка способствует повышению порога возбудимости рецепторов прямой кишки, поскольку нервные окончания в прямой кишке теряют чувствительность из-за регулярного переполнения ее каловыми массами (дисхезия: *dyschezia* – дис- и греч. *chezo* – испражняться). Впоследствии для возникновения позыва к дефекации необходимо более плотное наполнение прямой кишки (проктогенные запоры) [47, 48]. Утренняя спешка, когда подавляются позывы к дефекации, невнимательность воспитателей и учителей в школе, когда, к примеру, педагоги первых классов не допускают в течение урока выход в туалет, усугубляют положение.

При функциональных запорах чаще наблюдаются гипермоторные нарушения толстой кишки, при этом на фоне усиленных антиперистальтических движений отмечаются спазмы отдельных участков толстой кишки, надолго задерживающих каловые массы в одном месте (табл. 4) [49].

Кроме того, функционирование желудочно-кишечного тракта во многом определяется циркадными ритмами. Обсуждается роль супрахиазматического ядра в гипоталамусе, которое генерирует основные циркадные ритмы для всего организма, взаимодействуя с периферическими органами и тканями, в том числе опосредованно с эпителиальными клетками кишечника и нейронами ауэрбахова сплетения, играющего значительную роль в координации перистальтики кишечника. Внешние сигналы для организма, например, изменение привычного времени приема пищи, также могут влиять на активность циркадных ритмов работы кишечника. Работа центральной нервной системы и осознанность действий во многих случаях запоров у детей дошкольного и школьного возраста играют ключевую роль. Запор, как уже указывалось выше, – своего рода отражение функционирования оси «головной мозг – кишечник», мостом между этими структурами служат афферентные и эфферентные проводящие пути. При оценке влияния тревожно-депрессивных личностных расстройств на выраженность моторных нарушений выявлено, что тревога ассоциируется с ускорением транзита пищи по пищеварительному тракту, а отрицательный эмоциональный фон (депрессия, стресс, родительская гиперопека, приводящая к неврозу у ребенка), достаточно легко накладывается на функционирование этой оси, замедляет эти процессы, что становится причиной запоров [26, 47, 48].

Одним из факторов, определяющих функциональный ответ толстой кишки, является объем, характер и калорийность пищи. Небольшие объемы пищи усваиваются особенно эффективно, и дефицит массы химуса в толстой кишке приводит к замедлению его транзита [50].

Во введении к статье на тему частоты дефекаций в обычной популяции K.W. Heaton et al. писали, что «из всех функций человеческого организма дефекация остается наименее понятной и наименее изученной» [51].

ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРОВ

Целью лечения функциональных запоров у детей дошкольного и школьного возраста является обеспечение безболезненной дефекации до исчезновения

● **Таблица 4.** Определение ведущего патогенетического звена хронических запоров у детей [49]

● **Table 4.** Determination of the leading pathogenetic link of chronic constipation in children [49]

Признак	Спастическая дискинезия	Гипомоторная дискинезия	Дискинезия аноректальной зоны
Частота стула	< 3 раз в неделю	< 3 раз в неделю	< 3 раз в неделю
Натуживание	> 25% времени	> 25% времени	Весь акт дефекации
Форма кала	Бобовидный	Сухие плотные тонкие колбаски	Каловая пробка
Боли в животе	Всегда	Редко	Редко
Боли в анальной зоне	Редко	Нет	Всегда
Ощущение неполного опорожнения	Иногда	Нет	Всегда
Пальпация живота	Болезненная спазмированная сигма	Безболезненная толстая кишка	Безболезненная толстая кишка

запоров. Задержка адекватной терапии может привести к недержанию кала (каловая или анальная инконтиненция) и тяжелым психологическим последствиям [52]. Добиться эффекта возможно только при тщательном выполнении комплекса диетических, поведенческих и лечебных мероприятий [53, 54].

Отечественная школа гастроэнтерологов, Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) Великобритании, ESPGHAN и NASPGHAN дают схожие рекомендации по лечению функциональных запоров.

В целом сформулировано три основных принципа терапии запоров у детей [55].

Первый принцип: обязательное образование родителей и детей – разъяснение причин возникновения запоров, методов диетической, поведенческой коррекции и медикаментозного лечения. Важно убедить в необходимости повышения физической активности ребенка для повышения моторики кишечника, освоение и поддержание правил дефекации, достаточный питьевой режим, диетическая коррекция [52, 56–59].

Диета заключается во введении кисломолочных продуктов, растительных жиров, продуктов с высоким содержанием пищевых волокон (овощи, фрукты, сухофрукты, крупы – овсяная, гречневая, перловая, отруби), органических кислот (кислые фрукты, черный хлеб, фруктовые соки и др.), сахаристых веществ (мед, варенье, джем, сладкие блюда), кусковое жилистое мясо, рыба, хрящи [60, 61]. Российское общество детских гастроэнтерологов рекомендует следующий расчет нормы потребления пищевых волокон: к возрасту ребенка прибавить 5–10 г/сут, т. е. $(5-10) + п$, где $п$ – возраст в годах [62]. Клетчатка приводит к синтезу короткоцепочечных жирных кислот, восстановлению микробиоты кишечника, вследствие чего увеличивается общая биомасса и объем каловых масс и ускоряется их продвижение по желудочно-кишечному тракту [63].

Облегчение гастроинтестинальных симптомов, в том числе запоров, на фоне безмолочной диеты в течение не менее 2 нед. подтверждает диагноз АБКМ и требует поддержания безмолочной диеты до 3 мес. и более длительного времени [42, 63]. Ряд исследователей не смогли подтвердить эффект исключения из питания белка коровьего молока на снижение частоты функционального запора [28]. Из питания детей с запорами следует исключить продукты, задерживающие опорожнение кишечника: кисели, крепкий чай, какао, кофе, манную и рисовую каши, из овощей – лук, чеснок, редьку, из фруктов и ягод – хурму, грушу, гранат, чернику, суп-пюре, горячие блюда [61]. По мнению отечественных исследователей, для улучшения перистальтики кишечника при запоре может дать эффект прием натошак холодного питья (вода, квас, компот, соки, содержащие сорбитол, – сливовый, яблочный), достаточный питьевой режим в течение дня (ориентировочно с 3 до 5 лет – 50–60 мл/кг/сут, старше 7 лет – 30 мл/кг/сут), возможно курсовое использование минеральной воды, богатой магнием (предварительно дегазированной) [19]. Однако

по мнению экспертов ESPGHAN, эффективность напитков, обогащенных магнием, не подтверждена клиническими исследованиями.

Поскольку в основе позыва к дефекации лежит гастроицеальный рефлекс, усиливающий перистальтику кишечника за счет растяжения желудка пищей, через 10–15 мин после объемного завтрака ребенку рекомендуют посетить туалет в позе Вальсавы с хорошим упором для ног [47, 64–69].

Необходимо отметить, что диетические рекомендации могут помочь только при кратковременных задержках стула, при хронических запорах без лекарственных препаратов не обойтись.

Второй принцип: очищение толстой кишки – устранение каловых завалов, поскольку копростаз выявляется у большинства детей с функциональным запором² [70, 71].

В лечении функциональных запоров используют препараты трех фармакологических групп:

- стимулирующие слабительные (антрагликозиды – ревень, крушина, листья сенны, сабур, фенолфталеин, изафенин, сера, бисакодил, пикосульфат натрия);
- осмотические слабительные (сульфаты магния и натрия, растворимые фосфаты, лактулоза, полиэтиленгликоль и др.);
- прокинетики (тримебутин) [72].

Однако многие из них имеют возрастные ограничения или абсолютно противопоказаны к применению в детской практике [5, 62, 72].

Механизм действия стимулирующих слабительных основан на стимуляции рецепторного аппарата слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к повышению миоэлектрической и моторной активности толстой кишки. Считается, что стимуляция хеморецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки усиливает сокращения ободочной кишки более эффективно, чем раздражение механорецепторов. Последние рефлекторно связаны с прямой кишкой, поэтому их раздражение обуславливает позыв к дефекации. Осмотические диуретики вызывают повышение осмотического давления, удержание воды, вследствие чего содержимое кишечника становится более вязким, масса его увеличивается, что облегчает пассаж и дефекацию. Прокинетики (тримебутин) стимулируют двигательную функцию кишки [72].

Многочисленные зарубежные исследования и клинические рекомендации указывают, что стимуляторы являются эффективными и безопасными для лечения функциональных запоров [73–75]. В исследовании 2004 г. W. Bosshard et al. стимулирующие слабительные (в том числе пикосульфат натрия) подтвердили свою более высокую эффективность при лечении хронического запора у пожилых пациентов по сравнению с плацебо [76]. В метаанализе 2011 г. A.C. Ford et al. в группе 735 пациентов с запорами, получавших стимулирующие слабительные, было 42,1% неотчетчиков по сравнению с 78,0% в группе плацебо [77]. Преимущество стимулирующих слабительных – в их быстром эффекте, однако

² NICE. Constipation in children and young people: diagnosis and management. Clinical guideline. 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99>.

многие из данных средств имеют возрастные ограничения или не разрешены в детской практике (например, препараты сенны) из-за возможных побочных эффектов – спастических болей в животе.

В качестве средств, очищающих кишку, в рекомендациях ESPGHAN приводятся очистительные клизмы и свечи с глицерином [13, 39, 60]. Температура воды для клизмы – 18 °С, объем для детей старше 3–4 лет – 300–400 мл. Для экстренной помощи можно использовать микроклизмы с натрия лаурилсульфоацетатом (детям старше 3 лет по 5 мл) [59]. Глицерин оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку толстой кишки, рефлекторно стимулируя моторику кишечника. Из побочных эффектов суппозиторий и микроклизм отмечается жжение в ректальной области. Следует подчеркнуть, что прием очистительных клизм и свечей с глицерином не должен быть длительным. Согласно клиническим рекомендациям NICE по ведению запоров у детей и подростков, к применению ректальных слабительных средств можно прибегнуть, только если пероральные слабительные оказались неэффективны, кроме того, ребенок и его родители выражают свое согласие на данную терапию³. Неправильное применение клизм может вызвать повреждение слизистой оболочки прямой кишки и дополнительный страх у ребенка в отношении дефекации. Таким образом, применение микроклизм может стимулировать акт дефекации, позволяет устранить симптом (ликвидация калового завала), однако не позволяет сформировать естественное регулярное опорожнение кишечника (не лечит запор) [6].

В случае, когда использование ректальных средств затруднено из-за поведенческих особенностей ребенка, могут быть применены стимулирующие или осмотические слабительные в стартовых высоких дозах на 3–6 дней. Механизм действия стимулирующих слабительных основан на раздражении барорецепторов, стенки кишки, что стимулирует сокращения и ускоряет перистальтику кишечника. Стимулирующие слабительные могут применяться эпизодически или коротким курсом, возможно развитие привыкания к препарату вследствие физиологического истощения барорецепторов [78–80].

Стимулирующие слабительные в рейтинге продаж являются самой востребованной группой в Российской Федерации⁴. Одним из популярных контактных стимулирующих слабительных триарилметановой группы, применяемых в детской практике с рождения, является натрия пикосульфат (Регулакс® Пикосульфат). Препарат может быть рекомендован детям дошкольного и школьного возраста, которым следует избегать натуживания при дефекации. Натрия пикосульфат представляет собой неактивный предшественник, метаболизирующийся вырабатываемыми микрофлорой толстой кишки под действием фермента сульфатазы в активный метаболит бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метан – бифенол.

Бифенол, действуя на слизистую толстого кишечника, обладает способностью подавлять абсорбцию и усиливать секрецию жидкости, тем самым способствуя накоплению воды и электролитов в толстом кишечнике, что приводит к размягчению стула, уменьшению времени эвакуации и облегчению акта дефекации. Кроме того, бифенол воздействует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток кишечника и усиливает естественные высокоамплитудные пропульсивные сокращения толстой кишки, распространяющиеся на десятки сантиметров по ходу кишечника. В норме подобные пропульсивные сокращения возникают у здорового человека 6–7 раз в сутки, главным образом утром после приема пищи, в связи с чем пикосульфат рекомендуется принимать на ночь, координируя с утренней активацией перистальтики, поскольку эффект препарата наступает через 6–12 ч после приема.

Натрия пикосульфат, являясь слабительным средством, гидролизуетсся кишечными бактериями, поэтому действует только на уровне толстой кишки, стимулирует естественный процесс эвакуации из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, не оказывая влияния на переваривание или всасывание калорийной пищи, незаменимых питательных веществ в тонком кишечнике, что является важным для растущего детского организма. Кроме того, он не вызывает гиперперистальтики и газообразования в тонкой кишке, что влияет на качество жизни ребенка с запором. Для сравнения бисакодил гидролизуетсся кишечными ферментами и таким образом может действовать в тонкой и толстой кишке. Препарат практически полностью метаболизируется в стенке кишечника и печени до неактивного глюкоронида, что исключает энтерогепатическую циркуляцию и риск серьезных побочных реакций.

Натрия пикосульфат можно применять как при краткосрочных, так и при хронических задержках стула различной этиологии (атония и гипотония толстой кишки, анальные трещины, медикаментозный запор, нарушение диеты, синдром раздраженной кишки с запором и др.) [81]. Режим дозирования пикосульфата натрия в соответствии с инструкцией у детей: с 0 до 4 лет 1 капля на 2 кг массы тела в сутки, с 4–10 лет 7–14 капель в сутки (что соответствует 2,5–5 мг натрия пикосульфата); детям старше 10 лет 14–27 капель в сутки (что соответствует 5–10 мг натрия пикосульфата) внутрь перед сном. Предпочтителен индивидуальный подбор дозы, рекомендуется начинать с минимальных начальных доз 5–8 капель до получения эффекта. Не следует превышать максимальную рекомендуемую суточную дозу. Курс лечения у детей – не более 7–10 дней. Жидкая форма выпуска дает возможность подбора более точной индивидуальной дозировки пикосульфата натрия, что является преимуществом перед другими формами выпуска в детской практике.

У детей до 4 лет препарат применяется строго по назначению врача. Капли можно принимать в чистом виде, вместе с жидкостью, можно добавлять в пищу. Совместное применение препарата и антибиотиков

³ NICE. Constipation in children and young people: diagnosis and management. Clinical guideline. 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99>.

⁴ Аптечные продажи слабительных средств. Московские аптеки (фармацевтическая газета). 2013. Режим доступа: <https://mosapteki.ru/material/aptechnye-prodazhi-slabitelnyx-sredstv-1386>.

может снижать послабляющий эффект препарата, а диуретики или глюкокортикоиды увеличивают риск нарушения электролитного баланса.

Натрия пикосульфат противопоказан при кишечной непроходимости, ущемленной грыже, острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и кишечника с температурой и рвотой, абдоминальных болях неясного генеза, тяжелой дегидратации, спастическом запоре, непереносимости фруктозы, индивидуальной повышенной чувствительности к препарату. С осторожностью применяют при гипокалиемии, гипермагниемии, почечной недостаточности.

Эффективность и безопасность натрия пикосульфата у детей и взрослых доказана в рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследованиях [81]. S. Kienzle-Horn et al. в сравнительном рандомизированном клиническом исследовании ($n = 144$) оценивали безопасность и эффективность бисакодила и пикосульфата натрия в лечении хронического запора в течение месяца. Статистически значимо улучшились такие показатели, как частота стула, консистенция, необходимость натуживания в обеих группах наблюдения: у 79,2% пациентов группы натрия пикосульфата и у 74,6% группы бисакодила ($p < 0,001$) [82]. Шведское ретроспективное исследование показало, что около половины всех пациентов умеренно увеличивали дозу пикосульфата натрия в течение нескольких лет использования без превышения максимальной рекомендованной дозы, ряд пациентов даже смогли снизить дозу [83]. В немецком когортном исследовании с участием 1845 пациентов соответствие рекомендуемой дозировке 5–10 мг/сут составило 96%. Частота нежелательных явлений составила только 8% случаев от легкой до умеренной степени. Более 90% пациентов оценили эффективность пикосульфата натрия в данном исследовании как очень хорошую. Не было ослабления рейтинга эффективности с увеличением продолжительности использования. Авторы данного исследования сделали вывод, что даже самолечение запоров пикосульфатом натрия у взрослых пациентов является эффективным и безопасным [84]. Еще одно немецкое многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по результатам отчетов 45 врачей опубликовано S. Mueller-Lissner et al. в 2010 г. В исследовании участвовали 468 взрослых пациентов с хроническим запором, из которых после базовой терапии 367 были рандомизированы в группы с пикосульфатом натрия или плацебо. Пациенты наблюдались в течение 4 нед., проводилось титрование дозы пикосульфата натрия в зависимости от эффекта. Оценивали среднее число полных спонтанных движений кишечника в неделю – дефекации с ощущением полного опорожнения кишечника. В группе пикосульфата натрия 51,1% пациентов достигли не менее трех спонтанных движений кишечника в неделю и только 18,0% – в группе плацебо ($p < 0,0001$). Почти 50% пациентов из группы, получавших пикосульфат натрия, во время лечения самостоятельно снижали дозу препарата в связи с положительной динамикой функции кишечника. Препарат хорошо

переносился пациентами [85]. R. Patankar и A. Mishra продемонстрировали хорошую приверженность терапии пикосульфатом натрия и хорошую переносимость у пациентов с геморроем, анальными трещинами и обструктивной дефекацией [86].

Пикосульфат натрия показал хорошую эффективность при гипотонических запорах и запорах, связанных с воспалительной патологией желудочно-кишечного тракта, а также у взрослых пациентов, соблюдающих постельный режим⁵. Шведские ученые M. Bengtsson и B. Ohlsson изучали психологическое благополучие пациентов, получающих различные слабительные. Пациентки, принимавшие натрия пикосульфат регулярно, имели меньшую тревожность, чем пациентки, использовавшие другие слабительные ($p < 0,0001$) [87]. В своем исследовании R. Wulkow et al. также подтвердили не только эффективность, но и безопасность приема натрия пикосульфата: не были отмечены сердечно-сосудистые эффекты, изменения биохимических показателей крови, гематокрита [88].

Натрия пикосульфат включен в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором [2].

Третий принцип: поддерживающая терапия – диета, выработка рефлекса к дефекации, прием лекарственных средств, восстанавливающих пассаж содержимого по кишечнику, ведение дневника стула (для оценки эффективности предпринимаемых мер). Препараты, смягчающие кал, при необходимости продолжают принимать от нескольких месяцев до двух лет. Необходимо добиться, чтобы стул стал мягче и меньше по объему, что обеспечит безболезненность дефекации и устранил страх у ребенка ходить в туалет плотным большим комком [71]. Постепенно уменьшится перерастяжение ампулы прямой кишки, восстановятся ее размеры и функции.

Препараты выбора, согласно последним рекомендациям (Римские критерии IV пересмотра), – осмотические слабительные. Используют препараты лактулозы 1–2 мес. (могут вызвать повышенное газообразование), макрогол не более 3 мес., препараты полиэтиленгликоля [17, 18, 30, 89].

Лактулоза – продукт переработки молочной сыворотки, разрешена с рождения. Систематические обзоры и метаанализы не подтверждают достаточную клиническую эффективность лактулозы, хотя у части детей ее применение имеет эффект, так как она обладает гиперосмотическим действием и тем самым стимулирует перистальтику кишечника, кроме того, благоприятно влияет на рост полезной кишечной микрофлоры [90].

Слабительные на основе полиэтиленгликоля разрешены к применению с 6 мес. жизни, увеличивают осмотическое давление и объем содержащейся в кишечнике жидкости, увеличивают объем химуса, усиливая перистальтику, восстанавливают рефлекс эвакуации до 96 ч с момента применения [91]. Из побочных действий полиэтилен-

⁵ Регистр лекарственных средств. Натрия пикосульфат (Natrii picosulfas). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/natriya-pikosulfat-470>.

гликоля наиболее часто у детей отмечается диарея и абдоминальная боль, редко – метеоризм, тошнота и рвота, возможны аллергические реакции [2, 20, 92, 93].

Лактитол – слабительное средство с осмотическими свойствами, применяемое у детей старше 1 года. Обладает слабым пребиотическим эффектом и не входит в рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации [94]. Механизм действия связан с расщеплением препарата сахаролитическими бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот, в том числе бутирата – регулятора гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки, за счет чего повышается осмотическое давление, увеличивается объем каловых масс, происходит их размягчение. Может вызвать метеоризм, ощущение дискомфорта в животе, аллергические реакции. Противопоказан при галактоземии, подозрении на органические поражения желудочно-кишечного тракта, ректальных кровотечениях.

Рекомендуется использование штаммоспецифичных пробиотиков, эффективность которых при запорах доказана в клинических исследованиях и приводится в рекомендациях профессиональных сообществ (*Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis* BB-12) [4, 94–103].

Далее приводим клинический случай пациента 6 лет с функциональным запором.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Э., 6 лет. Жалобы, со слов родителей, на снижение аппетита, раздражительность, плаксивость, нарушение сна, задержку стула более 3 дней: в среднем частота дефекаций составляет 1–2 раза в неделю. Отмечается отсутствие позыва к дефекации, стул после стимуляции (микроклизмы или свечи). Кал очень плотный, большим объемом. Периодически вздутие живота и непостоянные боли внизу живота. В течение последней недели отмечался эпизод кровянистых выделений на бумаге после дефекации (трещины ануса) и каломазание. После отхождения стула наблюдается улучшение самочувствия.

Из анамнеза: перинатальный анамнез отягощен, роды при доношенной беременности путем кесарева сечения в связи с тяжелым гестозом, с 1 мес. вскармливание искусственное. В младенческом возрасте периодически возникали запоры, которые купировались после перевода на смесь на основе частично гидролизованного белка с пребиотиками категории «Комфорт». В последующем манифестация запора у ребенка совпала с началом посещения частного детского сада (в 4 года). До этого времени мальчик большую часть времени проводил с няней, не был полностью приучен к горшку, часто находился в подгузнике. В детском саду, где он находился без подгузника, ребенок искусственно сдерживал дефекацию, «терпел до дома, до подгузника». Каловые массы стали более плотными, акт дефекации становился болезненным. Постепенно происходило урежение дефекации. На фоне диетической коррекции

отмечался временный эффект. Эпизодически использовались средства ректальной стимуляции – свечи с глицерином. За 7 дней до обращения мальчик начал получать сироп лактулозы по 10 мл/сут без положительного клинического эффекта. Воду пьет без желания, аппетит избирательный, физическая активность ограничивается прогулками в парке.

Объективный статус: физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Масса тела 20 кг, рост 115 см. Кожные покровы чистые, суховатые. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно. Сердечно-сосудистая и дыхательная система без патологии. Живот после отхождения плотного стула 2 дня назад умеренно увеличен в объеме, мягкий, безболезненный, пальпируется сигмовидная кишка в виде плотного тяжа с каловыми массами. Печень, селезенка не увеличены. Диурез в норме.

Результаты общего и биохимического анализа крови, проведенные в связи с жалобами на снижение аппетита у ребенка, в пределах возрастной нормы. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлено повышенное газообразование. В проведении дополнительного обследования для исключения органической патологии ребенок не нуждался.

На основании Римских критериев IV пересмотра был поставлен диагноз «функциональный запор».

Рекомендованы:

- диета, обогащенная растительной клетчаткой (овощи и фрукты 300–400 г в день);
- достаточный питьевой режим;
- поведенческая терапия, регулярная физическая активность с укреплением мышц брюшного пресса.

С учетом длительности и тяжести течения запора рекомендовано после очищения кишечника с помощью очистительной микроклизмы на фоне продолжения использования осмотического слабительного лактулозы применение стимулирующего слабительного (Регулакс Пикосульфат) с учетом замедленного времени кишечного транзита. Регулакс Пикосульфат (натрия пикосульфат) в соответствии с инструкцией к препарату был назначен в дозе 5 капель 1 раз перед сном в течение 7 дней.

При повторном обращении через 10 дней у ребенка отмечается положительная клиническая динамика: самостоятельный стул появился через 8 ч после приема препарата, ежедневный, мягкой консистенции, дефекация безболезненная. Рекомендовано продолжить соблюдение данных ранее рекомендаций, прием лактулозы до 3 мес., также использовать Регулакс Пикосульфат по требованию – в случае рецидива запоров (задержки стула более 36 ч) с продолжительностью курса терапии не более 7 дней.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможность эффективного приема лекарственного препарата натрия пикосульфата не только для решения острого запора, но и при хронических запорах в случае недостаточной эффективности осмотических слабительных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, функциональные запоры у пациентов дошкольного и школьного возраста являются актуальной проблемой педиатрии, наиболее распространенным заболеванием, оказывающим влияние на качество жизни детей с риском развития расстройств психоэмоциональной сферы. Запоры у детей нуждаются в своевременном назначении комплексной терапии, которая включает не только диетотерапию и поведенческую коррекцию,

но и медикаментозное лечение, цель которой – регулярный безболезненный стул мягкой консистенции. Немалую роль при острых и хронических функциональных запорах у детей играет применение стимулирующих слабительных лекарственных средств натрия пикосульфата (Регулакс Пикосульфат), нормализующих перистальтику кишечника.



Поступила / Received 05.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2023

Принята в печать / Accepted 21.05.2023

Список литературы / References

1. Плотникова Е.Ю., Краснов К.А. Запоры нужно лечить. *Медицинский совет*. 2018;(14):61–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-61-66>. Plotnikova E.Yu., Krasnov K.A. Constipation needs to be treated. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(14):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-61-66>.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75–83. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/160>. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova E.A., Baranskaya E.K. et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):75–83. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/160>.
3. Southwell B.R. Treatment of childhood constipation: a synthesis of systematic reviews and meta-analyses. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(3):163–174. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1733974>.
4. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(5):1–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45610662>. Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. Functional disorders of digestive system in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(5):1–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45610662>.
5. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Звягин А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (рекомендации общества детских гастроэнтерологов). *Вопросы практической педиатрии*. 2014;9(5):62–76. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2014/tom-9-nomer-5/8505>. Khavkin A.I., Fayzullina R.A., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Zvyagin A.A. et al. Diagnosis and tactics of treatment of children with functional constipation (Recommendations of the Society of paediatric gastroenterologists). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(5):62–76. Available at: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/clinical-practice-in-pediatrics/2014/volume-9-issue-5/12124>.
6. Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y., Faure C., Langendam M.W., Nurko S. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258–274. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000266>.
7. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Горелов А.В., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Нижевич А.А. и др. Диагностика и лечение функционального запора у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(6):51–58. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2013/tom-11-nomer-6/8036>. Khavkin A.I., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Nizhevich A.A. et al. Consensus of the Society of Paediatric Gastroenterologists (Project) "Diagnosis and treatment of functional constipation in children". *Pediatric Nutrition*. 2013;11(6):51–58. Available at: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-nutrition/2013/volume-11-issue-6/26123>.
8. Mugie S.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):3–18. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.010>.
9. Mota D.M., Barros A.J., Santos I., Matijasevich A. Characteristics of intestinal habits in children younger than 4 years: detecting constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):451–456. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318251482b>.
10. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146(3):359–363. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.046>.
11. Burgers R., Levin A.D., Di Lorenzo C., Dijkgraaf M.G., Benninga M.A. Functional defecation disorders in children: comparing the Rome II with the Rome III criteria. *J Pediatr*. 2012;161(4):615–620.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.060>.
12. Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю. Функциональные запоры у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):106–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>. Pakhomovskaya N.L., Tatiana O.F., Lazareva T.Yu. Functional constipation in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>.
13. Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C., Palacios J., Jaen D., Ribeiro H. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29(1):184–194. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.08.008>.
14. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J.S., Staiano A., Walker L.S. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–1537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063>.
15. Clifford T., Gorodinsky F.P. Toilet learning: Anticipatory guidance with a child-oriented approach. *Paediatr Child Health*. 2000;5(6):333–344. <https://doi.org/10.1093/pch/5.6.333>.
16. Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1557–1564. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90166-a](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90166-a).
17. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St James Roberts I., Schechter N.L., Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):P1443–1455.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
18. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016;150(6):P1456–1468.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>.
19. Функциональные запоры у детей: педиатру на заметку. Интервью с И.Н. Захаровой. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;(1):84–89. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.1.201511>. Functional constipation in children: pediatrician's checklist. Interview with I.N. Zakharova. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(1):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.1.201511>.
20. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):P1393–1407.E5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
21. Маев И.В., Самсонов А.А. *Болезни двенадцатиперстной кишки*. М.: МЕДпресс-информ; 2005. 512 с. Maev I.V., Samsonov A.A. *Diseases of the duodenum*. Moscow: MEDpress-inform; 2005. 512 p. (In Russ.)
22. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res*. 2003;39(5):137–161. <https://doi.org/10.1540/jsmr.39.137>.
23. Самсонов А.А. Синдром хронического запора. *РМЖ*. 2009;(4):233–237. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Sindrom_hronicheskogo_zapora/. Samsonov A.A. Syndrome of chronic constipation. *RMI*. 2009;(4):233–237. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Sindrom_hronicheskogo_zapora/.
24. Çağan Appak Y., Yalın Sapmaz Ş., Doğan G., Herdem A., Özyurt B.C., Kasırga E. Clinical findings, child and mother psychosocial status in functional constipation. *Türk J Gastroenterol*. 2017;28(6):465–470. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.17216>.

25. Udoh E.E., Rajindrajith S., Devanarayana N.M., Benninga M.A. Prevalence and risk factors for functional constipation in adolescent Nigerians. *Arch Dis Child*. 2017;102(9):841–844. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311908>.
26. Vriesman M.H., Koppen I.J.N., Camilleri M., Di Lorenzo C., Benninga M.A. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):21–39. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0222-y>.
27. Антропов Ю.Ф., Бельмер С.В. Запоры у детей: значение особенностей психоэмоционального статуса. *ПМЖ*. 2012;(2):48–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Zapory_u_detey_znachenie_osobennostey_psihoemocionalnogo_statusa/.
28. Antropov Yu.F., Belmer S.V. Constipation in children: the significance of the features of the psycho-emotional status. *RMJ*. 2012;(2):48–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Zapory_u_detey_znachenie_osobennostey_psihoemocionalnogo_statusa/.
29. Talley N.J., Jones M., Nuyts G., Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1107–1111. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x>.
30. Думова Н.Б., Кручина М.К. Функциональный запор у детей разных возрастных групп. *ПМЖ*. 2012;(15):792–799. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Funkcionalnyy_zapor_u_detey_raznykh_vozrastnykh_grupp/.
31. Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(3):1279–1286. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1721>.
32. Papillon E., Bonaz B., Fournet J. Acides gras à chaîne courte: effets sur le fonctionnement gastro-intestinal et potentiel thérapeutique en gastro-entérologie. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999;23(6-7):761–769. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470532/>.
33. Хавкин А.И. *Микрофлора пищеварительного тракта*. М.: ПИК ВИНТИ; 2006. 414 с.
34. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника и энтеросорбция. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(2):94–98. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1098>.
35. Khavkin A.I. Disorders of intestinal microbiocenosis and enterosorption. *Current Pediatrics*. 2009;8(2):94–98. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1098>.
36. Poddar U. Approach to Constipation in Children. *Indian Pediatr*. 2016;53(4):319–327. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0845-9>.
37. Шарков С.М., Студеникин В.М., Акоев Ю.С., Яцык С.П. Рекомендации по приучению к горшку: данные Американской академии педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(2):151–156. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1188>.
38. Sharkov S.M., Studenikin V.M., Akoev Yu.S., Yatsyk S.P. Recommendations on toilet training: information from the American academy of paediatrics. *Pediatric Pharmacology*. 2010;7(2):151–156. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1188>.
39. Blackmer A.B., Farrington E.A. Constipation in the pediatric patient: an overview and pharmacologic considerations. *J Pediatr Health Care*. 2010;24(6):385–399. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2010.09.003>.
40. Kessmann J. Hirschsprung's disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2006;74(8):1319–1322. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087425/>.
41. Vandenplas Y., Levy E., Lemmens R., Devreker T. Функциональный запор у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(1):50–57. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_1/funktsionalnyy-zapor-u-detey/.
42. Vandenplas Y., Levy E., Lemmens R., Devreker T. Functional constipation in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(1):50–57. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_1/funktsionalnyy-zapor-u-detey/.
43. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Майкова И.Д., Бережная И.В., Колобашкина И.М. Запоры у детей: в помощь педиатру. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(3):380–386. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i3.1374>.
44. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Maykova I.D., Berezhnaya I.V., Kolobashkina I.M. Constipation in Children: Assisting Paediatricians. *Current Pediatrics*. 2015;14(3):380–386. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i3.1374>.
45. Алиев С.А., Алиев Э.С. Синдром Огилви (острая псевдообструкция толстой кишки) в хирургической практике (обзор литературы). *Колонпроктология*. 2021;20(1):77–86. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-77-86>.
46. Aliev S.A., Aliyev E.S. Ogilvie syndrome (acute colon pseudo-obstruction) in surgical practice (review). *Koloproktologia*. 2021;20(1):77–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-77-86>.
47. Kieft-de Jong J.C., Escher J.C., Arends L.R., Jaddoe V.W., Hofman A., Raat H., Moll H.A. Infant nutritional factors and functional constipation in childhood: the Generation R study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):940–945. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.96>.
48. Камалова А.А., Шакирова А.Р. Функциональные запоры у детей раннего возраста: диагностика и терапия на практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):108–113. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-108-113>.
49. Kamalova A.A., Shakirova A.R. Functional constipation in infants: Diagnosis and therapy in practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-108-113>.
50. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. *Функциональные нарушения органов пищеварения у детей*. М.: Российский государственный медицинский университет; 2005. 36 с.
51. Belmer S.V., Gasilina T.V., Khavkin A.I., Eiberman A.S. *Functional disorders of the digestive system in children*. Moscow: Russian State Medical University; 2005. 36 p. (In Russ.)
52. Денисов М.Ю. *Функциональный запор. Восстановительное лечение от младенца до подростка*. 2-е изд. Новосибирск: Новосибирский государственный университет; 2013. 129 с.
53. Denisov M.Yu. *Functional constipation. Rehabilitation treatment from infant to teenager*. 2nd ed. Novosibirsk: Novosibirsk State University; 2013. 129 p. (In Russ.)
54. Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Думова Н.Б. *Запоры у детей*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 160 с.
55. Melnikova I.Yu., Novikova V.P., Dumova N.B. *Constipation in children*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 160 p. (In Russ.)
56. Inan M., Aydinler C.Y., Tokuc B., Aksu B., Ayvaz S., Ayhan S. et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(10):700–706. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01165.x>.
57. Laffolie J., Ibrahim G., Zimmer K.P. Poor Perception of School Toilets and Increase of Functional Constipation. *Klin Padiatr*. 2021;23(1):5–9. <https://doi.org/10.1055/a-1263-0747>.
58. Волгина С.Я., Шахтарин А.В. *Хронические запоры и вторичное недержание кала у детей. Диагностика, лечение, профилактика*. Казань; 2010. 64 с.
59. Volgina S.Ya., Shakhtarin A.V. *Chronic constipation and secondary fecal incontinence in children. Diagnosis, treatment, prevention*. Kazan; 2010. 64 p. (In Russ.)
60. Sandler R.S., Jordan M.C., Shelton B.J. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health*. 1990;80(2):185–189. <https://doi.org/10.2105/ajph.80.2.185>.
61. Heaton K.W., Radvan J., Cripps H., Mountford R.A., Braddon F.E., Hughes A.O. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut*. 1992;33(6):818–824. <https://doi.org/10.1136/gut.33.6.818>.
62. Mouterde O. Traitements de la constipation du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2016;23(6):664–667. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.03.003>.
63. Bekkali N.L., van den Berg M.M., Dijkstra M.G., van Wijk M.P., Bongers M.E., Liem O., Benninga M.A. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1108–1115. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0022>.
64. Tolia V., Lin C.H., Elitsur Y. A prospective randomized study with mineral oil and oral lavage solution for treatment of faecal impaction in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(5):523–529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1993.tb00128.x>.
65. Nurko S., Zimmerman L.A. Evaluation and treatment of constipation in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2014;90(2):82–90. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2014/0715/p82.html>.
66. De Schryver A.M., Samsom M., Smout A.I. Effects of a meal and bisacodyl on colonic motility in healthy volunteers and patients with slow-transit constipation. *Dig Dis Sci*. 2003;48(7):1206–1212. <https://doi.org/10.1023/a:1024178303076>.
67. Villoria A., Serra J., Azpiroz F., Malagelada J.R. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2552–2557. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00873.x>.
68. Sikirov D. Comparison of straining during defecation in three positions: results and implications for human health. *Dig Dis Sci*. 2003;48(7):1201–1205. <https://doi.org/10.1023/a:1024180319005>.
69. Ho J.M.D., How C.H. Chronic constipation in infants and children. *Singapore Med J*. 2020;61(2):63–68. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020014>.
70. Rowan-Legg A. Managing functional constipation in children. *Paediatr Child Health*. 2011;16(10):661–665. <https://doi.org/10.1093/pch/16.10.661>.

61. Carbohydrate and dietary fiber. In: Kleinman R.E., Greer F.R. (eds.). *Pediatric Nutrition: Policy of the American Academy of Pediatrics*. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009, pp. 387–406. <https://doi.org/10.1542/9781581108194-part04-ch16>.
62. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Горелов А.В., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Нижевич А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами: рекомендации общества детских гастроэнтерологов. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12(4):49–63. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2014/tom-12-nomer-4/8780>.
- Khavkin A.I., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Nizhevich A.A. et al. Diagnosis and tactics of treatment of children with functional constipation (recommendations of the society of paediatric gastroenterologists). *Pediatric Nutrition*. 2014;12(4):49–63. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2014/tom-12-nomer-4/8780>.
63. Müller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):232–242. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40885.x>.
64. Irastorza I., Ibañez B., Delgado-Sanzonetti L., Maruri N., Vitoria J.C. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):171–176. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181cd2653>.
65. Morais M.B., Vitolo M.R., Aguirre A.N., Fagundes-Neto U. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(2):132–135. <https://doi.org/10.1097/00005176-199908000-00007>.
66. Lee W.T., Ip K.S., Chan J.S., Lui N.W., Young B.W. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under-consumption of plant foods: A community-based study. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(4):170–175. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01212.x>.
67. Castillejo G., Bulló M., Anguera A., Escibano J., Salas-Salvadó J. A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics*. 2006;118(3):e641–648. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0090>.
68. Wisten A., Messner T. Fruit and fibre (Pajala porridge) in the prevention of constipation. *Scand J Caring Sci*. 2005;19(1):71–76. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2004.00308.x>.
69. Loening-Baucke V. Polyethylene glycol without electrolytes for children with constipation and encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(4):372–377. <https://doi.org/10.1097/00005176-200204000-00011>.
70. Benninga M.A., Voskuil W.P., Taminiau J.A. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(5):448–464. <https://doi.org/10.1097/00005176-200411000-00002>.
71. Tabbers M.M., Boluyt N., Berger M.Y., Benninga M.A. Constipation in children. *BMJ Clin Evid*. 2010;0303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907595/>.
72. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В., Горелов А.В., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. *Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами*. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021. 36 с.
- Khavkin A.I., Fayzullina R.A., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. *Diagnosis and management of children with functional constipation*. 2nd ed. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 36 p. (In Russ.)
73. Dufour P., Gendre P. Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. *Gut*. 1984;25(12):1358–1363. <https://doi.org/10.1136/gut.25.12.1358>.
74. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R. 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–238. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.028>.
75. Kiernan J.A., Heinicke E.A. Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience*. 1989;30(3):837–842. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90175-9).
76. Bosshard W., Dreher R., Schnegg J.F., Büla C.J. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging*. 2004;21(14):911–930. <https://doi.org/10.2165/00002512-200421140-00002>.
77. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60(2):209–218. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.227132>.
78. Harding M., Gronow H. Constipation in Children. *Patient*. 2019. Available at: <https://patient.info/pdf/4584.pdf>.
79. Liu L.W. Chronic constipation: current treatment options. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(Suppl. B):22B–28B. <https://doi.org/10.1155/2011/360463>.
80. Шулпекова Ю.О. Алгоритм лечения запора различного происхождения. *РМЖ*. 2007;(15):1165–1171. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_lecheniya_zapora_razlichnogo_proishozhdeniya/.
- Shulpekova Yu.O. Algorithm for the treatment of constipation of various origins. *RMJ*. 2007;(15):1165–1171. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_lecheniya_zapora_razlichnogo_proishozhdeniya/.
81. Дроздов В.Н., Карноух К.И., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Стародубцев А.К. Возможности применения натрия пикосульфата в фармакотерапии запоров при функциональных расстройствах кишечника. *Медицинский совет*. 2019;(3):92–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-92-97>.
- Drozov V.N., Karnoukh K.I., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Starodubtsev A.K. Possibilities of sodium picosulfate application in constipation pharmacotherapy in functional intestinal disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(3):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-92-97>.
82. Kienle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C., Peil H., Jordan C.C., Kamm M.A. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):691–699. <https://doi.org/10.1185/030079907x178865>.
83. Bengtsson M., Ohlsson B. Retrospective study of long-term treatment with sodium picosulfate. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(4):433–434. <https://doi.org/10.1097/00042737-200404000-00014>.
84. Hinkel U., Schuijt C., Erckenbrecht J.F. OTC laxative use of sodium picosulfate a results of a pharmacy-based patient survey (cohort study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):89–95. <https://doi.org/10.5414/cpp46089>.
85. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A., Hinkel U., Koehler U., Richter E., Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):897–903. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.41>.
86. Patankar R., Mishra A. A prospective non-comparative study to assess the effectiveness and safety of combination laxative therapy containing milk of magnesia, liquid paraffin and sodium picosulphate (Cremaffin-Plus®) in the management of constipation in patients with anal fissure/hemorrhoids/obstructive defecation syndrome. *Int Surg J*. 2017;4(12):3899–3906. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj201715160>.
87. Bengtsson M., Ohlsson B. Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate. *Gastroenterol Nurs*. 2005;28(1):3–12. <https://doi.org/10.1097/00001610-200501000-00002>.
88. Wulkow R., Vix J.M., Schuijt C., Peil H., Kamm M.A., Jordan C. Randomised, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficacy and safety of the acute use of sodium picosulphate in patients with chronic constipation. *Int J Clin Pract*. 2007;61(6):944–950. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01374.x>.
89. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. *Болезни кишечника у детей*. Т. 2. М.: Медпрактика-М; 2018. 496 с.
- Belmer S.V., Razumovsky A.Yu., Khavkin A.I. *Bowel disease in children*. Vol. 2. Moscow: Medpraktika-M; 2018. 496 p. (In Russ.)
90. Luthra P., Camilleri M., Burr N.E., Quigley E.M.M., Black C.J., Ford A.C. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(11):831–844. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30246-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30246-8).
91. Schuster B.G., Kosar L., Kamrul R. Constipation in older adults: stepwise approach to keep things moving. *Can Fam Physician*. 2015;61(2):152–158. Available at: <https://www.cfp.ca/content/61/2/152.long>.
92. Jouët P., Sabate J.M., Flourie B., Cuillerier E., Gambini D., Lemann M. et al. Effects of therapeutic doses of lactulose vs. polyethylene glycol on isotopic colonic transit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(10):988–993. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03654.x>.
93. Lindberg G., Hamid S.S., Malfetheriner P., Thomsen O.O., Fernandez L.B., Garisch J. et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation – a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(6):483–487. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31820fb914>.
94. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468–481. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182549092>.
95. Coccurolo P., Strisciuglio C., Martinelli M., Miele E., Greco L., Staiano A. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010;157(4):598–602. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.066>.
96. Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G., Civardi E., Intini C., Corvaglia L. et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):228–233. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4367>.
97. García Contreras A.A., Vásquez Garibay E.M., Sánchez Ramírez C.A., Fafutis Morris M., Delgado Rizo V. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Agave Inulin in Children with Cerebral Palsy and Chronic Constipation:

- A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(10):2971. <https://doi.org/10.3390/nu12102971>.
98. Kubota M., Ito K., Tomimoto K., Kanazaki M., Tsukiyama K., Kubota A. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Magnesium Oxide in Children with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind and Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(1):225. <https://doi.org/10.3390/nu1210225>.
 99. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Сугян Н.Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(1):68–73. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1501>.
 - Zakharova I.N., Ardatskaya M.D., Sugyan N.G. The effect of multi-strain probiotic on the metabolic activity of the intestinal microflora in infants with functional disorders of the gastrointestinal tract: the results of a placebo-controlled study. *Current Pediatrics*. 2016;15(1):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1501>.
 100. Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Мультипробиотик Бак-Сет результаты российских и зарубежных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2017;(19):104–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-104-110>.
 - Sugyan N.G., Zakharova I.N. Bac-Set multiprobiotic: results of Russian and foreign clinical research. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-104-110>.
 101. Яблокова Е.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Крутихина С.Б. Значение пробиотиков в педиатрической практике. *Доктор.Ру*. 2020;19(3):29–34. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34>.
 - Yablokova E.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Krutikhina S.B. Role of probiotics in paediatrics. *Doctor.Ru*. 2020;19(3):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34>.
 102. Корниенко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В., Ших Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2015;(9):52–61. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/09/15436296>.
 - Kornienko E.A., Mazankova L.N., Gorelov A.V., Shikh E.V., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A. Application of probiotics in pediatrics: analysis of their therapeutic and preventive effect from the point of view of evidence-based medicine. *Lechaschi Vrach*. 2015;(9):52–61. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/09/15436296>.
 103. Бельмер С.В., Волюнец Г.А., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):150–161. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161>.
 - Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):150–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161>.

Информация об авторе:

Панова Людмила Дмитриевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; panov_home@ufacom.ru

Information about the author:

Luydmila D. Panova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; panov_home@ufacom.ru

Роль и актуальность нутрициологического диагноза в онкопедиатрии

А.Ю. Вашура^{1,3✉}, avashura@gmail.com, М.А. Кучер², Т.А. Ковтун¹, Ю.А. Алымова¹, Д.В. Литвинов¹, Л.С. Зубаровская², А.Д. Кулагин²

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В Российской Федерации сохраняется высокая частота онкологических заболеваний. В зависимости от нозологии опухолевого процесса вероятность недостаточности питания при первичной госпитализации может составлять 10–50%, а в процессе лечения достигать 100%. Недостаточность питания и ожирение являются самостоятельными факторами неблагоприятного прогноза, снижающими общую эффективность лечения. При этом диагностика нутритивного статуса в онкопедиатрии четко не регламентирована, что в условиях наличия большого количества факторов, оказывающих влияние на функционирование пищеварительной, нервной, эндокринной и других систем, создает предпосылки к несвоевременному распознаванию нарушений питания и, соответственно, неадекватной нутриционной поддержке. Исходя из этого, требуется заложить основы для рекомендаций по оценке нутритивного статуса и установлению нутрициологического диагноза в онкопедиатрии. Для достижения поставленной задачи проведена интерпретация клинических аспектов, преимуществ и недостатков, существующих скрининговых шкал оценки нутритивного статуса, антропометрических показателей, методов определения состава тела, классификаций нарушений питания согласно Всемирной организации здравоохранения, Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и профильным медицинским сообществам. На основании современных представлений о патогенезе белково-энергетической недостаточности и кахексии, побочных эффектах и осложнениях противоопухолевого лечения, имеющихся инструментов оценки нутритивного статуса, их систематизации сформированы контуры единого нутрициологического диагноза, включающего скрининг нутритивного статуса; пищевой анамнез; антропометрию в динамике; оценку состояния желудочно-кишечного тракта и наличия метаболических нарушений; уровень алиментации; определение факторов нутритивного риска. Нутритивный статус – это комплексный показатель, и его отражением может быть нутрициологический диагноз, который потенциально позволит определять актуальное состояние нутритивного статуса, прогнозировать риски развития недостаточности питания, реализовывать рациональную нутриционную поддержку и, таким образом, повысить эффективность лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: педиатрия, онкология, нутритивный статус, нутритивный скрининг, антропометрия

Для цитирования: Вашура А.Ю., Кучер М.А., Ковтун Т.А., Алымова Ю.А., Литвинов Д.В., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Роль и актуальность нутрициологического диагноза в онкопедиатрии. *Медицинский совет.* 2023;17(12):99–109. <https://doi.org/10.21518/ms2023-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role and relevance of nutritional diagnosis in pediatric oncology

Andrey Yu. Vashura^{1,3✉}, avashura@gmail.com, Maxim A. Kucher², Tatiana A. Kovtun¹, Yulya A. Alymova¹, Dmitriy V. Litvinov¹, Ludmilla S. Zubarovskaya², Alexander D. Kulagin²

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

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In the Russian Federation the incidence of cancer remains high. Depending on the nosology of the tumor, the probability of malnutrition during primary hospitalization may be 10–50%, and during treatment it may reach 100%. Undernutrition and obesity are independent factors of poor prognosis, reducing the overall effectiveness of treatment. At the same time, the diagnosis of nutritional status (NS) in pediatric oncology is not clearly regulated, which, in the presence of a large number of factors affecting the functioning of the digestive, nervous, endocrine and other systems, creates prerequisites for untimely recognition of nutritional disorders and, accordingly, inadequate nutritional support. Taking into account the mentioned tendencies

above it is of great value to establish the foundations for recommendations on the assessment of NS and for making nutritional diagnosis in pediatric oncology. In order to highlight and resolve this challenge the interpretation of clinical aspects, advantages and disadvantages of existing screening scales for NS assessing, anthropometric indicators, methods for body composition evaluation, eating disorders classification according to the World Health Organization, the International Classification of Diseases 10 revision and specialized medical associations was carried out. Based on modern convictions regarding the pathogenesis of protein-energy malnutrition and cachexia, side effects and complications of antitumor treatment, available tools for assessing NS, their systematization, a unified nutritional diagnosis structure was formed. It includes: NS screening, nutritional history, anthropometry dynamics, evaluation of the gastrointestinal tract state and the presence of metabolic disorders, alimentation level, determination of nutritional risk factors. NS is a complex indicator and its reflection can be a nutritional diagnosis, which will potentially allow determining the current NS state, predicting the risks of malnutrition developing, implementing rational nutritional support, and thus improving the effectiveness of cancer treatment.

Keywords: pediatric oncology, nutritional status, nutritional screening, anthropometry

For citation: Vashura A.Yu., Kucher M.A., Kovtun T.A., Alymova Yu.A., Litvinov D.V., Zubarovskaya L.S., Kulagin A.D. The role and relevance of nutritional diagnosis in pediatric oncology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):99–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-170>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации по состоянию на 2021 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями продолжает увеличиваться: по сравнению с 2020 г. прирост 4,4% и среди детей остается на высоком уровне, составляя 0,6% от общего числа всех больных с онкопатологией – 3 663 впервые выявленных случая у пациентов 0–17 лет [1]. При этом значимый вклад в прогнозируемую эффективность лечения вносит своевременность начала патогенетического лечения, что находится во взаимосвязи с выраженностью синдрома опухолевой интоксикации в результате избыточной продукции провоспалительных цитокинов и синдрома системного воспалительного ответа организма [2].

Базовыми методами терапии является триада традиционных медицинских технологий: хирургическое лечение (29%), лучевая терапия (1,1%), лекарственная (39,6%) либо комбинированное лечение (27,9%) и альтернативные методы (2,4%). В последние годы все более значимыми становятся таргетная и иммунотерапия злокачественных заболеваний. При этом каждое из направлений постоянно совершенствуется: хирургия – органосохраняющая и реконструктивная концепции, сочетание с нео- и адъювантной химиотерапией, роботизация [3]; радиотерапия – увеличение точности лучевого воздействия на опухоль с меньшим побочным повреждающим эффектом на здоровые окружающие ткани [4]; цитостатическая, таргетная и иммуноадоптивная терапия – преодоление химиорезистентности опухолевой клетки и повышение функциональной активности иммунной системы пациента [5, 6]; сочетанный циторедуктивный и иммуноадоптивный эффект – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора (ТГСК) [7–9], что позволяет повысить вероятность радикального излечения.

В зависимости от нозологии опухоли и стадии заболевания, нарушения нутритивного статуса (НС) при первичном обращении за специализированной медицинской помощью могут составлять 10–50%, а в процессе лечения

достигать 100% случаев, исходя из метода терапии и спектра осложнений [10]. Дополнительно к этому типичными последствиями противоопухолевого лечения являются гастроинтестинальные осложнения, которые, наряду с метаболическими и органными нарушениями, часто прямо или косвенно приводят к формированию или усугублению БЭН и оказывают негативное влияние на НС – один из комплексных показателей успешного прогноза лечения онкологического больного.

Несмотря на совершенствование онкологической помощи и смежных медицинских дисциплин, мультидисциплинарную концепцию сопроводительной терапии, ускоренное восстановление после хирургии, противоопухолевое лечение сопряжено с развитием побочных эффектов и осложнений, стадирование которых в онкологии может быть реализовано за счет использования критериев токсичности терапии (CTCAE ver. 5.0 27.11.2017 US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute). Ряд из них могут приводить к развитию недостаточности питания (табл. 1). В дополнение алиментарные причины, нарушенные звенья метаболизма, повышенный расход и патологические потери питательных веществ через ЖКТ приводят к формированию БЭН, дисбаланса макро- и микронутриентов, витаминов, которые являются эссенциальными для поддержания витальных функций, репаративных процессов и участвуют в транспорте биологически активных веществ и лекарственных препаратов.

Клиническое значение нутритивного статуса

Известно, что при проведении противоопухолевой терапии нутритивные нарушения, включая и нутритивную недостаточность, и ожирение – это самостоятельный фактор сниженной общей выживаемости и повышенного риска инфекционных осложнений [17–19].

Общепризнано, что диетотерапия и нутриционная поддержка (НП) являются неотъемлемой частью лечебного процесса в онкологии и позволяют улучшить результаты основного лечения [20]. При этом своевременная

● **Таблица 1.** Основные осложнения противоопухолевого лечения, приводящие к нарушению нутритивного статуса
 ● **Table 1.** Major complications of cancer treatment resulting in impaired nutritional status

Осложнение/синдром	Орган-мишень	Ведущий повреждающий механизм и специфические клинические проявления
Хирургия: частичная или полная утрата функции органа	В зависимости от локализации опухоли	Дисфагия, диспепсия, демпинг-синдром, синдром мальдигестии, синдром мальабсорбции, синдром короткой кишки
Хирургия: послеоперационный болевой синдром	В зависимости от локализации опухоли и метода оперативного лечения	Травма, ноцицептивная боль – угнетение моторики ЖКТ – парез [11]
Химиотерапия, ТГСК: синдром желудочно-кишечной токсичности, нейтропенический энтероколит	ЖКТ, центральная нервная система	Дисбаланс между орексигенами и анорексигенами в головном мозге – гипо- и анорексия. Избыточное высвобождение дофамина, серотонина, субстанции Р – стимуляция рвотного центра головного мозга – тошнота, дисгевзия, рвота. Повреждение энтероцитов – диарея
Химиотерапия, ТГСК: нарушения водно-электролитного баланса, метаболические нарушения	Весь организм	Гипо- и гиперволемиа. Дисэлектролитемия. Genesis syndrome [12]. Катаболизм, липолиз, инсулинорезистентность – нарушение метаболизма нутриентов, митохондриальная дисфункция [13]
Химиотерапия, лучевая терапия, ТГСК: мукозит	Ротоглотка, ЖКТ	Ноцицептивная боль – дисфагия. Повреждение энтероцитов – рвота, диарея. Деструкция эпителия и контаминация патогенами – сепсис [14]
Хирургия, лучевая терапия, химиотерапия, ТГСК: инфекционные осложнения	Весь организм, локальный очаг инфекции	Интоксикация, СПОН – гиперметаболизм – гиперкатаболизм. Антибиотик-ассоциированная диарея – дисбиоз кишечника. Синдром избыточного бактериального роста. Инфектанты, вирулентные к ЖКТ: <i>Clostridium difficile</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , ЦМВ, Эпштейна – Барр вирус, ВПГ 1-го, 6-го типа, <i>Candida spp.</i> – анорексия, тошнота, рвота, диарея
Химиотерапия: синдром лизиса опухоли	Почки, сердце	Осаждение преципитатов мочевой кислоты в почечных канальцах – острое почечное повреждение ренальное. Гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия – аритмии
Химиотерапия, ТГСК: эндотелиопатия	Весь организм	Сниженная толерантность к компонентам парентерального питания – дисфункция липопротеидлипазы, инсулинорезистентность [15]
Химиотерапия, ТГСК: токсическое поражение панкреатобилиарной системы	Печень, поджелудочная железа, ЖКТ	Синдром мальдигестии, синдром мальабсорбции – печеночная недостаточность, вторичная лактазная недостаточность
ТГСК: реакция трансплантат против хозяина	Печень, кишечник	Отек стромы слизистой и деструкция кишечных крипт – секреторно-осмотическая диарея – синдром мальабсорбции [16]
ТГСК: Веноокклюзионная болезнь печени	Печень	Системное повреждение эндотелия, синусоидальная обструкция – нарушение метаболизма жиров

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; ВПГ – вирус простого герпеса; СПОН – синдром полиорганной недостаточности.

и достаточная НП складывается из четырех последовательных этапов: скрининга и оценки НС; диагностики метаболизма и потребностей пациента в макро- и микронутриентах; выбора тактики введения питательных смесей и растворов; профилактики возможных осложнений НП и оценки ее эффективности [21].

Тем не менее, несмотря на наличие целого ряда инструментов для оценки НС, включая шкалу ВОЗ¹, МКБ-10, практикующие врачи зачастую не устанавливают диагноз, который бы отражал состояние НС, что создает трудности при реализации НП [22]. Актуальность формирования нутрициологического диагноза в составе основного диагноза обусловлена необходимостью четко определить функциональную активность пищеварительной системы, потенциальные адаптационные резервы организма, что

позволит выявлять показания и противопоказания к инициации НП и выбирать наиболее оптимальный ее вариант.

Таким образом, целью настоящей публикации является идея заложить основы для рекомендаций по оценке НС и установлению нутрициологического диагноза в онкопедиатрии.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СКРИНИНГА И ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА В ОНКОПЕДИАТРИИ

Факторы риска развития нарушений нутритивного статуса

Как правило, наличие онкологического диагноза является фактором очень высокого риска нарушений НС, что требует соответствующего внимательного отношения

¹ <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>.

к этому [23]. Однако имеется ряд факторов, однозначно увеличивающих вероятность развития нутритивно-метаболических проблем:

- Нарушения аппетита в течение ближайшей недели или особенности аппетита (избирательность, привередливость и др.), свойственные ребенку с раннего возраста.
- Снижение объема потребления пищи на $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ и более от рекомендуемых возрастных норм.
- Исходная гастроинтестинальная дисфункция (хронические заболевания ЖКТ, непереносимость компонентов пищи и пищевая аллергия) или развившаяся на фоне противоопухолевого лечения.
- Обменные и эндокринные заболевания.
- Возраст менее 3 лет.
- Потеря более 2% массы тела за одну неделю или более 5% за месяц.
- Опухоли брюшной полости, малого таза, локализованные забрюшинно, и опухоли головы и шеи.
- Предстоящая ТГСК и ранний – до трех месяцев – посттрансплантационный период.

Риск развития нутритивно-метаболических нарушений на активном этапе лечения или после его окончания определяется целым рядом причин, которые могут быть у пациента как изолированно, так и в комплексном взаимодействии, среди которых следует выделить алиментарные (избыток или снижение аппетита, дисфагия и т. д.), гастроинтестинальные (недостаточность переваривания и всасывания нутриентов), метаболические (эндокринного генеза, а также в результате органотоксичности), гиподинамия, а также как следствие патологической потери нутриентов (табл. 2).

● **Таблица 2.** Основные осложнения противоопухолевого лечения и синдромы, негативно влияющие на функциональную активность пищеварительной системы

● **Table 2.** Major complications of cancer treatment and syndromes that negatively affect the functional digestive activity

Основной вовлеченный орган или система	Клинические проявления и синдромы
Восприятие вкуса, аппетит	Анорексия, гипорексия, аносмия, паросмия, дисгевзия, тошнота, рвота: острая, отсроченная, условно-рефлекторная
Поражение верхних отделов ЖКТ	Дисфагия, мукозит, ксеростомия
Желудок	Диспепсия, синдром мальдигестии, желудочно-кишечное кровотечение, гастропарез, энтероколит
Печень	Токсический гепатит
Поджелудочная железа	Острый панкреатит
Кишечник	Синдром мальабсорбции, энтероколит, синдром кишечной недостаточности
Иммунные осложнения	Реакция «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и/или печени
Другое	Саркопения и синдром разбитости, синдром восстановленного питания, нарушения обмена микронутриентов

Выявление факторов, негативно влияющих на НС, позволяет своевременно начать профилактику и коррекцию дальнейших нарушений. Наличие хотя бы одного критерия требует начала коррекции питания и/или НП, несмотря на нормальные показатели антропометрии, если таковые имеются [23]. Сбор анамнеза, анализ пищевых предпочтений и питания, определение факторов нутритивного риска должны быть обязательной частью постановки нутрициологического диагноза в онкопедиатрии, т. к. это определяет тактику нутрициологического вмешательства.

Особое внимание необходимо уделять оценке степени алиментации в реальный момент времени, которую можно выполнить на основании количества самостоятельно съедаемой пищи/сипинга с помощью опроса или ведения пищевых дневников, например в виде правила «тарелок». Полученная информация позволяет определить достаточность и полноценность энергетического и субстратного обеспечения и принять решение о необходимости инициации и/или коррекции НП.

Также следует уделять внимание группе пациентов грудного и раннего детского возраста, особенно на этапе введения прикорма, т. к. данный период является критически важным для формирования адекватных пищевых привычек и часто определяет пищевое поведение в дальнейшем. В данном аспекте обращает на себя внимание как тип вскармливания, так и своевременное и рациональное введение продуктов прикорма промышленного выпуска, которые имеют ряд преимуществ, среди которых не только удобство, но и безопасность, а также широкий ассортимент, позволяющий удовлетворить потребности детей раннего возраста в основных пищевых веществах. Примером подобных продуктов могут являться продукты прикорма «ФрутоНяня».

МЕТОДЫ СКРИНИНГА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА: УТИЛИТЫ, КОГДА И КОМУ ПОКАЗАН СКРИНИНГ

В современной онкопедиатрии диагностике НС часто предшествует нутритивный скрининг, направленный на определение у пациента наличия или вероятности развития нутритивных нарушений с целью своевременной их коррекции [24, 25]. Потребность в скрининговых инструментах обусловлена, с одной стороны, пониманием важности своевременной коррекции и профилактики нутритивных нарушений, а с другой – ограниченными на практике ресурсами для комплексной оценки НС всем пациентам. В соответствии со своей задачей скрининговые шкалы разрабатываются как максимально доступные и быстрые в использовании, но обязательно стандартизированные и валидные для конкретной когорты пациентов.

В своем большинстве скрининговые инструменты ориентированы на объединение данных об основном диагнозе, клиническом статусе, антропометрических показателях, динамике массы тела, состоянии питания и интеграции этих данных в общий балл с последующим разделением пациентов на 2 или 3 когорты:

не нуждаются в НП; требуют повторного скрининга в динамике; нуждаются в НП (табл. 3).

Несмотря на разнообразие и существование специализированных для онкопедиатрии скрининговых шкал, применение их в реальной клинической практике ограничено. В общепедиатрических инструментах онкологический диагноз, как правило, сам по себе уже вносит значительное количество баллов, благодаря чему такие пациенты сразу входят в группу высокого риска. В данной когорте больных обязательная и тщательная оценка НС не вызывает сомнений, однако факт онкологического диагноза часто приводит к игнорированию использования скрининга в принципе. Специализированные для детской онкологии инструменты нутритивного скрининга (например, SCAN) также лимитированы: пациенты, находящиеся на диагностическом этапе (пока без установленного диагноза), выпадают из оценки. Таким образом, для успешного внедрения в практику нутритивного скрининга целесообразно использовать комбинации из нескольких инструментов [34].

Важно отметить, что существующие скрининговые утилиты не предназначены для ответа на вопрос об объеме и способе необходимой НП, не несут в себе информации о потенциальном влиянии НС конкретного пациента на показатели выживаемости и качества жизни, поскольку их применение нацелено исключительно на медицинскую сортировку. Нутритивный скрининг и оценка НС – разные этапы помощи пациентам, и они связаны лишь опосредованно и нужны для определения очередности пациентов для дальнейшей оценки НС [35].

Недостатки изолированной интерпретации нутритивного статуса по антропометрическим данным

В онкопедиатрии до настоящего времени нет «золотого стандарта» оценки НС [36]. Важно понимать, что НС – это комплексный показатель и определяется по ряду интегральных параметров, в различной степени отражающих НС. Однако ни один из них по отдельности не может четко и однозначно определить НС, особенно в онкопедиатрии [37].

Антропометрические показатели являются самыми распространенными интегральными показателями НС. ВОЗ рекомендует использовать массу тела, рост и индекс массы тела (ИМТ) [38]. В данном случае в отличие от скрининговых шкал НС формирует более детальное представление о виде нарушения питания, включая ожирение, с формированием Z-скор на основании расчетов калькулятора антропометрических показателей ВОЗ до 5 лет и старше – WHO anthro и WHO anthro plus². При этом возможно использовать не только базовые показатели – возраст, рост и массу тела, но и дополнительные – окружность плеча (ОП), толщину кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), окружность мышц плеча (ОМП) и другие, повышающие точность измерения (табл. 4).

Однако понятия «масса тела» и «вес» настолько внедрились в сознание врачей и немедиков, что уже стали

● **Таблица 3.** Основные скрининговые инструменты для выявления риска нутритивных нарушений в педиатрии (адапт. по [26])

● **Table 3.** Basic screening tools to identify the risk of nutritional disorders in paediatric patients (adapted from [26])

Скрининговый инструмент	Данные, необходимые для оценки риска
Определение степени острой и хронической БЭН [27]	Антропометрические данные
Простая педиатрическая шкала для выявления детей с риском недоедания (PNRS) [28]	Антропометрические данные Прием пищи Желудочно-кишечная дисфункция Симптомы, которые могут нарушать аппетит (боль, одышка, депрессия) Тяжесть основного заболевания
Инструмент скрининга для оценки недоедания в педиатрии (STAMP) [29]	Антропометрические данные Прием пищи Тяжесть основного заболевания
Инструмент скрининга нутритивного риска у детей в стационаре (STRONGkids) [30]	Прием пищи Субъективная клиническая оценка Тяжесть основного заболевания Потеря веса
Детская шкала недоедания по Йоркиллу (PYMS) [31]	Индекс массы тела Потеря веса Изменения в приеме пищи
Инструмент нутритивного скрининга для детской онкологии (SCAN) [32]	Тип онкологического заболевания Интенсивность лечения (химиотерапия, лучевая терапия, ТГСК) Желудочно-кишечная дисфункция Прием пищи Потеря веса Субъективная клиническая оценка
Субъективная глобальная оценка питания (SGNA) [33]	Антропометрические данные Потеря веса Желудочно-кишечная дисфункция Клинический статус Прием пищи

● **Таблица 4.** Интерпретация нутритивного статуса на основании Z-скор согласно центильным таблицам ВОЗ 2006 г. [39]

● **Table 4.** Interpreting nutritional status based on Z-scores according to the WHO 2006 centile growth charts [39]

Степень/форма	Z-скор, SD	Необходимые данные
Недостаточность питания тяжелой степени	< -3	Рост, масса тела, ИМТ, ОП, КЖСТ нерабочей руки, ОМП
Недостаточность питания умеренной степени	От -2 до -2,99	
Недостаточность питания легкой степени	От -1 до -1,99	
Эутрофия	От -0,99 до +0,99	
Риск избыточного питания	От +1 до +1,99	
Избыточное питание	От +2 до +2,99	
Ожирение *	> +3	

SD – Standard Deviation (стандартное отклонение).

* Ожирение простое; гипоталамическое; при нейроэндокринных заболеваниях; ятрогенное; моногенное; синдромальное [40].

² <http://www.who.int/childgrowth/software/en>.

● **Таблица 5.** Сводная таблица показателей физического развития и нутритивного статуса согласно ВОЗ и МКБ-10 на примере детей 0–5 лет (адапт. по [39])

● **Table 5.** Summary table of indicators of physical development and nutritional status according to WHO and ICD-10 through the example of children aged 0–5 years (adapted from [39])

Значение Z-скор SD	Длина/рост к возрасту	Масса тела к длине/росту	ИМТ	Клиническая оценка НС с учетом массо-ростовых показателей МКБ-10
Выше 3	Очень высокий рост (гигантизм)	Избыток массы тела 2-й степени (ожирение)		Ожирение (E66) *
От +2 до +3	Высокий рост	Избыток массы тела 1-й степени		Избыточное питание (E67)
От +1 до +2	Норма	Риск избыточной массы тела		Риск избыточного питания
0 (медиана) ±1		Норма		Норма
От -1 до -2		Недостаточное питание легкой степени		БЭН питания легкой степени (E44.1)
От -2 до -3	Низкий рост	Недостаточное питание умеренной степени		БЭН питания умеренной степени (E44.0)
Ниже -3	Очень низкий рост (нанизм)	Недостаточное питание тяжелой степени		БЭН питания тяжелой степени (E43.0)

Примечание. * Степень ожирения на основании SD ИМТ: 1-я степень – 2,0–2,5; 2-я степень – 2,6–3,0; 3-я степень – 3,1–3,9; морбидное ≥ 4,0.

● **Таблица 6.** Сводная таблица показателей физического развития и нутритивного статуса согласно ВОЗ и МКБ-10 на примере детей 5–19 лет (адапт. по [39])

● **Table 6.** Summary table of indicators of physical development and nutritional status according to WHO and ICD-10 through the example of children aged 5–19 years (adapted from [39])

Значение Z-скор SD	Рост к возрасту	Масса тела к возрасту	ИМТ	Клиническая оценка НС с учетом массо-ростовых показателей МКБ-10
Выше 3	Очень высокий рост (гигантизм)	Избыток массы тела	Ожирение	Ожирение (E66)
От +2 до +3	Высокий рост	Избыток массы тела	Ожирение	Избыточное питание (E67)
От +1 до +2	Норма	Риск избыточной массы тела	Избыточное питание	Риск избыточного питания
0 (медиана) ±1		Норма		Норма
От -1 до -2		Недостаточное питание легкой степени		БЭН питания легкой степени (E44.1)
От -2 до -3	Низкий рост	Недостаточное питание умеренной степени		БЭН питания умеренной степени (E44.0)
Ниже -3	Очень низкий рост (нанизм)	Недостаточное питание тяжелой степени		БЭН питания тяжелой степени (E43.0)

являться не только отражением НС, но и единственной его частью. ИМТ и НС стали на практике абсолютно тождественны, что может приводить к недодиагностике и несвоевременному началу коррекции [41]. Важно помнить, что ИМТ – универсальный показатель, имеющий доказанное прогностическое значение, но он не может в полной мере определять НС пациента³. Существуют референсные данные и нормативы основных антропометрических показателей. Самыми используемыми являются референсы ВОЗ для расчета центильных значений и/или величины относительно стандартного отклонения (Z-скор), расчет которых удобно осуществлять с помощью калькулятора ВОЗ [39].

Ориентируясь на полученные данные, с помощью МКБ-10 возможно определить вид нарушения питания, однако такой подход не позволяет охарактеризовать НС – тем более в онкопедиатрии (табл. 5, 6). Прежде всего потому, что МКБ-10 оперирует только

параметрами антропометрии, а не всем спектром совокупности клинических факторов. К тому же такой подход не описывает причин как недостаточности питания, так и ожирения, что является важным аспектом при реализации НП [42].

Примерами существенного недостатка использования вышеуказанных показателей в качестве маркеров НС являются саркопеническое ожирение (дефицит скелетно-мышечной массы и избыточная жировая масса при нормальном ИМТ – доказано, что данное состояние сопровождается снижением переносимости терапии, показателей выживаемости, скорости заживления ран и общей репарации, а также развитием метаболического синдрома и требует проведения НП) и состояния гармоничного снижения роста и массы тела вследствие хронического дефицита питания (ИМТ в таких случаях может соответствовать норме, но пациенту требуется активное нутритивное вмешательство). Оба примера характеризуют ограниченность использования ИМТ, поскольку оставляют недиагностированными нутритивные нарушения, требующие соответствующей коррекции. Именно поэтому

³ Centers for Disease Control and Prevention, World food programme. A manual: measuring and interpreting malnutrition and mortality. Rome: World Food Programme Nutrition Service; 2005. 232 p. Available at: <https://www.unhcr.org/media/manual-measuring-and-interpreting-malnutrition-and-mortality>.

в онкопедиатрии не следует рассматривать ИМТ как единственный и определяющий показатель НС.

Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (ESPEN) на основании современных представлений о влиянии опухоли на организм человека, известных негативных эффектах противоопухолевого лечения предлагает концепцию развития недостаточности питания в результате двух основных причин: несвязанной с заболеванием, например голодание, и связанной с заболеванием с отсутствием или наличием воспаления [26]. При продвинутых стадиях онкологического процесса, согласно определению Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), может сформироваться прекахексия, кахексия или рефрактерная кахексия – недостаточность питания, связанная с заболеванием с наличием воспаления, форма которой устанавливается на основании шкалы стадирования кахексии (CSS), включающей пять показателей (потеря веса, наличие саркопении, ECOG-статус, потеря аппетита, биохимические нарушения) [43–45]. При этом данные патогенетические подходы игнорируют определения нарушений питания согласно МКБ-10, что может вносить дополнительную путаницу в терминологию.

N. Mehta вместе с членами Американской ассоциации парентерального и энтерального питания (ASPEN) рекомендует дополнительно использовать оценку КЖСТ над трицепсом, величины ОП и ОМП – для учета изменений жировой массы и соматического пула белка, поскольку это позволяет косвенно оценить ключевые параметры компонентного состава тела: жировую массу и соматический пул белка [46]. К тому же важным является знать динамику антропометрических показателей: если у ребенка имеется постепенное их снижение в пределах нормального интервала – это показатель нутритивной недостаточности или риска ее развития [38].

Лабораторные маркеры оценки нутритивного статуса

Необходимым элементом комплексной оценки НС являются лабораторные показатели. В целом информацию о состоянии питания в себе несут маркеры состояния висцерального пула белка (альбумин, преальбумин, трансферрин), жирового (липидный спектр) и углеводного обменов (концентрация глюкозы), концентрации витаминов и минералов в сыворотке крови, а о степени усвоения поступающих питательных веществ косвенно можно судить по копрограмме [47]. Однако с оценкой этих параметров в контексте определения НС пациента не все однозначно.

Для первичной оценки НС из всех доступных в настоящее время лабораторных параметров наиболее применимыми считаются маркеры состояния белковых пулов организма: альбумина, преальбумина и трансферрина [48]. Концентрации глюкозы, триглицеридов, витаминов и прочего необходимы для динамической, точечной оценки эффективности и переносимости проводимого вмешательства в НС, но их использование для первичной оценки видится крайне сложным для практического применения.

Важный аспект использования лабораторных параметров для оценки НС – их неотделимость от большого количества процессов, происходящих с организмом пациента на фоне основного заболевания, его осложнений и терапии. Прямая зависимость у, например, маркеров белкового обмена наблюдается не только с количеством поступающих питательных веществ, но и с сохранностью белково-синтетической функции печени, уровнем гидратации организма, активностью в организме воспалительных процессов [49].

В настоящее время практически невозможно выделить лабораторные маркеры, изолированное определение которых давало бы однозначное представление о НС. Однако включение их в состав комплексной оценки НС продемонстрировало в исследованиях увеличение прогностической силы этой оценки [50].

Методы оценки состава тела

Исследователи уже много лет назад указывали на то, что оценка массы тела и даже величин ОМП и КЖСТ не позволяет точно выявить изменения тканевых компартментов тела, особенно у пациентов с онкологическими и эндокринными заболеваниями (например, гипоталамическим ожирением), на фоне терапии глюкокортикоидами, у пожилых людей [51–53]. Поэтому внедряются методы оценки состава тела, которые позволяют определить эти изменения с большей точностью. Как правило, эти методы не являются скрининговыми, однако могут повлиять на постановку нутрициологического диагноза, тем более что некоторые параметры тканевого состава тела сами по себе имеют высокое доказанное прогностическое значение: прежде всего, это мышечная масса (или безжировая масса тела, где мышечная масса составляет большую часть). Диагноз «саркопеническое ожирение» невозможно поставить без анализа тканевого состава тела.

Самым простым и часто используемым методом является биоимпедансометрия. Из-за неинвазивности, быстроты, дешевизны и легкости использования она вполне может быть скрининговым методом в отличие от других, требовательных, более дорогих, но и более точных методов: двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (рентгеноденситометрии), компьютерной томографии, изотопных методов и др. Эти технологии позволяют определить изменения мышечной/жировой массы и, соответственно, точнее проводить нутрициологическую коррекцию и, самое главное, своевременно избежать формирования тяжелых нутритивно-метаболических проблем [54]. Главным общим недостатком этих методов, ограничивающим их широкое использование в определении НС, является отсутствие универсальных нормативов и референсных баз, а также определенная погрешность каждого прибора [49]. Поэтому методы оценки состава тела являются хорошими дополнительными диагностическими вариантами, но, пока не будет универсальных норм и стандартов в онкопедиатрии, их будет сложно однозначно трактовать в комплексном определении НС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многообразие онкологических заболеваний, многогранный спектр острых и отдаленных побочных эффектов противоопухолевого и иммуномодулирующего лечения, с одной стороны, большое количество деперсонализированных и несистематизированных между собой шкал и критериев оценки НС – с другой, создают предпосылки к некорректной его оценке и, как следствие, запоздалой или неадекватной НП.

Идея единого нутрициологического диагноза подразумевает последовательную интеграцию уже известных и апробированных подходов для индивидуальной оценки НС с подведением практикующего врача к определению оптимальной и эффективной тактики и выбору наиболее подходящего метода НП.

Учитывая, что одним из ключевых моментов при реализации НП является функциональное состояние пищеварительной системы и прогнозирование длительности нарушенного питания, выделение в составе нутрициологического диагноза осложнений терапии основного заболевания и синдромов представляется крайне необходимым для выбора оптимальной схемы НП.

Первоначальным этапом нутрициологического сопровождения является проведение скрининга НС с целью быстрого и простого выявления пациентов с нутритивной недостаточностью или с предполагаемым риском ее последующего развития; скрининг НС должен проводиться всем пациентам во время госпитализации в клинику.

В дальнейшем предлагается формировать 4-ступенчатый нутрициологический диагноз, включающий: данные пищевого анамнеза, в т. ч. особенности пищевого поведения, непереносимость отдельных компонентов пищи, пищевую аллергию; НС на основании определения антропометрических и лабораторных показателей, оценки тканевого состава тела (опционально – при наличии технической возможности); уровень алиментации и возможность перорального питания; осложнения/синдромы, негативно влияющие на функциональную активность пищеварительной системы в целом и ЖКТ в частности.

Главная суть нутрициологического диагноза – отражение актуального НС и определение персонализированной тактики нутрициологического сопровождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НС – это комплексный показатель, характеризующий физическое развитие ребенка и косвенно функциональное состояние систем организма, участвующих в процессе поступления и ассимиляции питательных веществ, и имеющий непосредственное влияние на общую эффективность противоопухолевого лечения и восстановление организма после его окончания.

Отражением НС должен быть нутрициологический диагноз, для установления которого необходим структурированный подход:

- Скрининг (на этапе госпитализации для амбулаторного или стационарного лечения).
- Оценка НС на основании антропометрических, лабораторных показателей и данных состава тела.
- Сбор анамнеза, в т. ч. пищевая непереносимость и пищевая аллергия, оценка аппетита, количественных и качественных характеристик алиментации (что? как? когда? сколько?), уровня двигательной активности.
- Оценка состояния и функции гастроинтестинального тракта.
- Обратит внимание на наличие эндокринных и метаболических нарушений.
- Определение дальнейшей тактики персонализированного нутрициологического сопровождения.

Роль и актуальность полноценного нутрициологического диагноза в онкопедиатрии трудно переоценить. Поскольку это позволяет не только начать адекватное сопровождение, но и своевременно корректировать нутритивные нарушения и предотвратить их последствия. Однако текущие общие рекомендации не позволяют сформировать полный нутрициологический диагноз. Более того, существуют разногласия и отсутствует единая терминология в этой сфере. К тому же различными специалистами под одним термином или дефиницией могут пониматься разные состояния. Ситуация эта общемировая и создает необходимость определенного консенсуса и, возможно, проведения популяционных исследований в этой области в онкопедиатрии.

Поступила / Received 08.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 23.05.2023
Принята в печать / Accepted 25.05.2023

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.; 2022. 239 с.* Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow; 2022. 239 p. (In Russ.)* Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
- Nishikawa H., Goto M., Fukunishi S., Asai A., Nishiguchi S., Higuchi K. Cancer cachexia: its mechanism and clinical significance. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8491. <https://doi.org/10.3390/ijms22168491>.
- Подкопаева Д.С., Лалаев Э.Э., Цындякина А.С. Современные технологические нововведения в хирургическом лечении больных. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2018;4(3):74–76. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tehnologicheskie-novovvedeniya-v-hirurgicheskoy-lechenii-bolnykh>.
- Podkopaeva D.S., Lalaev E.E., Tsindyakina A.S. Modern technological innovations in surgical treatment of patients. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region.* 2018;4(3):74–76. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tehnologicheskie-novovvedeniya-v-hirurgicheskoy-lechenii-bolnykh>.
- Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. *Клиническая онкогематология.* 2013;6(4):355–364. Режим доступа: <https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/355-364.pdf>. Trofimova O.P., Tkachev S.I., Yuryeva T.V. Past and present of radiation therapy in oncology. *Clinical Oncohematology.* 2013;6(4):355–364. (In Russ.) Available at: <https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/355-364.pdf>.
- Pan P.C., Haggigi A. Neurologic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibition. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(12):108. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0859-2>.

6. Landry K., Thomas A.A. Neurological complications of CAR T cell therapy. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(8):83. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00935-6>.
7. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. 912 с. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. *Hematopoietic stem cell transplantation in children*. Moscow: Medical Information Agency; 2003. 912 p. (In Russ.)
8. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(2):28–42. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42>. Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: present, problems, prospects. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2015;2(2):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42>.
9. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., Basak G.W., Chabannon C., de la Camara R. et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217–1239. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
10. Цейтлин Г.Я., Литвинов Д.В., Коновалова М.В., Вашура А.Ю., Васильева Е.С., Сидоренко Л.В. и др. Организационные и методические проблемы клинического питания в детской онкологии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014;1(1):32–36. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-1-32-36>. Tseitlin G.Ya., Litvinov D.V., Konovalova M.V., Vashura A.Yu., Vasilyeva E.S., Sidorenko L.V., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. Organizational and methodological problems of clinical nutrition in pediatric oncology. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2014;1(1):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-1-32-36>.
11. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежовская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б. и др. Постоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;4(9):9–33. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>. Ovechkin A.M., Bayaliev A.Zh., Yezevskaya A.A., Ereimenko A.A., Zabolotskiy D.V., Zabolotskikh I.B. et al. Postoperative anesthesia. Methodological recommendations. *Annals of Intensive Care*. 2019;4(9):9–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>.
12. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(1):65–82. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>. Skiba Y.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D. Acute symptomatic seizures during hematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(1):65–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>.
13. Luo Y., Ma J., Lu W. The significance of mitochondrial dysfunction in cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5598. <https://doi.org/10.3390/ijms21165598>.
14. Bachour P.C., Sonis S.T. Predicting mucositis risk associated with cytotoxic cancer treatment regimens: rationale, complexity, and challenges. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(2):198–210. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000339>.
15. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И., Кокарев Е.А., Мазурок В.А. *Парентеральное питание: вопросы и ответы*. СПб.: Оли-Пресс; 2016. 192 с. Leiderman I.N., Yaroshetsky A.I., Kokorev E.A., Mazurok V.A. *Parenteral nutrition: questions and answers*. St Petersburg: Onli-Press; 2016. 192 p. (In Russ.)
16. Ferrara J.L.M., Chaudhry M.S. GVHD: biology matters. *Blood Adv*. 2018;2(22):3411–3417. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020214>.
17. Fuji S., Takano K., Mori T., Eto T., Taniguchi S., Ohashi K. et al. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(12):1505–1512. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.178>.
18. Lee J.L.C., Leong L.P., Lim S.L. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):469–480. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2958-4>.
19. Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):152–158. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000461>.
20. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898–2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>.
21. Луфт В.М., Лапичский А.В., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Сергеева А.М. *Справочник по клиническому питанию*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: РА Русский Ювелир; 2021. 464 с. Luft V.M., Lapitsky A.V., Borovik T.E., Bushueva T.V., Sergeeva A.M. *Handbook of clinical nutrition*. 2nd ed. St Petersburg: LLC RA Russkiy Yuvelir; 2021. 464 p. (In Russ.)
22. Peric Z., Botti S., Stringer J., Krawczyk J., van der Werf S., van Biezen A. et al. Variability of nutritional practices in peritransplant period after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the complications and quality of life working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(8):1030–1037. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0137-1>.
23. Arends J., Bachman P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
24. Mueller C., Compher C., Ellen D.M. ASPEN clinical guidelines: nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *J Parenter Enter Nutr*. 2011;35:16–24. <https://doi.org/10.1177/0148607110389335>.
25. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49–64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>.
26. Viani K., Trehan A., Manzoli B., Schoeman J. Assessment of nutritional status in children with cancer: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(Suppl. 3):e28211. <https://doi.org/10.1002/pbc.28211>.
27. Waterlow J.C. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 1972;3(5826):566–569. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5826.566>.
28. Sermet-Gaudelus I., Poisson-Salomon A.S., Colomb V., Brusset M.C., Mosser F., Berrier F., Ricour C. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:64–70. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.64>.
29. McCarthy H., Dixon M., Crabtree I., Eaton-Evans M.J., McNulty H. The development and evaluation of the Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics (STAMP©) for use by healthcare staff. *J Hum Nutr Diet*. 2012;25(4):311–318. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2012.01234.x>.
30. Hulst J.M., Zwart H., Hop W.C., Joosten K.F. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr*. 2010;29:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.07.006>.
31. Geramidis K., Keane O., Macleod I., Flynn D.M., Wright C.M. A four-stage evaluation of the paediatric Yorkhill malnutrition score in a tertiary paediatric hospital and a district general hospital. *Br J Nutr*. 2010;104:751–756. <https://doi.org/10.1017/S0007114510001121>.
32. Murphy A.J., White M., Viani K., Mosby T.T. Evaluation of the nutrition screening tool for childhood cancer (SCAN). *Clin Nutr*. 2016;35(1):219–224. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.02.009>.
33. Secker DJ., Jeejeebhoy K.N. Subjective global nutritional assessment for children. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1083–1089. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.1083>.
34. Skipper A., Coltman A., Tomesko J., Charney P., Porcari J., Piemonte T.A. et al. Adult malnutrition (undernutrition) screening: an evidence analysis center systematic review. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120:669–708. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.09.010>.
35. Serón-Arbeloa C., Labarta-Monzón L., Puzo-Foncillas J., Maler-Bonnet, Lafite-López A., Bueno-Vidales N., Montoro-Huguet M. Malnutrition screening and assessment. *Nutrients*. 2022;14(12):2392. <https://doi.org/10.3390/nu14122392>.
36. Bauer J., Jurgens J., Fruhwald M.C. Important aspects of nutrition in children with cancer. *Adv Nutr*. 2011;2:67–77. <https://doi.org/10.1093/ajcn/111.1.67>.
37. Barr R.D. Nutritional status in children with cancer: before, during and after therapy. *Indian J Cancer*. 2015;52:173–175. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.175827>.
38. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76–85. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x>.
39. Черная Н.Л., Маскова Г.С., Ганузин В.М., Шубина Е.В., Дадеева О.Б. *Нормативы оценки антропометрических показателей у детей от 0 до 19 лет в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения*. 2-е изд., доп. Ярославль; 2018. 116 с. Режим доступа: <https://goo.su/xgzr3>.
40. Chernaya N.L., Maskova G.S., Ganuzin V.M., Shubina E.V., Dadaeva O.B. *Standards for assessing anthropometric indicators in children from 0 to 19 years in accordance with the recommendations of the World Health Organization*. 2nd ed. Yaroslavl; 2018. 116 p. (In Russ.) Available at: <https://goo.su/xgzr3>.
41. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В., Окорок П.Л., Богова Е.А., Нагаева Е.В. и др. *Ожирение у детей: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2.
42. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В., Окорок П.Л., Богова Е.А., Нагаева Е.В. et al. *Obesity in children. Clinical recommendations*. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2.
43. Pischon T. Commentary: use of the body mass index to assess the risk of health outcomes: time to say goodbye? *Int J Epidemiol*. 2010;39:528–589. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp388>.
44. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 752 с. Режим доступа: https://panacea21.files.wordpress.com/2017/08/dedov_i_i_melnichenko_g_a_red_endokrinologiya-2.pdf.
45. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.). *Endocrinology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 752 p. (In Russ.) Available at: https://panacea21.files.wordpress.com/2017/08/dedov_i_i_melnichenko_g_a_red_endokrinologiya-2.pdf.
46. Fearon K., Strasser F., Anker S.D., Bosaeus I., Bruera E., Fainsinger R.L. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7).

44. Zhou T., Wang B., Liu H., Yang K., Thapa S., Zhang H. et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):306–314. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12275>.
45. Arends J., Strasser F., Gonella S., Solheim T.S., Madeddu C., Ravasco P. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open*. 2021;6(3):100092. <https://doi.org/10.1016/j.snoop.2021.100092>.
46. Mehta N.M., Corkins M.R., Lyman B., Malone A., Goday P.S., Carney L.N. et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460–481. <https://doi.org/10.1177/0148607113479972>.
47. Murphy A.J., White M., Davies P.S. The validity of simple methods to detect poor nutritional status in paediatric oncology patients. *Br J Nutr*. 2009;101(9):1388–1392. <https://doi.org/10.1017/S0007114508076241>.
48. Yaprak D.S., Yalçın B., Pinar A.A., Büyükpamukçu M. Assessment of nutritional status in children with cancer: Significance of arm anthropometry and serum visceral proteins. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(1):e28752. <https://doi.org/10.1002/pbc.28752>.
49. Evans D.C., Corkins M.R., Malone A., Miller S., Mogensen K.M., Guenter P., Jensen G.L. The use of visceral proteins as nutrition markers: an ASPEN position paper. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(1):22–28. <https://doi.org/10.1002/ncp.10588>.
50. Orgel E., Spoto R., Malvar J., Seibel N.L., Ladas E., Gaynon P.S., Freyer D.R. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:1331–1337. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.6962>.
51. Pietila S., Makiperna A., Sievanen H., Koivisto A.M., Wigren T., Lenko H.L. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:853–859. <https://doi.org/10.1002/pbc.21936>.
52. Rayar M., Webber C.E., Nayiager T., Sala A., Barr R.D. Sarcopenia in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(2):98–102. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318279eea2>.
53. Baumgartner R.N. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:437–448. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x>.
54. Murphy A.J., White M., Davies P.S. Body composition of children with cancer. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(1):55–60. <https://doi.org/10.1093/ajcn.2010.29201>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Вaшура, М.А. Кучер
 Написание текста – А.Ю. Вaшура, М.А. Кучер, А.Ю. Алымова, Т.А. Ковтун
 Обзор литературы – А.Ю. Вaшура, М.А. Кучер, А.Ю. Алымова, Т.А. Ковтун
 Перевод на английский язык – А.Ю. Вaшура
 Редактирование – Д.В. Литвинов, Л.С. Зубаровская
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.В. Литвинов, А.Д. Кулагин

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey Yu. Vashura, Maxim A. Kucher
 Text development – Andrey Yu. Vashura, Maxim A. Kucher, Yulya A. Alymova, Tatiana A. Kovtun
 Literature review – Andrey Yu. Vashura, Maxim A. Kucher, Yulya A. Alymova, Tatiana A. Kovtun
 Translation into English – Andrey Yu. Vashura
 Editing – Dmitriy V. Litvinov, Ludmilla S. Zubarovskaya
 Approval of the final version of the article – Dmitriy V. Litvinov, Alexander D. Kulagin

Информация об авторах:

Вaшура Андрей Юрьевич, к.м.н., врач-диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; доцент кафедры паллиативной педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>; avashura@gmail.com

Кучер Максим Анатольевич, д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, руководитель отдела клинического питания Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования имени проф. Б.В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-6114-3214>; doctorkucher@yandex.ru

Ковтун Татьяна Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии, врач-педиатр группы нутритивной поддержки, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0303-6899>; kovtunfnkc@gmail.com; tatiana-doc@yandex.ru

Алымова Юлия Александровна, врач-педиатр группы нутритивной поддержки, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0949-6383>; yu.al.meln@gmail.com

Литвинов Дмитрий Витальевич, к.м.н., главный врач Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>; litvinov_d_v@mail.ru

Зубаровская Людмила Степановна, д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования имени проф. Б.В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>; zubarovskaya_ls@mail.ru

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования имени проф. Б.В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; kulagingem@rambler.ru

Information about authors:

Andrey Yu. Vashura, Cand. Sci. (Med.), Dietitian, Head of Department of Scientific Fundamentals of Nutrition & Nutritional Metabolic Therapy, Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev: 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of Department of Palliative Paediatrics, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>; avashura@gmail.com

Maxim A. Kucher, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist Reanimatologist, Head of Clinical Nutrition Department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Paediatric Oncology, Haematology and Transplantation, Associate Professor of Department of Haematology, Transfusiology, Transplantation with Paediatric Oncology Course, Prof. Boris Afanasyev Faculty of Postgraduate Education, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6114-3214>; doctorkucher@yandex.ru

Tatiana A. Kovtun, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Scientific Fundamentals of Nutrition & Nutritional Metabolic Therapy, Paediatrician of the Nutritional Support Group, Children's Haematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev: 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0303-6899>; kovtunfnkc@gmail.com; tatiana-doc@yandex.ru

Yulya A. Alymova, Paediatrician of the Nutritional Support Group, Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev: 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0949-6383>; yu.al.meln@gmail.com

Dmitriy V. Litvinov, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev: 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>; litvinov_d_v@mail.ru

Ludmilla S. Zubarovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Paediatric Oncology, Haematology and Transplantation, Professor of Department of Haematology, Transfusiology, Transplantation with Paediatric Oncology Course, Prof. Boris Afanasyev Faculty of Postgraduate Studies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>; zubarovskaya_ls@mail.ru

Alexander D. Kulagin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Paediatric Oncology, Haematology and Transplantation, Head of Department of Hematology, Transfusiology, Transplantation with Paediatric Oncology Course, Prof. Boris Afanasyev Faculty of Postgraduate Studies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; kulagingem@rambler.ru

Особенности лекарственной терапии функциональных расстройств органов пищеварения у детей дошкольного и раннего школьного возраста

А.И. Хавкин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>, gastropedclin@gmail.com

В.П. Новикова², <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

М.М. Гурова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>, itely@mail.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

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

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

В статье проведен анализ современных представлений о функциональных расстройствах органов пищеварения у детей, рассмотрены особенности классификации в соответствии с Римскими критериями и Российскими клиническими рекомендациями, представлена эволюция взглядов в контексте понимания общего патофизиологического механизма в виде нарушения взаимодействия на уровне оси «кишечник – мозг», которое приводит к нарушениям моторики различных отделов пищеварительного тракта, висцеральной гиперчувствительности, изменениям функций местной иммунной системы, дисбиозу кишечной микробиоты и сбоем в обработке сигналов центральной нервной системой. Нарушения регуляции со стороны центральной нервной системы и энтеральной нервной системы вызывают функциональные расстройства пищеварения с болевым синдромом: синдром раздраженного кишечника, функциональную диспепсию и центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром. Кроме того, в статье была рассмотрена российская версия рекомендаций вследствие различий в возможностях инструментальной и лабораторной диагностики, а также национальных особенностей регистрации, показаний и противопоказаний к применению лекарственных средств в детском возрасте. С учетом понимания механизмов развития функциональных расстройств органов пищеварения у детей представлены данные о роли тримебутина – универсального регулятора моторики разных отделов желудочно-кишечного тракта в развитии функциональных расстройств органов пищеварения, а также современные подходы к их предупреждению и коррекции с помощью препарата с доказанной эффективностью. По результатам многочисленных отечественных и зарубежных исследований доказана эффективность тримебутина при гиперкинетических и гипокинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника, снижении эвакуаторной функции желудка, нарушении сократительной функции желчного пузыря у больных с функциональными расстройствами как гипомоторного, так и гипермоторного типа. Накопленный опыт определяет перспективы его использования в педиатрической практике.

Ключевые слова: функциональные расстройства органов пищеварения, дети, классификация, патогенетическая терапия, тримебутин, спазмолитики, энкефалины, эндорфины

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Гурова М.М. Особенности лекарственной терапии функциональных расстройств органов пищеварения у детей дошкольного и раннего школьного возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(12):110–118. <https://doi.org/10.21518/ms2023-215>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of drug therapy for functional gastrointestinal disorders in children of preschool and primary school age

Anatoly I. Khavkin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>, gastropedclin@gmail.com

Valeriya P. Novikova², <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Margarita M. Gurova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>, itely@mail.ru

¹ Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

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

³ Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

The article explores modern concepts about functional gastrointestinal disorders in children, considers features of the classification according to the Rome criteria and Russian clinical guidelines, and presents the evolution of views in the context of understanding the general pathophysiological mechanism as impaired “gut-brain” interactions, which leads to

dysmotility in different parts of the gastrointestinal tract, visceral hypersensitivity, changes in the local immune system functions, dysbiosis of the gut microbiota and a failure of the central nervous system to process signals. Dysregulation of the central nervous system and the enteric nervous system causes functional gastrointestinal disorders with pain syndrome: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and centrally mediated abdominal pain syndrome. In addition, the article discusses the Russian version of the guidelines due to differences in the diagnostic instrumental and laboratory facilities, as well as national peculiarities of marketing authorization, indications and contraindications for drug use in children. Subject to understanding of the mechanisms of functional gastrointestinal disorders in children, the authors presented information on the role of trimebutine, a universal motility regulator of different parts of the gastrointestinal tract, in the development of functional gastrointestinal disorders, as well as modern approaches to their prevention and correction using a drug of proven efficacy. Numerous national and foreign studies proved the efficacy of trimebutine in hyperkinetic and hypokinetic movement disorders, decreased gastric evacuation function, and impaired gallbladder contractile function in patients with both hypomotor and hypermotor types of functional disorders. The accumulated experience determines the prospects for its use in pediatric practice.

Keywords: functional disorders of the digestive system, children, classification, pathogenetic therapy, trimebutin, antispasmodics, enkephalins, endorphins

For citation: Khavkin A.I., Novikova V.P., Gurova M.M. Features of drug therapy for functional gastrointestinal disorders in children of preschool and primary school age. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-215>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последнему определению, функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) представляют собой группу расстройств, которую объединяет общий патофизиологический механизм в виде нарушения взаимодействия кишечника и мозга, приводящее к нарушению моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменению мукозальной и иммунной функции, изменениям со стороны микробиоты кишечника и к нарушению обработки сигналов центральной нервной системой (ЦНС) [1].

Классификация функциональных расстройств органов пищеварения

Современная классификация ФРОП, предложенная Римским консенсусом (Римские критерии), основана на комбинации гастроинтестинальных симптомов в зависимости от анатомической области ЖКТ, вовлеченной в патологический процесс [2]. С 1990 г. Римские диагностические критерии неоднократно пересматривались, причем в 1997 г. в рамках подготовки Римского консенсуса II была создана педиатрическая рабочая группа, представившая в 1999 г. первый вариант критериев диагностики и лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей, а при подготовке Римских критериев III отдельно была выделена рубрика функциональных нарушений у младенцев и детей первых 4 лет жизни (G). Последние Римские критерии IV пересмотра являются основным согласительным документом на международном уровне, рассматривают функциональные гастроинтестинальные расстройства как нарушения взаимодействия кишечника и мозга (все материалы Римских критериев IV опубликованы в двухтомном руководстве, а основные статьи – в специализированном выпуске журнала

Gastroenterology) [3]. Российские клинические рекомендации «Функциональные расстройства органов пищеварения» созданы на основе разработанных экспертами Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) Римских критериев IV (2016 г.). Раздел диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств у младенцев, детей и подростков переработан и дополнен с учетом национальных традиций медицинской науки и практики, особенностей отечественного здравоохранения и лекарственного обеспечения. Действующая в России возрастная периодизация предполагает выделение младенческого (до 1 года) и раннего (1–3 года) детского возраста в отличие от Римских критериев, где предлагается выделять возрастной диапазон от рождения до 4 лет, который объединяет три периода детства согласно отечественной возрастной периодизации. Для детей первого года жизни характерны такие функциональные расстройства, как младенческие срыгивания, колика, дисхезия, которые не встречаются у детей старше года. Такая форма ФРОП, как билиарная дисфункция, вообще не включена в педиатрические разделы Римских критериев 2016 г., хотя в многолетних традициях отечественной педиатрии принято выделять функциональные расстройства билиарного тракта, протекающие с абдоминальной болью. Кроме того, в возрастную группу от 1 до 3 лет включена такая форма ФРОП, как функциональная абдоминальная боль (ФАБ), т. к. нельзя отрицать наличие более функциональной природы в этой возрастной группе, хотя в Римских критериях эта форма ФРОП у детей до 4 лет не предусмотрена. Еще одной веской причиной создания российской версии рекомендаций являются различия в возможностях инструментальной и лабораторной диагностики [4, 5], а также национальные особенности регистрации, показания и противопоказания к применению лекарственных средств в детском

возрасте. Ряд рекомендуемых Римскими критериями препаратов не зарегистрирован для применения в России, другие лекарственные средства имеют возрастные ограничения к применению.

Особенности классификации функциональных расстройств в соответствии с Римскими критериями и Российскими клиническими рекомендациями представлены в табл. 1.

ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Особое место среди ФРОП занимают функциональные заболевания с болевым синдромом: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия и центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром. В патогенезе данных состояний ведущее значение отводится нарушению регуляции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и энтеральной нервной системы (ЭНС) [3]. Нервный контроль физиологических функций ЖКТ осуществляется через обширную сеть нейронов ЭНС, которые, в свою очередь, взаимодействуют с вегетативными нервными и соматическими нервными волокнами, объединяющими ЭНС с вегетативной нервной системой (ВНС) и ЦНС в регулирующий контур [6]. Наряду с нервной системой, в регуляции моторики ЖКТ принимает участие эндокринная система, иммунная система, связанная с кишечником, и кишечная микробиота [7]. Взаимодействие «кишечник – нервная система (НС)» является двунаправленным, т. к. кишечник также отправляет информацию через различные сигнальные пути. Принимая во внимание роль кишечной микробиоты в регуляции работы как кишечника, так и НС, ось «кишечник – ЦНС» дополнена кишечной микробиотой и рассматривается в настоящее время как ось «микробиота – кишечник – ЦНС». Кишечная микробиота влияет на функционирование ЦНС через нейронные, эндокринные и иммунные сигнальные каналы. В то же время ЦНС может влиять на микробиоту кишечника непосредственно через экспрессию гена вирулентности, индуцированную медиатором стресса, и косвенно – через ВНС-опосредованный контроль моторной функции кишечника [8]. Кроме того, ЭНС может непосредственно модулировать микробный состав за счет изменений секреции, подвижности, проницаемости кишечника и иммунологической защиты.

Афферентная ветвь блуждающего нерва является основным нервным каналом, через который информация из пищеварительной системы поступает в ядро солитарного тракта далее в ретикулярную формацию и структуры, регулирующие эмоции в мозге млекопитающих [9]. Блуждающий нерв может воспринимать микробные сигналы в виде бактериальных метаболитов или подвергаться влиянию через опосредованную микробиотой модуляцию энтероэндокринных (ЕЕС) и энтерохромаффинных (ЕСС) клеток в эпителии кишечника [10]. Кишечные бактерии продуцируют метаболиты – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (бутират, пропионат, ацетат

● **Таблица 1.** Классификация функциональных расстройств в соответствии с Римскими критериями и Российскими клиническими рекомендациями

● **Table 1.** Functional GI disorders classification according to the Rome IV criteria and Russian clinical guidelines

Римские критерии IV	Российские рекомендации
<i>Г. ФРОП у детей раннего возраста (от 0 до 3 лет)</i>	<i>А. ФРОП у младенцев (до 1 года)</i>
Младенческие срыгивания	Младенческие срыгивания
Синдром руминации	Младенческие колики
Синдром циклических рвот	Младенческая диспепсия
	Функциональные запоры
Младенческие колики	<i>Б. ФРОП у детей раннего возраста (1 – 3 года)</i>
Функциональная диарея	Синдром циклических рвот
Младенческая диспепсия	Функциональные абдоминальные боли
Функциональные запоры	Функциональные запоры
<i>Н. ФРОП у детей и подростков (от 3 до 17 лет)</i>	<i>В. ФРОП у детей и подростков (от 3 до 17 лет)</i>
Функциональные расстройства с тошнотой и рвотой	Функциональные расстройства с тошнотой и рвотой
<ul style="list-style-type: none"> Синдром циклической рвоты Функциональная тошнота и функциональная рвота – функциональная тошнота – функциональная рвота 	<ul style="list-style-type: none"> Синдром циклической рвоты Функциональная тошнота и функциональная рвота – функциональная тошнота – функциональная рвота
Функциональные расстройства с абдоминальной болью	Функциональные расстройства с абдоминальной болью
<ul style="list-style-type: none"> Функциональная диспепсия Синдром раздраженного кишечника Абдоминальная мигрень Функциональная абдоминальная боль 	<ul style="list-style-type: none"> Функциональная диспепсия Синдром раздраженного кишечника Функциональная абдоминальная боль Билиарная дисфункция
Функциональные расстройства дефекации	Функциональные расстройства дефекации
<ul style="list-style-type: none"> Функциональные запоры Неретенционное недержание кала 	<ul style="list-style-type: none"> Функциональные запоры

и валерат), которые регулируют физиологические функции кишечника, в том числе моторику, секрецию и выраженность воспалительной реакции через родственные им рецепторы свободных жирных кислот (FFAR) [11], рецепторы серотонина (5-НТ₃, 5-НТ₄) и другие пептидные рецепторы кишечника [10, 12]. Основным регулятором передачи сигналов в оси «микробиота – кишечник – мозг» является серотонин (5-НТ) [13].

КЦЖК, продуцируемые кишечными бактериями, непосредственно стимулируют триптофангидроксилазу-1 (ТНН1), что приводит к секреции 5-НТ из энтерохромаффинных клеток (ЕСС) кишечника. 5-НТ, высвобождаемый через базальную мембрану ЕСС-клеток, взаимодействует с рецепторами нейронов ЭНС, модулируя подвижность, развитие и дифференцировку нейронов.

Продуцируемые кишечными бактериями КЦЖК могут напрямую стимулировать рецепторы свободных жирных кислот на нескольких типах клеток, включая эпителиальные клетки, ЕСС, иммунные клетки и нервные клетки, блуждающий нерв и первичные афферентные нейроны. Эта передача сигналов может также модулировать нисходящую регуляцию моторики, секреции и передачи сигналов кишечника и мозга [13]. Открытие оси «кишечник – мозг – микробиом» обозначило в качестве мишени терапии в лечении ФРОП коррекцию микробиоты [14, 15].

Наряду с перечисленными выше механизмами, передача сигналов осуществляется также с помощью опиоидных рецепторов [16], которые принадлежат к суперсемейству семиспиральных трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [17]. Они экспрессируются по всей нервной системе и периферическим тканям и играют решающую роль в антиноцицепции и обезболивании. Существует три основных подтипа опиоидных рецепторов: мю- (μ), дельта- (δ) и каппа- (κ) опиоидные рецепторы (также называемые MOR, DOR и KOR соответственно), среди которых MOR играет преобладающую роль в анальгезии [18, 19]. Опиоидные рецепторы активируются как эндогенными опиоидными пептидами (динорфин и энкефалин), так и экзогенными синтетическими препаратами – опиоидными и агонистами всех трех типов периферических опиоидных рецепторов [20, 21]. После активации рецепторов инициируются множественные внутриклеточные эффекты, включая ингибирование аденилатциклазы и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), подавление Ca^{2+} -каналов, стимуляцию K-каналов и активацию фосфолипазы C (PLC) и протеинкиназы C (PKC), которые вместе ингибируют высвобождение пресинаптических нейротрансмиттеров, индуцируют постсинаптическую гиперполяризацию и снижают возбудимость нейронов [18, 22].

ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Полным агонистом всех трех типов периферических опиоидных рецепторов является Тримебутин – 2-(диметиламино)-2-фенил-бутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты, синтезированный в 1969 г. [23]. Стимуляция κ -рецепторов приводит к снижению сократительной активности желудочно-кишечного тракта, а стимуляция μ - и δ -рецепторов вызывает повышение моторной активности.

Тримебутин оказывает селективное прямое действие на гладкомышечные клетки через рецепторы миоцитов и ганглиев ЭНС [24, 25]. Кроме того, он оказывает влияние на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, способствуя высвобождению гастроинтестинальных гормонов – мотилина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), гастрина и глюкагона, обладающих прокинети́ческим потенциалом [24, 26, 27].

Тримебутин является универсальным регулятором моторики разных отделов ЖКТ, эффективным при

гиперкинетических и гипокинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника, при снижении эвакуаторной функции желудка, нарушении сократительной функции желчного пузыря у больных с функциональными расстройствами как гипомоторного, так и гипермоторного типа [28–31]. Кроме коррекции моторной функции, тримебутин оказывает непосредственный спазмолитический и анальгезирующий эффекты, обусловленные воздействием на Na^{+} -каналы [32]. Имеются сообщения, что местное обезболивающее действие тримебутина в 17 раз превышает действие лидокаина [33]. Также он воздействует на антиноцицептивную систему организма, повышая порог восприятия болевой чувствительности, модифицируя выраженность болевой реакции и снижая чувствительность рецепторов к медиаторам воспаления [23].

Поскольку нарушения моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность в настоящее время считаются доказанными патогенетическими факторами ФГИР [34], то применение тримебутина при функциональных заболеваниях ЖКТ обосновано как в терапевтической, так и в педиатрической практике. Назначение тримебутина рекомендовано целым рядом согласительных документов: Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА), Союзом педиатров России и Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов [5, 35–37]. Доказана эффективность препарата при лечении синдрома раздраженного кишечника [38–41], функциональной диспепсии [42, 43], функциональных запоров [44, 45], билиарных дисфункций [29, 46] и сочетанных функциональных заболеваний (т. н. «синдрома перекреста») [30, 47, 48].

Авторы различных публикаций относили тримебутин к различным фармакологическим группам в зависимости от механизма влияния на ЖКТ в проводимых исследованиях: к прокинети́кам – при изучении его влияния при гипокинетических расстройствах ЖКТ [43–45, 49], к группе спазмолитиков – при изучении действия тримебутина на гиперкинетические расстройства моторики и выраженность абдоминальной боли [39]. По фармакологическому указателю тримебутин относится к группам «Спазмолитики миотропные» и «Стимуляторы моторики ЖКТ, в т. ч. рвотные средства». Сравнительные исследования клинической эффективности тримебутина и других спазмолитиков – пинаверия бромид [50], мебеверина [51, 52] и феноверина [53] показали сходные результаты. Между тем по механизму действия, селективности, возрастным ограничениям тримебутин имеет существенные преимущества перед другими спазмолитиками (табл. 2). Благодаря своему механизму действия тримебутин не маскирует «острый живот», и его назначение при абдоминальной боли безопасно. Кроме того, тримебутин можно назначать у детей с 3 лет.

Согласно многочисленным обзорам [48, 60–62], применение тримебутина у детей с СРК и абдоминальной болью высокоэффективно (имеет уровень доказательности В) и безопасно. В исследовании [53] был показан достоверный положительный эффект применения тримебутина у детей с функциональными нарушениями

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика спазмолитиков

● **Table 2.** Comparative analysis of antispasmodics

Характеристики	Дротаверин [54]	Тримебутин [55, 56]	Мебеверин [57]	Гимекромон [58]	Гиосцина бутилбромид [59]
Действие	Спазмолитическое	Прокинетическое Спазмолитическое Нормализация висцеральной чувствительности	Спазмолитическое	Спазмолитическое и желчегонное	Спазмолитическое
Селективность	Не селективен, действует также на мочевыводящие пути, матку и сосуды	Селективен в отношении ЖКТ	Селективен в отношении ЖКТ	Селективен в отношении желчевыводящих путей	Не селективен, действует также на мочевыводящие пути
Включен в Римские критерии IV, раздел, посвященный ФЗ ЖП	Нет	Да	Нет	Нет	Да
С какого возраста разрешен	С 6 лет	С 3 лет	С 18 лет	С 7 лет	С 6 лет

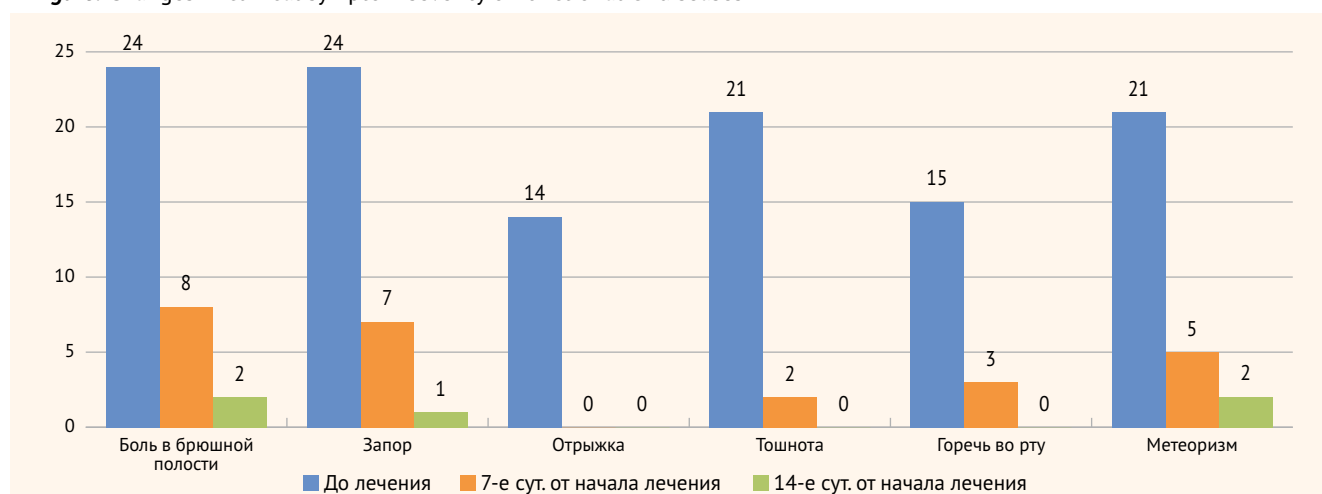
моторики желудочно-кишечного тракта. В турецком исследовании [56] у 345 детей (4–18 лет) с СРК терапия тримебутином была эффективна у 94,9% пациентов группы тримебутина по сравнению с 20,5% пациентов группы сравнения, в которой использовались немедикаментозные методы ($p < 0,0001$). В российском сравнительном исследовании оценки эффективности терапии пробиотиками или препаратами, координирующими моторику кишечника, у детей с СРК наиболее выраженный эффект от купирования болей в животе был достигнут в группе комбинированной терапии (тримебутин + пробиотик) [63]. В другом российском исследовании у детей с СРК с запорами и нарушениями кишечного микробиоценоза применение тримебутина и пребиотика инулина с масляной кислотой эффективно способствовало улучшению состояния пациентов, нормализации состава кишечной микрофлоры и спектра короткоцепочечных жирных кислот [64–67]. Эффективность и безопасность тримебутина в педиатрической практике при лечении СРК и других функциональных нарушений ЖКТ, сопровождающихся болевым синдромом, отмечена и в других отечественных исследованиях [68, 69] (*рис.*).

Применение тримебутина у детей с atopическим дерматитом в составе комплексной терапии функциональных нарушений моторики органов пищеварения повышает общую эффективность лечения atopического дерматита [66]. Обосновано применение тримебутина для лечения пациентов детского и подросткового возраста с ГЭРБ [70], функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди [68], хроническим панкреатитом [71].

На российском рынке молекула тримебутина представлена препаратом Необутин®, разрешенным к применению у детей с 3-х лет. С 2023 г. в арсенале врачей появилась новая форма выпуска препарата Необутин® в виде гранул для приготовления суспензии в порционных пакетиках. Преимущество новой формы выпуска – стандартизированная дозировка препарата: 1 пакетик (25 мг) = 1 доза для ребенка 3–5 лет. Согласно инструкции, гранулы для приготовления суспензии разводятся непосредственно перед приемом в 100 мл воды. Напиток имеет приятный апельсиновый вкус, который нравится детям, что облегчает прием препарата. Важно, что форма выпуска в виде порционных пакетиков исключает возможность микробной контаминации препарата в процессе использования.

● **Рисунок.** Динамика выраженности клинических проявлений функциональных заболеваний ЖКТ

● **Figure.** Changes in clinical symptom severity of functional GI diseases



Примечание: n = 24 от 6 до 18 лет. Прием тримебутина 3 раза в день на протяжении 14 дней.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что Необутин® доступен в педиатрической практике в трех дозировках и двух лекарственных формах: таблетки 100 мг, таблетки 200 мг, гранулы для приготовления суспензии 25 мг. Это позволяет подобрать оптимальный вариант для детей разного возраста: детям 3–5 лет – по 25 мг (1/4 таблетки) или 1 пакетик гранул для приготовления суспензии) 3 р/д; детям 5–12 лет – по 50 мг (1/2 таблетки или 2 пакетика гранул для приготовления суспензии) 3 р/д; детям старше 12 лет и взрослым – по 100/200 мг 3 р/д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в заключение еще раз необходимо подчеркнуть, что тримебутин, благодаря своим фармакологическим эффектам, является универсальным регулятором

моторики разных отделов ЖКТ. Как показали многочисленные отечественные и зарубежные исследования, тримебутин эффективен при гиперкинетических и гипокинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника, снижении эвакуаторной функции желудка, нарушении сократительной функции желчного пузыря у больных с функциональными расстройствами как гипомоторного, так и гипермоторного типа, оказывает анальгезирующее действие, обусловленное воздействием на Na⁺-каналы, повышая порог восприятия болевой чувствительности, модифицируя выраженность болевой реакции и снижая чувствительность рецепторов к медиаторам воспаления.



Поступила / Received 25.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2023

Принята в печать / Accepted 18.06.2023

Список литературы / References

1. Бельмер С.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Налётов А.В., Нижевич А.А. и др. Синдром раздраженного кишечника у детей: эволюция клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(1):98–107. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107>.
Belmer S.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Nalyotov A.V., Nizhevich A.A. et al. Irritable bowel syndrome in children: evolution of manifestations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(1):98–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107>.
2. Drossman D.A., Thompson W.G., Talley N.J., Funch-Jensen P., Janssens J., Whitehead W.E. Identification of subgroups of functional bowel disorders. *Gastroenterol Int*. 1990;3(4):159–172. Available at: <https://theromefoundation.org/wp-content/uploads/1196.pdf>.
3. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
4. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П. и др. Проект клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2019;(6):27–48. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>.
Belmer S.V., Volynets G.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P. et al. Draft clinical guidelines of the Russian Society of Paediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in children. *Pediatric Nutrition*. 2019;(6):27–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>.
5. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;(S1):1–64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uywhql>.
Belmer S.V., Volynets G.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P. et al. Functional gastrointestinal disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;(S1):1–64. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uywhql>.
6. Margolis K.G., Gershon M.D., Bogunovic M. Cellular Organization of Neuroimmune Interactions in the Gastrointestinal Tract. *Trends Immunol*. 2016;37(7):487–501. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.05.003>.
7. Browning K.N., Travagli R.A. Central control of gastrointestinal motility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(1):11–16. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000449>.
8. Osadchiy V., Martin C.R., Mayer E.A. Gut Microbiome and Modulation of CNS Function. *Compr Physiol*. 2019;10(1):57–72. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180031>.
9. Han W., Tellez L.A., Perkins M.H., Perez I.O., Qu T., Ferreira J. et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*. 2018;175(3):665–678.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>.
10. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018;12:49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>.
11. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
12. Bhattarai Y., Williams B.B., Battaglini E.J., Whitaker W.R., Till L., Grover M. et al. Gut Microbiota-Produced Tryptamine Activates an Epithelial G-Protein-Coupled Receptor to Increase Colonic Secretion. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):775–785.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.004>.
13. Margolis K.G., Cryan J.F., Mayer E.A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486–1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>.
14. Dale H.F., Rasmussen S.H., Asiller Ö.Ö., Lied G.A. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(9):2048. <https://doi.org/10.3390/nu11092048>.
15. Levy E.I., De Geyter C., Ouald Chaib A., Aman B.A., Hegar B., Vandenplas Y. How to manage irritable bowel syndrome in children. *Acta Paediatr*. 2022;111(1):24–34. <https://doi.org/10.1111/apa.16107>.
16. Zhang P., Yang M., Chen C., Liu L., Wei X., Zeng S. Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility. *Front Immunol*. 2020;11:1455. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01455>.
17. Katritch V., Cherezov V., Stevens R.C. Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:531–556. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032112-135923>.
18. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med*. 2016;67:433–451. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093100>.
19. Shang Y., Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt B):206–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.012>.
20. Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:953–990. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940>.
21. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский совет*. 2016;(19):82–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-82-86>.
Trukhan D.I., Grishechkina I.A., Bykhovtsev N.A. Trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Meditinskiy Sovet*. 2016;(19):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-82-86>.
22. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1363–1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>.
23. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861–864. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0600-7>.
24. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. М.: Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов; 2021. 64 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46699178>.
Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. *Functional gastrointestinal disorders in children: guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. Moscow: Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; 2021. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46699178>.
25. Булаков С.А., Белоусова Е.Л. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2011;(2):26–31. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8035>.

- Belousova E.A., Bulgakov S.A. Medicinal Agents – Opiate Receptors Ligands And Their Use In Gastroenterology. *Farmateka*. 2011;(2):26–31. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8035>.
26. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Звягин А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации общества детских гастроэнтерологов). *Вопросы детской диетологии*. 2014;(4):4–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22857092>.
 - Khavkin A.I., Fayzullina R.A., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Zvyagin A.A. et al. Diagnosis and tactics of treatment of children with functional constipation (Recommendations of the society of paediatric gastroenterologists). *Pediatric Nutrition*. 2014;(4):4–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22857092>.
 27. Минущин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Балькина В.В., Кручинина М.А. Тримебутин при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*. 2011;(8):46–51. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/91b/91b986c72f662fd4ae4f60b3c5abf226.pdf>.
 - Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ardatskaya M.D., Balykina V.V., Kruchina M.A. Trimebutine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*. 2011;(8):46–51. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/91b/91b986c72f662fd4ae4f60b3c5abf226.pdf>.
 28. Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011;(1):19–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16388080>.
 - Bulgakov S.A. Opioid receptor agonists in the treatment of gastrointestinal diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;(1):19–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16388080>.
 29. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;(5):12–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12925234>.
 - Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Therapeutic potential of trimebutine in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;(5):12–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12925234>.
 30. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Boura P., Venizelos J., Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11941952>.
 31. Яковенко Э.П., Агафонов А.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач*. 2014;(2):56. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
 - Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V. Trimebutine: opioid receptor agonist in the treatment of functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):56. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899>.
 32. Roman F.J., Lanet S., Hamon J., Brunelle G., Maurin A., Champeroux P. et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391–1397. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10336531>.
 33. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. История и современная реальность. *Вопросы детской диетологии*. 2022;(3):60–66. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-3-60-66>.
 - Gurova M.M., Novikova V.P., Khavkin A.I. Functional gastrointestinal disorders. History and current reality. *Pediatric Nutrition*. 2022;(3):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-3-60-66>.
 34. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: Практическая медицина; 2016. 168 с. Режим доступа: <https://gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-filimonov-2016.pdf>.
 - Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of the core gastrointestinal symptoms and syndromes*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. 168 p. (In Russ.) Available at: <https://gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-filimonov-2016.pdf>.
 35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;(1):50–61. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9385?ysclid=liya0ojgc7f60716318>.
 - Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9385?ysclid=liya0ojgc7f60716318>.
 36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;(3):63–80. Режим доступа: http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2018/07/diskinezija_zhvp.pdf.
 - Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;(3):63–80. (In Russ.) Available at: http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2018/07/diskinezija_zhvp.pdf.
 37. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Подкаменев А.В., Вишнёва Е.А., Кайтукова Е.В., Комарова Е.В. и др. *Желчнокаменная болезнь у детей: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%96%D0%9A%D0%91%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0.1.06.2021.pdf>.
 - Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Podkamenev A.V., Vishnyova E.A., Kaytukova E.V., Komarova E.V. et al. *Gallstone disease in children: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%96%D0%9A%D0%91%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0.1.06.2021.pdf>.
 38. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(5):499–510. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1994.tb00322.x>.
 39. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355–361. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x>.
 40. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3>.
 41. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(2):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.04.002>.
 42. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N., Yan R., Li H.J., Lin Y.H., Zeng Z.Y. A randomized and case-control clinical study on trimebutine malate in treating functional dyspepsia colixisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007;46(11):899–902. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261269>.
 43. Hiya M., Yoshihara M., Matsuo K., Kusunoki H., Kamada T., Ito M. et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(3):304–310. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x>.
 44. Schang J.C., Devroede G., Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(4):330–336. <https://doi.org/10.1007/BF02053934>.
 45. Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения. *Фарматека*. 2010;(15):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15489144>.
 - Belousova E.A. Idiopathic slow-transit constipation: mechanisms of development and treatment potentials. *Farmateka*. 2010;(15):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15489144>.
 46. Barthet M., Bouvier M., Pecout C., Berdard S., Viviani X., Mambrini P. et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(7):647–652. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00346.x>.
 47. Новикова В.П., Хавкин А.И. Функциональный метеоризм у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2021;(6):44–54. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2021/tom-19-nomer-6/43106?ysclid=liyavzi1a100581455>.
 - Novikova V.P., Khavkin A.I. Functional abdominal bloating in children. *Pediatric Nutrition*. 2021;(6):44–54. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2021/tom-19-nomer-6/43106?ysclid=liyavzi1a100581455>.
 48. Huertas-Ceballos A., Logan S., Bennett C., Macarthur C. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003017.pub2>.
 49. Moshal M.G., Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res*. 1979;7(3):231–234. <https://doi.org/10.1177/030006057900700311>.
 50. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines.

- Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26985535>.
51. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin.* 1980;6(6):437–443. <https://doi.org/10.1185/03007998009109464>.
 52. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., Ishaque S.M. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J.* 2014;23(1):105–113. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24584382>.
 53. Kang S.H., Jeon Y.T., Koo J.S., Koo Y.S., Kim K.O., Kim Y.S. et al. Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study. *Korean J Gastroenterol.* 2013;62(5):278–287. <https://doi.org/10.4166/kjg.2013.62.5.278>.
 54. Хавкин А.И. *Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста*. М.: 2000. 71 с.
 55. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Волинец Г.В., Жихарева Н.С. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей. Принципы рациональной терапии. *Справочник педиатра.* 2006;(2):17–32. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1919?ysclid=liyb9h3f6f180629728>.
 56. Karabulut G.S., Beşer O.F., Erginöz E., Kutlu T., Cokuğraş F.Ç., Erkan T. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):90–93. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.90>.
 57. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Звягин А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов). *Вопросы практической педиатрии.* 2014;(5):62–76. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7981>.
 58. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Функциональная абдоминальная боль у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2021;(2):62–75. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/94e/94e07fc9d76b5f7d8c64c6da27f75ac2.pdf?ysclid=liybkr653l177835864>.
 59. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Functional abdominal pain in children. *Pediatric Nutrition.* 2021;(2):62–75. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/94e/94e07fc9d76b5f7d8c64c6da27f75ac2.pdf?ysclid=liybkr653l177835864>.
 60. Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;(6):133–144. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144>.
 61. Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. et al. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;(6):133–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144>.
 62. Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;(5):100–111. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111>.
 63. Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;(5):100–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111>.
 64. Капустин А.В., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. *Функциональные заболевания органов пищеварения у детей*. Алматы: Коммерческий отдел газеты «Казахстанская правда»; 1994. 191 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38508332>.
 65. Капустин А.В., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. *Functional gastrointestinal diseases in children*. Almaty: Commercial Department of The Kazakhstanskaya Pravda; 1994. 191 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38508332>.
 66. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. *Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (международные и отечественные рекомендации)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 224 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/13331>.
 67. Belmer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. *Functional gastrointestinal disorders in children. Principles of diagnosis and treatment (international and national guidelines)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 224 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/13331>.
 68. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Pediamp.* 2013;(3):29–35. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-aspekty-mehanizmov-razvitiya-i-lecheniya-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika>.
 69. Типикина М.Ю., Корниенко Е.А. New aspects of the mechanisms of development and treatment of irritable bowel syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2013;(3):29–35. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-aspekty-mehanizmov-razvitiya-i-lecheniya-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika>.
 70. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. *Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 160 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30563294>.
 71. Belmer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. *Functional gastrointestinal disorders in children. Principles of diagnosis and treatment (in view of the Rome IV criteria)*. Moscow: GEOTAR-Media 2018. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30563294>.
 72. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Волинец Г.В. и др. *Болезни кишечника у детей*. М.: Медпрактика-М; 2018. Том 1, 436 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35100506>.
 73. Belmer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I., Alkhasov A.B., Bekhtereva M.K., Volynets G.V. et al. *Bowel diseases in children*. Moscow: Medpraktika-M; 2018. Vol. 1, 436 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35100506>.
 74. Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Коррекция функциональных нарушений моторики органов пищеварения при atopическом дерматите у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2015;(4):5–10. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8904>.
 75. Kороткий N.G., Narinskaya N.M., Belmer S.V., Ardatskaya M.D. Management of functional disorders of gastrointestinal motility in atopie dermatitis in children. *Pediatric Nutrition.* 2015;(4):5–10. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8904>.
 76. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Приворотский В.Ф., Хавкин А.И. (ред.). *Болезни пищевода у детей*. 2-е изд., пер. и доп. М.: Медпрактика-М; 2020. 328 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42731852>.
 77. Belmer S.V., Razumovskiy A.Yu., Privorotskiy V.F., Khavkin A.I. (eds.). *Diseases of the esophagus in children*. 2nd ed. Moscow: Medpraktika-M; 2020. 328 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42731852>.
 78. Шадрин О.Г., Платонова Е.М., Гарынычева Т.А. Новые возможности лечения сочетанных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей. *Здоровье ребенка.* 2012;(5):21–25. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18039444>.
 79. Shadrin O.G., Platonova Ye.M., Garynycheva T.A. New opportunities for treatment of combined functional gastrointestinal disorders in children. *Child's Health.* 2012;(5):21–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18039444>.
 80. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., Лялюкова Е.А., Мокшина М.В. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдром перекреста. Клинические рекомендации Российского научно-медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(8):5–117. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
 81. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A., Korochanskaya N.V., Lyalyukova E.A., Mokshina M.V. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(8):5–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
 82. Акопян А.Н., Бельмер С.В., Выхристюк О.Ф., Ардатская М.Д., Щиголева Н.Е., Калинцева В.А. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. *Доктор.Ру.* 2014;(11):45–49. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7505>.
 83. Akopyan A.N., Belmer S.V., Vykhristyuk O.F., Ardatskaya M.D., Tshigoleva N.E., Kalintseva V.A. Gastroesophageal reflux and gastrointestinal-motility disorders. *Doktor.Ru.* 2014;(11):45–49. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7505>.
 84. Лембрик И.С. Эффективность тримебутина малеата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2014;(4):120–123. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1076>.
 85. Lembrik I.S. Effectiveness of trimebutine maleate for comprehensive treatment of chronic pancreatitis in children. *Pediatric Pharmacology.* 2014;(4):120–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1076>.

Информация об авторах:

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, главный научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; khavkin@nikid.ru

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор кафедры педиатрии с курсом детской хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; itely@mail.ru

Information about the authors:

Anatoly I. Khavkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Chief Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; khavkin@nikid.ru

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Margarita M. Gurova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Professor, Department of Pediatrics with the Course of Children's Surgical Diseases, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; itely@mail.ru

Использование эзофагопротектора в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Н.Л. Пахомовская, <https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>, chexonte76@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь характеризуется высокой распространенностью среди детей и подростков, а также большим разнообразием клинических проявлений, которые значительно снижают качество жизни пациентов. К типичным симптомам относятся изжога, отрыжка и регургитация (срыгивания). Внепищеводные симптомы в основном представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс органов дыхания и лор-органов, органов ротовой полости. Кроме того, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является основным фактором риска развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. К основным факторам, предрасполагающим к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, относятся ожирение, переедание, пороки развития пищевода, хирургические вмешательства в области кардиоэзофагеального перехода, незрелость вегетативной нервной системы, патология со стороны нервной системы, прием некоторых лекарственных препаратов, а у подростков такие вредные привычки, как употребление алкоголя или курение. Антисекреторная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы является основой лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Однако у ряда больных на фоне использования ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке не удается достичь клинической и эндоскопической ремиссии заболевания. Причинами рефрактерности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни к адекватной терапии чаще всего являются нарушение барьерной функции и повышение проницаемости слизистой оболочки пищевода. Использование эзофагогастропротекторов способствует оптимизации терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и позволяет достичь ремиссии заболевания у большего числа пациентов. Приведены клинические случаи диагностики и лечения пациентов 12 и 16 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Использование эзофагопротектора способствовало быстрому купированию как пищеводных, так и внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Также на фоне его применения достигнуто полное заживление эрозий слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, подростки, лечение, рефрактерность, эзофагопротекция

Для цитирования: Пахомовская Н.Л. Использование эзофагопротектора в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(12):120–127. <https://doi.org/10.21518/ms2023-229>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Esophagoprotective agent in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children

Nadezhda L. Pakhomovskaia, <https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>, chexonte76@mail.ru

National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) prevalence in children and adolescents is estimated as high. GERD has a wide variety of clinical signs that significantly reduce the patients' quality of life. Typical symptoms include heartburn, belching, and regurgitation (regurgitation). Extraesophageal symptoms are mainly represented by complaints indicating the involvement of the respiratory, ENT organs, and oral cavity organs in the process. In addition, gastroesophageal reflux disease is a major risk factor for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. The main factors predisposing to the development of gastroesophageal reflux disease in children are obesity, overeating, congenital anomalies of the esophagus, surgical interventions at the cardioesophageal junction, immature autonomic nervous system, nervous system diseases, administration of certain drugs, as well as vices such as smoking and alcohol drinking in adolescence. The mainstay of treatment of gastroesophageal reflux disease is antisecretory therapy with proton pump inhibitors. However, some patients using proton pump inhibitors at a standard dosage fail to achieve the clinical and endoscopic remission of the disease. The causes of the gastroesophageal reflux disease refractoriness to the adequate therapy most often include impaired barrier function and increased esophageal mucosal permeability. The use of esophagoprotective agents contributes to the optimization of therapy of gastroesophageal reflux disease and aims at achieving the disease remission in a larger number of patients. Clinical case reports of diagnosis and treatment of patients aged 12 and 16 years with gastroesophageal reflux disease are presented. The use of the esophagoprotective agent provided rapid relief of both esophageal and extraesophageal symptoms of the gastroesophageal reflux disease. In addition, complete healing of erosive esophagitis was achieved during its therapy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, children, adolescents, treatment, refractoriness, esophagoprotection

For citation: Pakhomovskaia N.L. Esophagoprotective agent in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-229>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее распространенных патологий верхних отделов пищеварительного тракта. При этом истинную распространенность ГЭРБ оценить достаточно сложно, поскольку лишь около четверти больных обращаются за медицинской помощью. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность заболевания варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет тенденцию к росту во всех регионах мира [1, 2]. Согласно данным эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта, эрозивный рефлюкс-эзофагит выявляется примерно у 30% пациентов с ГЭРБ, частота неэрозивной рефлюксной болезни составляет до 70% случаев [3]. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2020 г. и обобщившему результаты 102 исследований, распространенность ГЭРБ в мире составляет 13,98% [4]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% [5].

Поводом обращения к врачу при ГЭРБ являются клинические жалобы, которые пациент оценивает субъективно, что затрудняет оценку распространенности ГЭРБ у детей, особенно младшего возраста. Распространенность симптомов ГЭРБ у подростков в возрасте от 12 до 18 лет варьируется от 10,9 до 32,9% [6].

В патогенезе ГЭРБ ведущую роль играет нарушение моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, приводящее к спонтанным и регулярно повторяющимся забросам желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод, что является причиной появления клинических жалоб и/или повреждения слизистой оболочки пищевода. ГЭРБ – заболевание, которое имеет хроническое рецидивирующее течение.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЭРБ

Клиническими проявлениями ГЭРБ могут быть как пищеводные, так и внепищеводные симптомы. К типичным симптомам относятся изжога, отрыжка и регургитация (срыгивания). Внепищеводные симптомы в основном представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс органов дыхания и лор-органов, органов ротовой полости. ГЭРБ считается мультидисциплинарной проблемой, т. к. ассоциированные с этим заболеванием внепищеводные симптомы встречаются в практике широкого круга врачей разных специальностей: пульмонологов, аллергологов, лоров, стоматологов. У детей наблюдается широкий спектр неспецифических симптомов, которые могут варьироваться в зависимости от возраста и интерпретироваться как симптомы ГЭРБ, однако нарушение эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны

не всегда является их причиной [7]. Симптомы ГЭРБ неспецифичны и могут иметь место и при других заболеваниях, поэтому доказать причинную роль ГЭР в патогенезе болезни часто бывает затруднительно. Так, от 25 до 41% случаев хронического кашля у подростков ассоциировано с забросом рефлюксата в пищевод, но это не означает, что рефлюкс является причиной кашля. Гастроэзофагеальный рефлюкс является причиной кашля лишь у 8–14% подростков [8].

В педиатрической практике клинические проявления ГЭРБ варьируются в зависимости от возраста. Для детей старшей возрастной группы (дети старше 8 лет и подростки) симптоматика ГЭРБ схожа с жалобами, которые предъявляют взрослые пациенты. Для них характерны такие проявления диспепсии, как изжога, регургитация, отрыжка воздухом, кислый или горький вкус во рту. Определенные трудности имеются в диагностике ГЭРБ у детей до 1 года, поскольку заболевание может проявляться неспецифическими симптомами, характерными для других патологических состояний. Симптомы, которые ассоциируются с ГЭРБ, такие как срыгивания, рвотные позывы, беспокойство и плач во время кормления, отказ от еды, недостаточная прибавка массы тела, могут быть проявлениями аллергии к белкам коровьего молока.

Факторы, способствующие развитию ГЭРБ

Тревожные симптомы, т. н. красные флаги, такие как потеря массы тела, судороги, приступы апноэ, одышка, рецидивирующие обильные рвоты, желудочно-кишечное кровотечение, увеличение живота в объеме, требуют дополнительных методов обследования для исключения сопутствующей патологии. К факторам, предрасполагающим к развитию ГЭРБ у детей, относятся ожирение, передаточность, пороки развития пищевода, хирургические вмешательства в области кардиоэзофагеального перехода, незрелость вегетативной нервной системы, патология со стороны нервной системы, прием некоторых лекарственных препаратов, а у подростков – такие вредные привычки, как алкоголь или курение [9]. Ожирение – один из основных общепризнанных глобальных факторов риска ГЭРБ. Избыточный вес способствует повышению внутрибрюшного давления, что может приводить к образованию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), и является одним из факторов, способствующих развитию ГЭРБ [10]. При развитии ГПОД происходит проксимальное смещение нижнего пищеводного сфинктера (НПС), что приводит к нарушению его функции – уменьшению давления и учащению спонтанных расслаблений, предрасполагая к развитию ГЭРБ [11].

Важными факторами риска развития ГЭРБ, особенно у подростков, являются еда и характер питания. В исследовании M. Jarosz et al. показано, что достоверными

факторами риска развития ГЭРБ является прием пищи 1–2 раза в день и переизбыток в вечернее время [12]. Также было отмечено, что прием жирной пищи приводит к угнетению эвакуаторной функции желудка и снижению давления НПС, провоцируя развитие гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). В настоящее время все больше появляется сообщений о роли генетических факторов в развитии ГЭРБ. В двух крупных исследованиях среди близнецов было выявлено, что наследственность лежит в основе 30–45% случаев развития ГЭРБ [13].

ДИАГНОСТИРОВАНИЕ

ГЭРБ – клинический диагноз, который может быть выставлен на основании типичных жалоб. В случаях, когда диагноз неоднозначен или есть подозрения на осложнения ГЭРБ, могут потребоваться дополнительные инструментальные методы обследования: ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), рентгенологическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта с барием, суточная рН-метрия, рН-импедансометрия, манометрия пищевода.

Такие методы, как ультразвуковое исследование желудка и пищевода и рентгенография верхних отделов пищеварительного тракта с барием, не рекомендованы для диагностики ГЭРБ у младенцев и детей, т. к. не стандартизированы, ограничены во времени, обладают низкой чувствительностью [8]. Данные исследования не позволяют подтвердить взаимосвязь выявленного ГЭР с симптомами ГЭРБ, но с их помощью можно исключить анатомические образования и пороки верхних отделов пищеварительного тракта (ахалазия, пилоростеноз, гастропарез, хиатальные грыжи, дивертикулы и др.).

ЭГДС – единственный метод, который позволяет оценить состояние слизистой оболочки пищевода, выявить эрозивно-язвенные поражения пищевода или осложнения ГЭРБ (стриктуры пищевода, пищевод Барретта). Биопсия слизистой оболочки пищевода позволяет диагностировать пищевод Барретта и исключить эзофагит нерефлюксной природы (эозинофильный эзофагит, инфекционные поражения пищевода, поражения пищевода при болезни Крона и др.). Согласно последним международным рекомендациям экспертов нет убедительных доказательств целесообразности рутинного использования ЭГДС для диагностики ГЭРБ у детей и подростков, ЭГДС с биопсией пищевода может быть полезна для исключения осложнений ГЭРБ при подозрении на аномалии верхних отделов пищеварительного тракта или перед проведением коррекции терапии с целью исключения сопутствующей патологии [8].

Суточная рН-метрия пищевода – высокочувствительный и специфичный метод для диагностики ГЭРБ. Исследование информативно для диагностики ГЭР, определения характера ГЭР (кислые или щелочные), оценки взаимосвязи рефлюкса с симптомами ГЭРБ, а также оценки эффективности кислотосупрессивной терапии.

Методом, позволяющим подтвердить ассоциацию внепищеводных симптомов с рефлюксом, является

24-часовая рН-импедансометрия, помимо этого, исследование позволяет оценить общее время экспозиции кислоты в пищеводе и количество рефлюксов за сутки.

Манометрия высокого разрешения также является высокоинформативным методом и позволяет судить о наличии двигательных нарушений со стороны пищевода и НПС.

ТЕРАПИЯ

Терапия ГЭРБ требует комплексного подхода и включает в себя диетотерапию, постуральную, медикаментозную терапию, при необходимости хирургическую коррекцию. Выбор метода лечения или комбинации методов проводится в зависимости от причин рефлюкса, его степени и спектра осложнений.

Стратегия лечения ГЭРБ также определяется возрастом пациентов. Так, у младенцев и детей в возрасте до 1 года в первую очередь применяются немедикаментозные методы терапии. В первую очередь это диетические рекомендации, такие как использование загустителей, изменение объема и частоты кормления в соответствии с возрастом и весом ребенка, пробный переход на смесь на основе гидролизованного белка коровьего молока на 2–4 нед. [8].

Согласно последним клиническим рекомендациям и протоколам золотым стандартом консервативного лечения ГЭРБ является использование ингибиторов протонной помпы (ИПП). Основные принципы лечения ГЭРБ отражены в рекомендациях таких организаций, как Всемирная организация гастроэнтерологов (2017 г.), Российская гастроэнтерологическая ассоциация (2020 г.), Американская коллегия гастроэнтерологов (2022 г.) [14, 15].

Применение ИПП в большинстве случаев оказывает высокоэффективным для купирования клинических симптомов ГЭРБ и приводит к полному заживлению эрозивных изменений слизистой оболочки пищевода. Согласно данным клинических исследований ИПП обладают более высокой эффективностью, чем блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, в достижении клинической и эндоскопической ремиссии ГЭРБ. Частота купирования изжоги и заживления эрозивного эзофагита примерно на 30% выше при использовании ИПП [16]. Важно, что внедрение в клиническую практику ИПП снизило риски развития неопластических изменений у пациентов с пищеводом Барретта при длительном применении этих препаратов [17].

Однако важной проблемой в терапии ГЭРБ остается рефрактерность к проводимой антисекреторной терапии с применением ИПП у некоторых пациентов. Часть пациентов на фоне приема ИПП сохраняют пищеводные или внепищеводные симптомы, а также не достигают полной эндоскопической ремиссии эзофагита, т. е. являются рефрактерными к терапии. Согласно определению РГА термин «рефрактерная ГЭРБ» используется при сохранении типичных симптомов ГЭРБ и/или при отсутствии полного заживления слизистой оболочки пищевода после проведения 4–8-недельного курса терапии ИПП в стандартной

дозе [14]. В последних обзорных работах из стран Северной Америки под рефрактерной ГЭРБ понимают сохранение клинических проявлений заболевания на фоне курсового применения ИПП в двойной дозе длительностью как минимум 8–12 нед. [18].

Частота рефрактерной ГЭРБ, выражающейся сохранением типичных эзофагеальных симптомов на фоне терапии, согласно данным литературы, составляет от 10 до 40% [19]. В обзоре El-Serag et al. было показано, что в рандомизированных контролируемых исследованиях в среднем у 28–32% пациентов остаются жалобы, характерные для ГЭРБ, несмотря на проведенную терапию [20]. Согласно другому обзору, применение ИПП приводило к разрешению клинической симптоматики неэрозивной ГЭРБ лишь у 51,4% больных [21]. Среди пациентов с экстраэзофагеальными симптомами ГЭРБ примерно у 50% не наблюдается ответа на монотерапию ИПП, а у 15% пациентов отмечается лишь частичный ответ [22].

Согласно данным литературы, причинами рефрактерной ГЭРБ могут быть учащение спонтанных релаксаций НПС, недостаточный антисекреторный эффект ИПП, ГПОД, гипотензия НПС, нарушение эзофагеальной моторики, барьерной функции слизистой оболочки пищевода [23]. Причиной рефрактерности ГЭРБ на фоне терапии ИПП могут быть т. н. эпизоды ночного кислотного прорыва, которые характеризуются снижением интрагастриального pH < 4 в ночное время продолжительностью более часа. Данное явление вызывает ночную симптоматику ГЭРБ у пациентов, существенно снижая качество жизни. Кроме того, при применении большинства ИПП максимальный антисекреторный эффект достигается лишь на 5-е сут. приема препарата, а оптимальная эффективность ИПП во многом зависит от времени приема препарата, который должен происходить за 15–60 мин до первого утреннего приема пищи [24]. Также причиной недостаточной эффективности ИПП могут быть особенности метаболизма препаратов. Основным путем метаболизма ИПП является система цитохрома P450 в печени с преимущественным участием изоформы CYP2C19, соответственно, скорость метаболизма и эффективность ИПП зависит от полиморфизма гена, кодирующего изоформу CYP2C19. Пациенты с фенотипом быстрых метаболизаторов осуществляют быстрый метаболизм ИПП, поэтому антисекреторный эффект препаратов у них менее выражен, чем у пациентов с фенотипом «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов. Фенотип «быстрых» метаболизаторов является значимым фактором риска рефрактерности к терапии ИПП [25].

Таким образом, ИПП действуют только на один из возможных повреждающих факторов в патогенезе ГЭРБ – секрецию соляной кислоты париетальными клетками и не способны уменьшить повреждающее действие других компонентов рефлюксата (желчь, пепсин), а также способствовать регенерации слизистой оболочки пищевода [26]. Поэтому терапия ГЭРБ должна быть направлена не только на подавление секреции соляной

кислоты, но и на другие патогенетические механизмы развития заболевания: учащение спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, нарушения моторики пищевода и целостности эпителиального барьера, а также на снижение агрессивности рефлюксата, улучшение пищеводного клиренса, защиту слизистой оболочки дистального отдела пищевода. Помимо ИПП, в схеме терапии ГЭРБ также применяются антациды, альгинаты, прокинетики, препараты урсодезоксихолевой кислоты при подозрении на дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс. ИПП уменьшают кислотность желудочного сока, тем самым снижая кислотность, частоту и продолжительность ГЭР, а также уменьшая объем рефлюксата. Антациды и альгинаты, обволакивая слизистую оболочку пищевода, способствуют химическому клиренсу. Урсодезоксихолевая кислота уменьшает агрессивность рефлюксата при дуоденогастроэзофагеальных рефлюксах. Прокинетики нормализуют моторику верхних отделов пищеварительного тракта.

Однако в крупных когортных исследованиях не было обнаружено, что применение прокинетических препаратов помогает при лечении ГЭР. В педиатрии прокинетики не рекомендуются к использованию из-за возможных побочных эффектов (головокружение, сонливость, беспокойство, экстрапирамидные расстройства, гиперпролактинемия, галакторея, удлинение интервала QT, желудочковые аритмии) [27].

Таким образом, оптимальная терапия ГЭРБ должна быть направлена не только на подавление секреции соляной кислоты, но и на защиту слизистой оболочки пищевода от повреждающего действия рефлюксата. Исходя из этого, все большее внимание уделяется барьерной функции пищевода в генезе ГЭРБ [28]. При морфологическом исследовании слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ в биоптатах обнаруживаются признаки микроскопического эзофагита: некрозы, эрозии, эозинофильный и нейтрофильный инфильтраты, гиперплазия базальных клеток, а также расширение межклеточных промежутков. Межклеточные контакты обеспечивают барьерную функцию слизистой оболочки пищевода, защищая ее от различных экзогенных веществ [29]. Нарушение целостности межклеточных контактов и расширение межклеточных промежутков приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки, проникновению агрессивных веществ (ионов водорода, пепсина, трипсина, компонентов желчи) в подслизистый слой пищевода, где они стимулируют нервные окончания, вызывая изжогу. Целый ряд белков участвуют в стабилизации комплексов плотных контактов, в частности, ключевая роль в этом отводится белку ZO-1. Исследования *in vitro* показали, что снижение уровня ZO-1 коррелирует с повышенной проницаемостью эпителиальной выстилки [30]. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода является одной из ведущих причин рефрактерности ГЭРБ.

Исходя из вышесказанного, оптимальная терапия ГЭРБ должна быть направлена не только на подавление секреции соляной кислоты, но и на восстановление

барьерной функции и стимуляцию восстановления слизистой оболочки пищевода.

Специально для защиты слизистой пищевода разработан продукт принципиально нового класса – эзофагопротектор, состоящий из смеси (в соотношении 1:2,5) низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407) [28].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ГЭРБ Российской гастроэнтерологической ассоциации, эзофагопротектор относят к новой фармакологической группе [14]. Его применение способствует обволакиванию слизистой оболочки пищевода, благодаря чему реализуется барьерный эффект и защита слизистой от повреждающего действия компонентов рефлюксата (соляная кислота, пепсин, компоненты желчи).

Защитный эффект препарата реализуется благодаря его составу. Один из компонентов препарата – гиалуроновая кислота – естественный полимер, компонент большинства внеклеточных матриц, участвует в ключевых физиологических процессах, таких как репарация и регенерация, морфогенез и организация матрикса [31]. Биологическое значение гиалуроновой кислоты частично обусловлено ее гидрофильными и гидродинамическими свойствами, которые позволяют ей удерживать воду и играть структурирующую роль. Препараты гиалуроновой кислоты для топического применения используются для лечения рецидивирующих афтозных язв слизистой ротовой полости и приводят к быстрому облегчению симптомов. В исследованиях отмечено также дозозависимое противовоспалительное действие данного соединения [32]. В лабораторных исследованиях *in vivo* показана способность гиалуроновой кислоты индуцировать экспрессию белков плотных контактов ZO-1, что потенциально должно способствовать восстановлению барьерной функции эпителия [28].

Хондроитина сульфат – естественный гликозаминогликан, который входит в состав экстрацеллюлярного матрикса, содержится в хрящах, коже, связках и сухожилиях, где он входит в состав протеогликанов [33]. Хондроитина сульфат выполняет важные функции во многих биологических процессах, в частности, обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Хондроитина сульфат является собственным компонентом защитного слоя слизи. Данное соединение связывается с пепсином желудочного сока, ингибируя его.

Третий компонент эзофагопротектора, полоксамер 407, представляет собой гидрофильное неионное поверхностно активное вещество, которое используется для оптимизации рецептуры многих лекарственных препаратов. Это соединение помогает увеличить растворимость плохо растворимых в воде лекарственных препаратов и обеспечивает пролонгированное высвобождение различных лекарственных форм. Адгезивные свойства соединения обеспечивают фиксацию комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата на слизистой оболочке пищевода в течение длительного времени, что

важно для пролонгации действия активных веществ препарата – гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата [34].

Таким образом, эзофагопротектор благодаря высокой способности к биоадгезии обеспечивает защиту слизистой оболочки пищевода в течение длительного времени, а также оказывает восстанавливающее и заживляющее действие.

Эффективность препарата продемонстрирована в рамках экспериментального исследования *ex vivo*. Перфузия эзофагопротектора в просвет пищевода предотвращает повышение проницаемости слизистой оболочки пищевода в результате действия соляной кислоты или пепсина [35].

Эффективность совместного применения ИПП и эзофагопротектора в терапии ГЭРБ была продемонстрирована в ряде независимых исследований. В исследовании B. Palmieri et al. 2009 г. было показано, что в группе пациентов, получавших эзофагопротектор, отмечалось более значимое уменьшение оценки выраженности симптомов (в баллах), чем в группе плацебо. По результатам эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта зафиксировано уменьшение явлений воспаления и улучшение процесса заживления слизистой оболочки пищевода в группе пациентов, получавших эзофагопротектор [36]. В рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании B. Palmieri et al. 2013 г. у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ было получено достоверно более низкое значение индекса суммарной оценки интенсивности симптомов по сравнению с группой плацебо. При этом полный регресс изжоги достоверно чаще наблюдался на фоне терапии эзофагопротектором [37]. В исследовании V. Savarino et al. 2017 г. проводилась оценка эффективности комбинированного применения эзофагопротектора и ИПП у пациентов с неэрозивной ГЭРБ, было продемонстрировано уменьшение общей выраженности симптомов у достоверно большего процента пациентов, получавших эзофагопротектор, по сравнению с плацебо [38].

Также эзофагопротектор подтвердил свою эффективность в лечении пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, обусловленными ларингофарингеальным рефлюксом. В наблюдательное исследование J. Chmielecka-Rutkowska et al. 2019 г. были включены дети с ларингеальной симптоматикой ГЭРБ и верифицированными при ларингоскопии признаками рефлюкса. Все пациенты, участвующие в исследовании, получали эзофагопротектор, при этом 47% из них в комбинации с ИПП. Согласно полученным результатам выраженность клинических симптомов и эндоскопических признаков ларингофарингеального рефлюкса значительно уменьшилась на фоне терапии эзофагопротектором. Пациенты, получавшие комбинированную терапию, отмечали более выраженную динамику купирования симптомов [39].

Вышеприведенные исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности эзофагопротектора и позволяют использовать его в педиатрической практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент М. 12 лет обратился с жалобами на боли в животе, изжогу, отрыжку едой или воздухом, преимущественно после приемов пищи, эпизоды тошноты, длительный малопродуктивный кашель.

Из анамнеза известно, что диспепсические жалобы, такие как отрыжка и изжога, отмечаются в течение последнего года. Боли в животе отмечаются периодически, чаще натощак, локализованы в эпигастрии, купируются самостоятельно или после приема пищи. Жалобы на изжогу и отрыжку ежедневные, до нескольких раз в день, чаще после еды. Жалобы на малопродуктивный кашель фиксируются в течение последних 5 мес., чаще после или во время приема пищи, в горизонтальном положении или утром после пробуждения. Также отмечаются жалобы на осиплость голоса по утрам после пробуждения.

Ребенок неоднократно консультирован пульмонологом и аллергологом, сопутствующая патология была исключена. Также ребенок был проконсультирован отоларингологом, диагностирован фарингит, хронический тонзиллит. При проведении ларингоскопии визуализированы эндоскопические признаки ГЭР.

Объективный статус: физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Рост 152 см, вес 55 кг, ИМТ 23,8. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Язык обложен белым налетом. Зев: гипертрофия миндалин 2-й степени, зернистость задней стенки глотки. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, болезненный при пальпации в эпигастрии. Печень и селезенка пальпаторно не увеличены. Стул ежедневный, оформлен, окрашен, без патологических примесей. Диурез в норме.

Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования. Общеклинические анализы крови и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови синдрома цитолиза и холестаза нет, билирубиновый обмен не нарушен, белково-синтетическая функция печени не изменена. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря. При проведении УЗИ желудка с водно-сифонной пробой визуализируются множественные маятникообразные забросы содержимого желудка в пищевод после приема жидкости. По данным ЭГДС: дистальный катаральный рефлюкс-эзофагит; признаки недостаточности кардии с кардиоэзофагеальным пролапсом. Эндоскопическая картина антрального гастрита. Уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательно. Дуоденогастральный рефлюкс.

На основании клинической картины и результатов инструментального обследования верифицирован диагноз «Гастроэзофагеальная болезнь средней степени тяжести. Дистальный катаральный эзофагит. Антральный гастрит, обострение».

Пациенту была рекомендована диета с исключением продуктов, повышающих секрецию соляной кислоты в желудке и раздражающих слизистую оболочку пищевода.

Исключение из рациона жареного, жирного, соленого, копченостей и маринадов, блюд со специями и пряностями. Даны рекомендации по антирефлюксному режиму: последний прием пищи за 2–3 ч до сна; сон с приподнятым головным концом кровати на 10–15°; избегать наклонов после еды. Рекомендовано лечение: ИПП в возрастной дозировке один раз в сутки курсом 4 нед.

При повторном осмотре через 4 нед. отмечалась положительная клиническая динамика – жалобы на изжогу и отрыжку стали менее выражены, однако сохранялись после еды. Также сохранились эпизоды малопродуктивного кашля, преимущественно по утрам.

Учитывая наличие положительного ответа на антирефлюксную терапию и в то же время отсутствие полного купирования жалоб, к лечению был добавлен эзофагопротектор в стандартной дозировке – по 1 пакетик 4 раза в день после приема пищи, в т. ч. перед сном. На фоне приема ИПП и эзофагопротектора наблюдалось полное купирование диспепсических жалоб и кашля уже к 7-му дню терапии.

Таким образом, добавление к стандартной терапии ГЭРБ эзофагопротектора приводит к быстрому купированию пищеводных и внепищеводных симптомов ГЭРБ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент К. 16 лет обратился с жалобами на тошноту, кислый или горький привкус во рту, отрыжку едой или воздухом, изжогу. Жалобы на тошноту, изжогу, отрыжку наблюдались чаще после еды, в горизонтальном положении тела или утром после пробуждения.

Из анамнеза известно, что диспепсические жалобы и боли в животе отмечались пациентом с 12-летнего возраста. Ребенок наблюдался гастроэнтерологом по месту жительства. В течение двух последних лет мальчику дважды выполнялось эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, был диагностирован гастрит, эрозивный эзофагит. Ребенок неоднократно получал курсы антисекреторной терапии с временным положительным эффектом.

На момент обращения имели место диспепсические жалобы, лечения пациент не получал. Объективный статус: физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Рост 165 см, вес 65 кг. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Язык обложен белым налетом. Зев не гиперемирован. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, болезненный при пальпации в эпигастрии. Печень и селезенка пальпаторно не увеличены. Стул ежедневный, оформлен, окрашен, без патологических примесей. Диурез в норме.

Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования. Общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови – все показатели в пределах нормы. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря, неоднородность желчи (хлопья) в просвете желчного пузыря.

По данным ЭГДС слизистая оболочка пищевода в проксимальных отделах бледно-розовая, гладкая; в нижней трети в прекардиальной зоне умеренно отечна и белесоватая по вершинам складок, по правой, передней и задней стенкам над Z-линией, определяются прямоугольные эрозии размером до 0,7 см. Z-линия соответствует пищеводно-желудочному соединению на уровне пищевого отверстия диафрагмы. Налипание желчи на стенках пищевода. Кардия смыкается не полностью. Слизистая желудка в антральном отделе и теле неравномерно гиперемирована, отечна, с усиленным рисунком желудочных полей, углубленными бороздами. В просвете желудка темная желчь. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки умеренно гиперемирована. Быстрый уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательный. Заключение: «эндоскопическая картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: дистальный эрозивный рефлюкс-эзофагит, степень В по Лос-Анджелесской классификации; признаки недостаточности кардии с кардиоэзофагеальным пролапсом. Эндоскопическая картина распространенного гастрита. Дуоденогастральный рефлюкс».

Ребенку был рекомендован антирефлюксный режим и назначено лечение: ИПП в возрастной дозировке, учитывая наличие дуоденогастрального рефлюкса, также был назначен препарат урсодезоксихолевой кислоты.

При контрольном осмотре через 4 нед. от начал терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения частоты диспепсических жалоб, однако периодически отмечались жалобы на изжогу после еды, горький вкус во рту.

Таким образом, у пациента на фоне приема ИПП не было достигнуто полной клинической и эндоскопической ремиссии заболевания. Принимая во внимание наличие эндоскопических признаков дуоденогастроэзо-

фагеального рефлюкса и жалобы (горький вкус во рту) у данного пациента, в патогенезе ГЭРБ играет роль не только кислый, но и щелочной гастроэзофагеальный рефлюкс, поэтому назначения препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты, в качестве монотерапии было недостаточно. В схему лечения пациента был включен эзофагопротектор в стандартной дозировке – по 1 пакетику-саше 4 раза в день после приема пищи, в т. ч. перед сном, на 4 нед.

Применение комплексной терапии ИПП и эзофагопротектора: диспепсические жалобы были полностью купированы к 10-му дню терапии. Контрольное эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта с целью оценки состояния слизистой оболочки пищевода выполнено через 8 нед. от начала антирефлюксной терапии. По данным ЭГДС, слизистая оболочка проксимального отдела пищевода умеренно гиперемирована. Эрозивных повреждений слизистой нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование эзофагопротектора в вышеприведенных клинических примерах способствовало быстрому купированию как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ. Также на фоне его применения достигнуто полное заживление эрозий слизистой оболочки пищевода.

Таким образом, назначение эзофагопротектора пациентам с ГЭРБ приводит к оптимизации антирефлюксной терапии и способствует достижению клинической и эндоскопической ремиссии заболевания.



Поступила / Received 26.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

1. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 33 с. Режим доступа: https://static-eu.insales.ru/files/1/5205/12145749/original/bo_l_pish.pdf.
2. Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. *Diseases of the esophagus*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 33 p. (In Russ.) Available at: https://static-eu.insales.ru/files/1/5205/12145749/original/bo_l_pish.pdf.
3. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>.
4. Savarino E., Marabotto E., Bodini G., Pellegatta G., Coppo C., Giambruno E. et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2017;63(3):175–183. <https://doi.org/10.23736/s1121-421x.17.02383-2>.
5. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>.
6. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophag.* 2016;29(2):159–165. <https://doi.org/10.1111/dote.12310>.
7. Artanti D., Hegar B., Kaswandani N., Soedjatmiko, Prayitno A., Devaera Y., Vandenplas Y. The gastroesophageal reflux disease questionnaire in adolescents: what is the best cutoff score? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(4):341–349. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.4.341>.
8. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B.D., Kato S., Koletzko S. et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1278–1295. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352345>.
9. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F. et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516–554. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001889>.
10. Vandenplas Y., Gottrand F., Veereman-Wauters G., De Greef E., Devreker T., Hauser B. et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatr.* 2012;101(11):1105–1109. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02808.x>.
11. Nadaletto B.F., Herbella F.A., Patti M.G. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016;159(2):475–486. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.04.034>.
12. Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 80 с.
13. Maev I.V., Yurenev G.L., Vyuchnova E.S., Andreev D.N., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. *Gastroesophageal reflux disease*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 80 p. (In Russ.)
14. Jarosz M., Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(5):297–301. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396005>.
15. Mohammed I., Cherhas L., Riley S., Spector T.D., Trudgill N.J. Genetic influence in gastro-oesophageal reflux disease: A twin study. *Gut*. 2003;52:1085–1089. <https://doi.org/10.1136/gut.52.8.1085>.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной реф-

- люкской болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
15. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
 16. Moayyedi P., Talley N.J. Gastroesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006;367:2086–2100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68932-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68932-0).
 17. Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., Biermann K., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Bruno M.J. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):382–388. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.014>.
 18. Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15–27. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.002>.
 19. Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.003>.
 20. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720–737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x>.
 21. Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8408–8419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8408>.
 22. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrlas P.J., Roman S., Savarino E. et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. <https://doi.org/10.1111/nmo.14075>.
 23. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:119–134. <https://doi.org/10.2147/ceg.s121056>.
 24. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis*. 2006;24(1–2):11–46. <https://doi.org/10.1159/000091298>.
 25. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716–726. <https://doi.org/10.1111/jgh.13233>.
 26. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(8):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
 27. Ciciora S.L., Woodley F.W. Optimizing the use of medications and other therapies in infant gastroesophageal reflux. *Paediatr Drugs*. 2018;20(6):523–537. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0311-3>.
 28. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Pellegatta G., Coppo C., Brunacci M. et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):585–591. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0187>.
 29. Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2010;139(1):7–13.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.016>.
 30. Weijenborg P.W., Smout A.J., Verseijden C., van Veen H.A., Verheij J., de Jonge W.J., Bredenoord A.J. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323–9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00345.2013>.
 31. Gaffney J., Matou-Nasri S., Grau-Olivares M., Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mal Biosyst*. 2010;6(3):437–443. <https://doi.org/10.1039/b910552m>.
 32. Nolan A., Baillie C., Badminton J., Rudralingham M., Seymour R.A. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(8):461–465. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00433.x>.
 33. Lauder R.M. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther Med*. 2009;17(1):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2008.08.004>.
 34. Dumortier G., Grossiord J.L., Agnely F., Chaumeil J.C. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *PharmRes*. 2006;23(12):2709–2728. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9104-4>.
 35. Tang M., Dettmar P., Batchelor H. Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury. *Int J Pharm*. 2005;292(1–2):169–177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.11.039>.
 36. Palmieri B., Corbascio D., Capone S., Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med*. 2009;9(4):219–225. Available at: <https://www.oatext.com/pdf/TiM-9-364.pdf>.
 37. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3272–3278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379055>.
 38. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease - efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):631–642. <https://doi.org/10.1111/apt.13914>.
 39. Chmielecka-Rutkowska J., Tomasik B., Pietruszewska W. Rola doustnego preparatukwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w leczeniu pacjentów z refluksiem krtaniowo-gardłowym. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(6):38–49. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.5776>.

Информация об авторе:

Пахомовская Надежда Леонидовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; chexonte76@mail.ru

Information about the author:

Nadezhda L. Pakhomovskaia, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Consultative Department, Consultative and Diagnostic Center, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; chexonte76@mail.ru

Перспективы использования адекватной наружной терапии при атопическом/аллергическом дерматите у детей

А.М. Закирова^{1✉}, azakirova@gmail.com, Д.Т. Шаяпова^{1,2}, Х.М. Вахитов¹, Л.Ю. Пальмова¹, А.Г. Кадриев¹, Э.Л. Рашитова¹, А.А. Кадриев¹, О.В. Караманян¹

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

² Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2а

Резюме

В статье рассмотрены наиболее частые заболевания кожи у детей раннего возраста. Атопический/аллергический дерматит – одно из самых распространенных заболеваний у детей. Приблизительно у 45% пациентов проявления данного заболевания появляются в течение первых 6 мес. жизни, в 60% случаев дебют атопического дерматита наблюдается в течение первого года жизни, в 80–85% – в возрасте от 1 года до 5 лет. В статье также уделено внимание проблеме возникновения аллергического контактного дерматита (опрелость новорожденных). Заболевание представляет собой неспецифические воспалительные изменения кожных покровов в контактной зоне у младенцев, дебютирование которого приходится в основном на возраст от 1 до 15 мес. Рассмотрены факторы, вызывающие данные заболевания, патогенез их развития и возможности топической терапии, основными целями которых являются уменьшение клинических проявлений, снижение частоты обострений, повышение качества жизни и предотвращение инфекционных осложнений. В качестве стартовой терапии авторы рассматривают препарат на основе метилпреднизолона ацепоната с керамидами отечественного производителя. Оценить его эффективность и безопасность в комплексной терапии детей раннего возраста, страдающих атопическим/аллергическим и контактным дерматитом, позволяет практика. Приведены клинические случаи лечения детей с дерматитами различной этиологии в возрасте от 4,5 мес. до 3 лет. Полученные результаты применения лекарственного средства Комфодерм К при АД у детей продемонстрировали значительное снижение выраженности воспаления, уменьшение площади поражения кожи и интенсивности симптомов, снижение потребности в дополнительном приеме антигистаминных и противовоспалительных препаратов, возможность добиваться стойкой клинической ремиссии.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, местные глюкокортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат, эффективность, безопасность

Для цитирования: Закирова А.М., Шаяпова Д.Т., Вахитов Х.М., Пальмова Л.Ю., Кадриев А.Г., Рашитова Э.Л., Кадриев А.А., Караманян О.В. Перспективы использования адекватной наружной терапии при атопическом/аллергическом дерматите у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(12):129–138. <https://doi.org/10.21518/ms2023-224>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the use of adequate external therapy for atopic/allergic dermatitis in children

Alfiya M. Zakirova^{1✉}, azakirova@gmail.com, Dilyara T. Shayapova^{1,2}, Khakim M. Vakhitov¹, Lyubov Yu. Palmova¹, Albert G. Kadriev¹, Elina L. Rashitova¹, Amir A. Kadriev¹, Oganess V. Karamanian¹

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

² Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia

Abstract

The article focuses on the most frequent skin diseases in young children. Atopic/allergic dermatitis is one of the most common diseases in children. Approximately 45% of patients develop their first symptoms within the first 6 months after birth, 60% show the onset of atopic dermatitis during the first year of life and 80–85% at the age of 1 to 5 years. The article also speaks about the issue of allergic contact dermatitis (diaper rash in newborns). The disease represents non-specific inflammatory skin changes in the contact area in infants, the onset of which occurs mostly at the age of 1 to 15 months. The factors responsible for causing these diseases, the pathogenesis of their development and the potential of topical therapy mainly targeted at the reduction of clinical manifestations and frequency of exacerbations, improvement of the quality of life and prevention of infectious complications are considered. As an initial treatment, the authors consider a drug containing methylprednisolone aceponate with ceramides of domestic manufacturing. Its effectiveness and safety in the combination therapy of young children suffering from atopic/allergic and contact dermatitis may be evaluated in clinical practice. Clinical case reports of treatment of children with dermatitis of various etiologies aged from 4.5 months up to 3 years are presented. The outcomes of the use of Komfoderm K in children with AD demonstrated a significant decrease in the severity of inflammation, reduction of the skin lesion area and the intensity of symptoms, decreased need for additional intake of antihistamines and anti-inflammatory drugs, and the ability to achieve stable clinical remission.

Keywords: children, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, topical glucocorticosteroids, methylprednisolone aceponate, efficacy, safety

For citation: Zakirova A.M., Shayapova D.T., Vakhitov Kh.M., Palmova L.Yu., Kadriev A.G., Rashitova E.L., Kadriev A.A., Karamanian O.V. Prospects for the use of adequate topical therapy for atopic/allergic dermatitis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):129–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-224>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – одно из самых встречающихся аллергических кожных заболеваний, представляющее собой мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся возрастной морфологией высыпаний, стадийностью, зудом и хроническим рецидивирующим течением [1–3]. Во многом этому способствует ухудшение экологической обстановки, изменение характера питания, отказ от грудного вскармливания [4]. К настоящему времени распространенность АД в детской популяции России составила 11,8–29,5%, США – 17,2%, Европы – 15,6%, Японии – 24% [5–7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДЕРМАТИТОВ

Результаты генетических исследований показали, что АД развивается у 82% детей, преимущественно в первый год жизни ребенка, если оба родителя страдают аллергией; у 59% – если только один из них имеет АД, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей; у 56% – если только один родитель страдает аллергией; у 42% – если родственники первой линии имеют симптомы АД [8, 9]. Приблизительно у 45% пациентов проявления данного заболевания появляются в течение первых 6 мес. жизни, в 60% случаев дебют АД наблюдается в течение первого года жизни, в 80–85% – в возрасте от 1 года до 5 лет [4, 10]. В типичных случаях АД начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, значительно ухудшает качество жизни ребенка и членов семьи [11]. В большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими формами аллергической патологии, такими как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия и бронхиальная астма [12]. Известно, что у 70% больных тяжелыми формами АД в дальнейшем развивается бронхиальная астма, поскольку эпикутанная сенсибилизация, формирующаяся при АД, сопровождается не только локальным воспалением кожи, но и системным иммунным ответом с вовлечением в процесс различных отделов респираторного тракта [13].

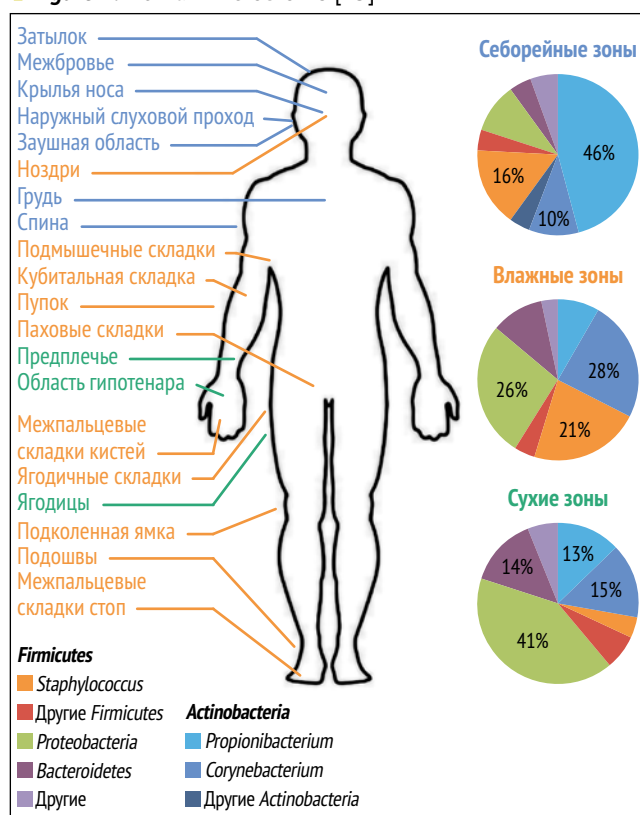
Кожа – один из самых крупных органов нашего тела. Одной из наиболее важных ее функций является защита организма от факторов внешней среды, в т. ч. от патогенных микроорганизмов [14]. Реализуется эта функция совокупностью факторов: кератиноцитами эпидермиса, липидами кожи, антимикробными пептидами, кислотностью кожи, а также микробиомом (рис. 1) [15].

Важнейшим из факторов, которые определяют темпы развития АД, особенно у детей раннего возраста, является нарушение микробиоты кишечника [16, 17]. В ряде исследований была доказана ассоциация между видовым составом кишечной микрофлоры и аллергическими заболеваниями [18, 19]. Так, у 80–95% больных АД отмечается дисбиоз кишечника, при этом, наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий, наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus* [20], *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* [19]. Показано, что при атопическом дерматите процент условно патогенных и патогенных микроорганизмов, входящих в состав микробиоты кожи, выше по сравнению со здоровыми индивидуумами, что создает дополнительные предпосылки к инфекционному воспалению и развитию гнойных осложнений [21, 22].

Полноценная зрелая кожа имеет воднолипидную мантию с pH 4,5–6,0 [23], что обеспечивает эффективное функционирование ферментов в роговом слое и подавление колонизации патогенов. Возрастные особенности химического состава липидов мантии обусловлены

● **Рисунок 1.** Микробиомом кожи человека [15]

● **Figure 1.** Human microbiome [15]



уровнем молочной, amino- и жирных кислот кожного сала и пота [24]. В первую очередь это связано с переходом непрерывного пребывания из комфортной водной среды в стрессовое воздействие воздушной среды с низким уровнем влажности. У новорожденных при рождении кожа компенсаторно значительно снижает гидратацию. Таким образом, необходимо адекватно увлажнять кожу с целью поддержания ее барьерной функции. Уже в течение первого квартала влажность кожи увеличивается и продолжает нарастать в периоде раннего развития благодаря созреванию экзокринных желез. J. Nikolovski et al. показали [23], что при развитии пеленочного дерматита у детей первого года жизни резко увеличивается трансэпидермальная потеря воды – в 3,5 раза по сравнению со взрослыми. Именно поэтому длительное пребывание ребенка в памперсах/подгузниках приводит к избыточному увлажнению, мацерации и воспалению рогового слоя [24].

Контактный дерматит (КД) (опрелость новорожденных, *napkin dermatitis*, *diaper dermatitis*) представляет собой неспецифические воспалительные изменения кожных покровов в контактной зоне у младенцев [25]. В клинической картине выделяют эритематосквамозные образования, воспалительные папулы, мацерацию кожи, мелкие поверхностные эрозии, особенно в области промежности, ягодич, мошонки или вульвы. Дебютирует КД в младенческом возрасте с 1–15 мес. Как известно, с 1960-х годов прошлого столетия началось производство подгузников, и на сегодняшний день усовершенствовано удобство их использования, однако поддерживать барьерный орган человека – кожу – в здоровом состоянии в настоящее время представляет определенные трудности в педиатрической практике [26]. Диагностика КД в амбулаторной практике педиатров и детских дерматологов нередко начинается в связи с обращением родителей или законных представителей по поводу уже развившихся осложнений. Известно, что примерно в половине случаев у детей первого года жизни КД отмечается хотя бы однократно, причем чаще у девочек [27]. Существуют различные теории формирования КД. По некоторым данным, КД вызван длительным контактом кожи с физиологическими отправлениями, что приводит к нарушению защитной функции кожи и увеличивает риск формирования воспалительного процесса при окклюзии или трении в контактных местах [28]. Появление первичных элементов на коже провоцируется изменением аэрации в контактной зоне, отсутствием должной гигиены без использования проточной воды, приемом некоторых лекарственных средств или наличием заболеваний и состояний, провоцирующих или сопровождающихся диареей. Частота КД сравнительно ниже у детей, находящихся на естественном вскармливании, по сравнению с младенцами на искусственном вскармливании, у которых ферментативная активность выше. У детей с атопическим, младенческим себорейным дерматитами, повышенной чувствительностью к аллергенам развиваются экссудативные явления и диспепсия.

Изменение структуры кожного барьера способствует взаимодействию аллергенов с развитием сенсибилизации

в коже, развитию иммунного воспаления, продукции провоспалительных цитокинов, которые еще больше нарушают дифференцировку эпидермиса, ингибируют выработку противомикробных факторов, индуцируют гиперплазию и апоптоз кератиноцитов [29]. Таким образом, формируется порочный круг с рецидивами воспаления в коже [30–32]. Терапия АД должна быть комплексной и учитывать влияние как аллергенов, так и патологии кожного барьера в развитии болезни [33, 34].

ТЕРАПИЯ

Основными целями терапии АД являются уменьшение клинических проявлений, снижение частоты обострений, повышение качества жизни и предотвращение инфекционных осложнений [35, 36]. При этом важной частью комплексного лечения АД служит наружная терапия, которая направлена на уменьшение и устранение субъективных ощущений (зуда, боли, жжения), купирование кожных проявлений аллергии в острой и хронической фазах болезни, профилактику и лечение вторичной инфекции, уменьшение или устранение сухости кожи как в очагах, так и вне очагов поражения, защиту кожи от неблагоприятных воздействий внешней среды [37–41]. У пациентов с АД должны быть выполнены элиминационные мероприятия с исключением всех причинно-значимых аллергенов. Срок элиминации определяется персонифицированно индивидуально, на основании результатов обследования и наблюдения [42]. Вне зависимости от стадии и тяжести течения АД при необходимости применяются дополнительные методы лечения, которые включают в себя антигистаминные препараты, антибактериальные, противовирусные, антимикотические средства. На всех этапах ведения больным рекомендованы обучающие программы психореабилитационной направленности [43, 44].

Как лечащему врачу выбрать оптимальные препараты? Для этого необходимы знания свойств, механизмов действия препаратов и эффектов, которые они способны оказывать [45–47]. Согласно современным рекомендациям, наружная терапия осуществляется в режиме ступенчатой терапии с учетом тяжести заболевания [8]. Степень тяжести атопического дерматита является основополагающим критерием для выбора средств наружной терапии [8, 48–50].

В последние десятилетия многие ученые из России и зарубежья уделяют внимание изучению свойств метилпреднизолона ацепоната, в т. ч. в педиатрической практике [51–56]. Правильное применение топических глюкокортикостероидов позволяет быстро стабилизировать процесс, минимизировать развитие побочных эффектов (атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии, гипертрихоз и т. д.). Эффективность местных кортикостероидных препаратов зависит от возможности их проникновения в эпидермис и дерму. Наиболее оптимальным профилем безопасности и более высокой лечебной эффективностью обладают нефторированные топические глюкокортикостероиды.

Таким образом, выбор средств наружной терапии осуществляется дифференцированно в зависимости от возраста ребенка, периода заболевания. Не менее важны правила и способы применения. Так, препарат должен наноситься строго на активные очаги поражения или где обострение АД отмечалось в течение последних 48 ч. Также представляет сложность необходимое количество крема, наносимого на кожу. Применение меньшего количества препарата может привести к снижению его эффективности, а интенсивное применение – к возникновению нежелательных местных реакций. С этой целью существует правило фаланги пальца пациента, как правило, концевая фаланга указательного пальца (finger tip unit, FTU, – единица, равная кончику пальца) [57, 58]. Кратность нанесения местного ГКС определяется особенностями фармакокинетики стероида. При наружной терапии АД не рекомендуется разведение официальных топических ГКС индифферентными мазями, поскольку состав образуемой смеси не гарантирует отсутствия побочных эффектов и сопровождается значимым снижением терапевтической эффективности местных ГКС. Следует также помнить о выраженной резорбционной способности кожи у пациентов раннего возраста, что при несоблюдении правил может привести к системному воздействию. Из всех существующих местных ГКС метипреднизолон ацепонат имеет наиболее высокий терапевтический индекс (риск – польза).

Отсутствие способности у метилпреднизолон ацепоната влиять на циркадный ритм уровня эндогенного глюкокортикоида чрезвычайно важно в педиатрической практике. Так, применение у детей 0,1%-ной лекарственной формы ежедневно на 5–20% поверхности тела в течение 7 дней на фоне выраженных терапевтических эффектов не привело к ингибированию функции системы «гипофиз – надпочечники». Коэффициент распределения октанол/вода (2000–3000) является наиболее оптимальной величиной липофильности стероидов, обеспечивающей их быстрое проникновение через биомембраны. Так, у метилпреднизолон ацепоната этот коэффициент около 2500. Только у пациентов с полной клинической ремиссией атопического дерматита в течение 5 лет трансэпидермальная потеря воды соответствует показателям здорового человека. Многочисленные международные и отечественные клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата у детей.

В зависимости от клинической картины средства для наружной терапии назначают в качестве монотерапии или в комбинации с топическими ГКС [40, 41, 59, 60]. Разнообразие средств наружной терапии и схем их назначения диктуют необходимость разработки эффективных и безопасных схем применения препаратов [8, 61].

Топический глюкокортикоид, применяемый в педиатрической практике, должен обладать сильным противовоспалительным действием, низкой системной биодоступностью, быстрым началом действия и минимальными местными побочными эффектами.

Наружные кортикостероиды назначают детям с атопическим дерматитом тяжелого и среднетяжелого

течения. Топические кортикостероиды используются в период обострения острой и хронической форм атопического дерматита. Топические ГКС признаны средствами первой линии терапии АД. Местные глюкокортикоиды обуславливают гипосенсибилизацию рецепторов пораженной кожи к гистамину и серотонину, блокаду гистаминазы А2, повышение активности гиалуронидазы, с чем связано уменьшение проницаемости сосудистой стенки, а также экссудативных явлений и зуда, нормализация тонуса сосудов, стабилизация клеточных мембран и соединительной ткани. У детей раннего возраста нельзя использовать кортикостероидные препараты под повязки и назначать фторсодержащие топические кортикостероиды. Детям в возрасте до 1 года следует назначать препараты слабой или средней активности с минимальной проникающей способностью (лосьоны, кремы) короткими курсами, нанося на ограниченные участки кожи. Осторожно применять в области лица, крупных складок и гениталий.

К наиболее активным и безопасным современным местным ГКС, включенным в федеральные клинические рекомендации по АД, относится метилпреднизолон ацепонат (МПА) – негалогенизированный топический стероид, имеющий оптимальное сочетание высокой местной активности за счет диэфира с высокой липофильностью и минимального системного и местного побочного действия из-за отсутствия фтора и хлора [8].

Механизм действия метилпреднизолон ацепоната основан на том, что его основной метаболит – 6 α -метилпреднизолон-17-пропионат связывается с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами. Образовавшийся стероид-рецепторный комплекс взаимодействует с определенными участками ДНК клеток иммунного ответа, реализуя биологические эффекты, в частности индукцию синтеза макрокортина. В свою очередь, макрокортин ингибирует высвобождение арахидоновой кислоты и, как следствие, синтез медиаторов воспаления (вазодилатирующих простагландинов, лейкотриенов и др.). Чрескожная абсорбция у детей с АД составляет не более 2,5%, поэтому даже при попадании в системный кровоток 6 α -метилпреднизолон-17-пропионат быстро конъюгирует с глюкуроновой кислотой и в форме 6 α -метилпреднизолон-17-пропионат глюкуронида инактивируется. Важно, что метилпреднизолон ацепонат и его метаболиты не кумулируют в организме и элиминируются в основном почками ($T_{1/2}$ около 16 ч). Сочетание у Комфодерма К минимальных рисков побочных эффектов и быстрого противозудного и противовоспалительного действия позволяет назначать его детям уже с 4 мес.

Препарат декспантенол, широко применяющийся при различной патологии кожи – от солнечных ожогов до хронических воспалительных болезней кожи, оказывает противовоспалительное действие, способствует быстрому заживлению микротравм и обладает увлажняющим действием, что позволяет эффективно применять его на сухих участках кожи.

Таким образом, развитию АД способствуют неполноценность барьерной функции эпидермиса, особенности

врожденного и адаптивного иммунитета (иммуноопосредованное воспаление) и неспецифические триггерные факторы (антигены, инфекция).

Таким образом, знание механизмов действия разнообразных топических кортикостероидов и методов их применения с учетом возраста ребенка, характера воспалительного процесса, его локализации и распространенности, а также нежелательных лекарственных реакций позволяет выбрать оптимальную терапевтическую тактику и успешно контролировать течение заболевания.

Рост заболеваемости АД в последние годы, дебют в раннем детском возрасте, наличие атипичных форм течения, тенденция к увеличению частоты резистентных к лечению форм и снижение приверженности терапии ставят это заболевание в ряд наиболее актуальных проблем медицины. Учитывая различные клинические проявления АД, назначение средств наружной терапии каждому конкретному пациенту должно быть индивидуальным.

Оценить эффективность и безопасность применения метилпреднизолона ацепоната, увлажняющих средств, антигистаминного препарата для наружной терапии и декспантенола в комплексной терапии детей, страдающих атопическим/аллергическим дерматитом, позволяют клинические примеры.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик 4,5 мес. Диагноз: пеленочный (контактный) дерматит. Акушерский и неонатальный анамнез без особенностей. Мама длительно использовала пеленание тканями с добавлением синтетических нитей. В контактных местах появились множественные пятна красного цвета без склонности к слиянию, шелушение (рис. 2А). На фоне длительно проводимого местного лечения декспантенолом значимого улучшения не отмечалось. Была рекомендована замена препарата на топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат), применение эмоленов и исключение использования тканей с синтетическими нитями. Значительное улучшение отмечалось на 3-й день (рис. 2В) и полное исчезновение проявлений – на 7-й день от начала лечения (рис. 2С).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка 7 мес. Диагноз: острый обструктивный бронхит; атопический дерматит диффузный, младенческая форма, тяжелое течение, обострение; пищевая аллергия (на белок коровьего молока). Жалобы на высыпания на коже, зуд, беспокойство. Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом, угроза прерывания в сроке 9 нед. Роды в срок, путем естественного родоразрешения. Ребенок на смешанном вскармливании, прикормы не получает. С 2 мес. отмечаются периодические высыпания на щеках, шелушение, мокнутие при употреблении смесей на коровьем молоке и при погрешностях в диете у матери. До поступления в клинику по основному заболеванию применялся местно антигистаминный препарат, декспантенол и эмоленты в течение 2 нед. Отмечались

● **Рисунок 2.** Пациент 4,5 мес. с контактным дерматитом
● **Figure 2.** A 4.5-month patient with contact dermatitis



А – кожные проявления контактного дерматита на туловище в момент обращения;
В – кожные проявления на фоне терапии (3-й день применения метилпреднизолона ацепоната); С – кожные покровы на фоне терапии (7-й день применения метилпреднизолона ацепоната)

незначительные улучшения. Данные объективного осмотра: температура тела 36,8 °С, физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту, на осмотр реагирует беспокойством. На кожных покровах туловища, исключая ладони и подошвы, эритематозно-папулезная сыпь, сухость, следы расчесов (рис. 3А, В). Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. В общем анализе крови: лейкоциты – $9,4 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерные нейтрофилы – 8%, эозинофилы – 13%, лимфоциты – 63%, СОЭ – 15 мм/ч. Иммунологическое обследование подтвердило наличие атопии: уровень IgE – 310 МЕ/мл, высокие титры антител к белкам некоторых продуктов. Проведены консультации аллерголога-иммунолога, дерматолога. Проводилась терапия: коррекция смеси для питания, местное лечение топическим ГКС (метилпреднизолона ацепонат тонким слоем 1 раз в день в течение 14 дней)

и эмолентами. На фоне лечения зуд кожи прекратился на 3-й день, к 7-му дню значительно сократилась площадь эритематозных очагов (рис. 3С, D), к 14-му дню отмечалась клиническая ремиссия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Мальчик 1 год 3 мес. Диагноз: atopический дерматит диффузный, младенческая форма, тяжелое течение, обострение; пищевая аллергия (белок коровьего молока). Жалобы на высыпания на коже, зуд, беспокойство. Из анамнеза: ребенок на естественном вскармливании до настоящего времени, прикормы введены в соответствии с национальной программой. Профилактические прививки проведены в соответствии с календарем, кроме белка коровьего молока, реакций не отмечено. Семейный анамнез: у отца аллергический ринит, у матери бронхиальная астма, аллергия на белок коровьего молока. С 4 мес. периодически отмечаются высыпания на щеках, шелушение, мокнутие при употреблении в пищу мамой сладостей, купируются при соблюдении диеты и применении топических ГКС. Настоящее обострение появилось две недели назад после впервые употребленного цельного коровьего молока. Назначено лечение: антигистаминный препарат системно и местно на пораженные участки кожи, а также эмоленты. Эффект от назначенной терапии был кратковременный и, несмотря на продолжающуюся терапию, отмечались новые элементы (рис. 4А, В). По данным объективного

осмотра: физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Температура тела 36,7 °С. На кожных покровах по всему телу, исключая ладони и подошвы, мелкопапулезная сыпь, сухость, следы расчесов. На щеках и конечностях выраженное мокнутие, корки. Полиаденопатия шейных и паховых лимфатических узлов до 0,8 см, безболезненных при пальпации. В общем анализе крови: лейкоциты – $12,7 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерные нейтрофилы – 4%, эозинофилы – 8%, сегментоядерные нейтрофилы – 13%, СОЭ – 10 мм/ч. Проведено определение уровня специфических IgE к белку коровьего молока, консультация аллерголога-иммунолога и дерматолога. В лечении применялись: элиминационная диета с исключением белка коровьего молока; системный антигистаминный препарат был отменен, а местный заменен на топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) тонким слоем 1 раз в день в течение 14 дней и эмоленты. Уже на 3-й день отмечалось значительное улучшение (рис. 4С, D), а к концу терапии наступило клиническое выздоровление.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Девочка 3 года, страдает АД с раннего детского возраста (с введением первого прикорма – пищевая аллергия). Родители отмечают возникновение обострений более 3–4 раз в год с увеличением продолжительности. Ранее пациентке назначались энтеросорбенты коротким курсом, синбиотики по 1 мес. ежеквартально, антигистаминовые

● **Рисунок 3.** Пациент 7 мес. с atopическим диффузным дерматитом

● **Figure 3.** A 7-month patient with atopic diffuse dermatitis



А, В – кожные проявления до начала лечения топическим глюкокортикостероидом; С, D – кожные проявления на 7-й день лечения топическим глюкокортикостероидом

● **Рисунок 4.** Пациент 1 год 3 мес. с atopическим диффузным дерматитом

● **Figure 4.** A 1-year-3-month patient with atopic diffuse dermatitis



А, В – до начала местной стероидной терапии; С, D – 3-й день терапии топическим глюкокортикостероидом

местные средства, что давало кратковременный эффект. Процесс приобрел торпидное течение с незначительным эффектом от проводимого лечения. Последняя ремиссия составила 2 мес. При осмотре патологический процесс расположен в области заушных складок, шеи, туловища, локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставов сгибательной, боковой и разгибательной поверхностей; представлен эритемой, папулами, шелушением, лихенификацией, повышенной сухостью кожи, множественными трещинами и зудом (рис. 5А, В). Выражен белый дермографизм. При обследовании в общем анализе крови уровень эозинофилов составил 9%. Иммунологическое обследование выявило высокие показатели общего IgE – 890 МЕ/мл, а также высокие титры антител к белкам некоторых продуктов. Назначена комплексная терапия кремом Комфодерм К 1 раз в день курсом 14 дней и эмоленты. После завершения терапии эритема, папулы, трещины исчезли, а шелушение и сухость хоть и уменьшились, но сохранялись (рис. 5С, D). Поэтому терапия местным ГКС и эмолентами была продолжена. Через 4 нед. патологический процесс полностью находится в состоянии ремиссии. При катамнестическом наблюдении выявлено увеличение продолжительности ремиссии до 5 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

АД является распространенным воспалительным заболеванием кожи в детском возрасте, для которого характерны нарушения функционирования кожного барьера и иммунная дисрегуляция. Представляет медико-социальную проблему в связи с неуклонным ростом заболеваемости и хронизацией процесса.

Наружная терапия является обязательной и важной составляющей комплексного лечения АД. Она должна быть дифференцированной и соответствовать патологическим изменениям кожи. Целью наружной терапии АД является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей. Несмотря на большое количество различных топических средств в арсенале дерматологов, наружные средства с керамидами и физиологическими липидами

представляют интерес особенно в педиатрической практике, поскольку позволяют уменьшить зуд и различные проявления воспаления на коже. Указанные факты способствуют удлинению продолжительности ремиссии и профилактике обострений АД. В этой связи применение топических кортикостероидов III класса и эмолентов, согласно современным российским согласительным документам, является неотъемлемой частью лечения и профилактики обострений АД.

Перед педиатром и узкими специалистами стоит очень трудная задача – лечение ребенка, страдающего атопическим дерматитом. Во многом успех лечения зависит от приверженности терапии самого пациента, его родителей и законных представителей, а также от преодоления стероидофобии. Полученные результаты применения лекарственного средства Комфодерм К при АД у детей продемонстрировали значительное снижение выраженности воспаления, уменьшение площади поражения кожи и интенсивности симптомов, снижение потребности в дополнительном приеме антигистаминных и противовоспалительных препаратов, возможность добиваться стойкой клинической ремиссии. Результаты доказывают соответствие метилпреднизолона ацепоната высоким требованиям по безопасности и эффективности, предъявляемым к топическим ГКС, а именно оптимальное сочетание местной активности 0,1%-ного крема и минимальный профиль нежелательных лекарственных реакций.

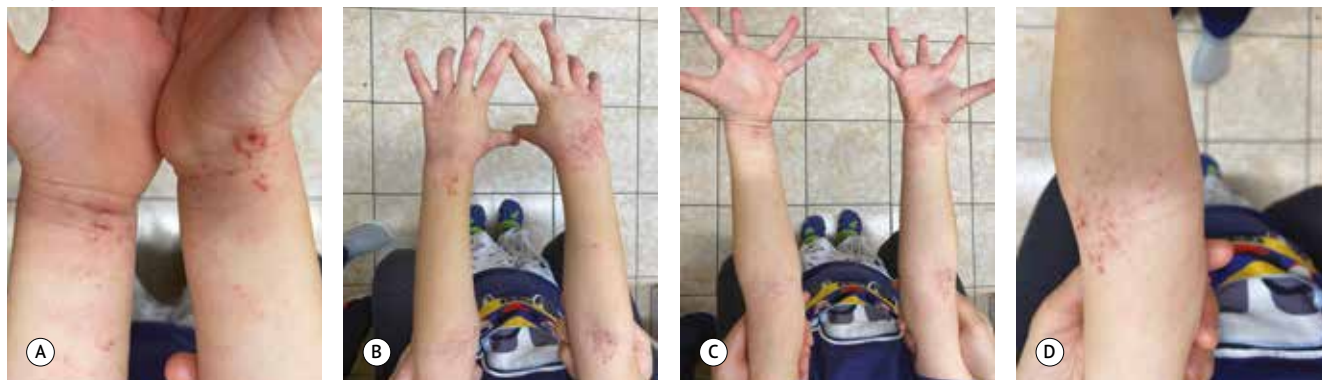
ВЫВОДЫ

1. Метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм К, АО АКРИХИН, Россия) в виде 0,1% крема эффективен у пациентов в возрасте от 4 месяцев до 3-х лет при лечении аллергического/контактного дерматита средней и тяжелой степени тяжести на различных участках тела, в том числе на лице.

2. Метилпреднизолона ацепоната может применяться в качестве стартовой терапии, а также как последующая терапия при неэффективности предшествующего лечения антигистаминными, антибактериальными, противовирусными препаратами, антимикотическими средствами у детей раннего возраста с целью устранения различных проявлений воспаления, зуда и ксероза.

● **Рисунок 5.** Пациент 3 лет с атопическим дерматитом


● **Figure 5.** Patient 3 years old with atopic dermatitis



А, В – кожные проявления: эритема, папулы, шелушение, лихенификация, трещины, повышенная сухость, зуд; С, D – после 14 дней комплексной терапии

3. При наружном применении Комфодерм К подавляет воспалительные и аллергические кожные реакции, что проявлялось уменьшением субъективных ощущений и объективных проявлений воспаления. Лекарственное средство Комфодерм К обладает хорошей переносимостью, удобен в применении, может применяться в качестве средства стартовой моно- или поликомпонентной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АД у детей.

Таким образом, препарат Комфодерм К у детей со среднетяжелой и тяжелой формами АД может быть рекомендован в качестве наружной терапии для

достижения выздоровления при остром процессе и ремиссии при хроническом варианте АД. В качестве практической рекомендации необходимо отметить, что купирование обострения кожного процесса не должно быть заключительным этапом лечения АД. Всем пациентам с АД вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений должны назначаться увлажняющие и смягчающие средства базового ухода за кожей. 

Поступила / Received 04.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.05.2023

Принята в печать / Accepted 20.06.2023

Список литературы / References

1. Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Зайнуллина О.Н. (ред.). *Атопический дерматит у детей: системный подход к профилактике и лечению*. М.: Медпрактика-М; 2017. 128 с.
Pechukurov D.V., Khismatullina Z.R., Zainullina O.N. (eds.). *Atopic dermatitis in children: a systematic approach to prevention and treatment*. Moscow: Medpraktika-M; 2017. 128 p. (In Russ.)
2. Мингалев Р.А., Кудрявцева А.В. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017;(1):8–14. Режим доступа: <https://journal.adair.ru/arhiv-vypuskov>.
Mingalev R.A., Kudryavtseva A.V. Atopic dermatitis in children as a multifactorial disease, causes and features of treatment. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2017;(1):8–14. (In Russ.) Available at: <https://journal.adair.ru/arhiv-vypuskov>.
3. Somanunt S., Chinratanapit S., Pacharn P., Visitsunthorn N., Jirapongsananuruk O. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2017;35(3):137–143. <https://doi.org/10.12932/AP0825>.
4. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т. и др. Атопический дерматит. *Российский аллергологический журнал*. 2021;(3):44–92. <https://doi.org/10.36691/RJA1474>.
Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaikov R.M., Ilyina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.T. et al. Atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;(3):44–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1474>.
5. Гуцуляк С.А. *Атопический дерматит у детей*. Иркутск; 2019. 72 с. Режим доступа: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/94cbe712_atopicheskiy_dermatit_uchebnoe_posobie.pdf.
Gutsulyak S.A. *Atopic dermatitis in children*. Irkutsk; 2019. 72 p. (In Russ.) Available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/94cbe712_atopicheskiy_dermatit_uchebnoe_posobie.pdf.
6. Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. What's new in atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2019;37(2):205–213. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.12.007>.
7. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part 1. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
8. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 49 с. Режим доступа: https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21120mz.pdf.
Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaikov R.M., Ilyina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.T. et al. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 49 p. (In Russ.) Available at: https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21120mz.pdf.
9. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении. *Лечащий врач*. 2017;(4):12–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/04/15436702>.
Smirnova G.I. Atopic dermatitis in children: the new in pathogenesis, diagnostics and treatment. *Lechaschi Vrach*. 2017;(4):12–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/04/15436702>.
10. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В. Особенности микробиома кожи у детей с атопическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2019;(5):304–309. <https://doi.org/10.15690/pf.v16i5.2060>.
Murashkin N.N., Materikin A.I., Opryatyn L.A., Epishev R.V., Ambarchyan E.T., Ivanov R.A., Fedorov D.V. Features of Cutaneous Microbiome in Children With Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options. *Pediatric Pharmacology*. 2019;(5):304–309 (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v16i5.2060>.
11. Di Cicco M.E., Licari A., Leone M., Bozzetto S., Chinellato I., Capristo C. et al. Impatto del microbioma (polmonare e intestinale) sull'asma. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 2018;2:26–32. Available at: <https://www.riaponline.it/article/impatto-del-microbioma-polmonare-e-intestinale-sullasma>.
12. Gerlich J., Benecke N., Peters-Weist A.S., Heinrich S., Roller D., Genuneit J. et al. Pregnancy and perinatal conditions and atopic disease prevalence in childhood and adulthood. *Allergy*. 2018;73(5):1064–1074. <https://doi.org/10.1111/all.13372>.
13. Sidbury R., Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):648–652. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.008>.
14. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*. 2017;46(4):562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>.
15. Chen Y.E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):143–155.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.016>.
16. Nakatsuji T., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):263–269. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.003>.
17. Sestito S., D'Auria E., Baldassarre M.E., Salvatore S., Tallarico V., Stefanelli E. et al. The role of prebiotics and probiotics in prevention of allergic diseases in infants. *Front Pediatr*. 2020;8:583946. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.583946>.
18. Силина Л.В., Чаплыгин А.В., Устинов М.В., Ласеев Д.И., Илюхина Е.В. Комплексная терапия атопического дерматита у детей: фокус на пробиотики и наружную терапию. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;(6):776–782. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061776>.
Silina L.V., Chaplygin A.V., Ustinov M.V., Laseev D.I., Ilyukhina E.V. Comprehensive therapy for atopic dermatitis in children: focus on probiotics and external therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;(6):776–782. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061776>.
19. Kim J.E., Kim H.S. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019;8(4):444. <https://doi.org/10.3390/jcm8040444>.
20. Tomczak H., Wróbel J., Jenerowicz D., Sadowska-Przytocka A., Wachal M., Adamski Z., Czarnecka-Operacz M.M. The role of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: microbiological and immunological implications. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(4):485–491. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.77056>.
21. Хардикова С.А., Дмитрук В.С. Базисная комплексная терапия атопического дерматита: применение смягчающих средств как важный фактор восстановления кожного барьера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;(5):591–596. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051591>.
Khardikova S.A., Dmitruk V.S. Basic complex therapy of atopic dermatitis: Use of emollients as an important factor of skin barrier regeneration. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;(5):591–596. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051591>.
22. Pereira M.P., Mittal A., Ständer S. Current treatment strategies in refractory chronic pruritus. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;46:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.11.007>.
23. Nikolovski J., Stamatatos G., Kollias N., Wiegand B. Barrier Function and Water-Holding and Transport Properties of Infant Stratum Corneum are different from adults and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1728–1736. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701239>.
24. Leung A., Balaji S., Keswani S.G. Biology and Function of Fetal and Pediatric Skin. *Facial Plast Surg Clin North*. 2013;21(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2012.10.001>.
25. Касихина Е.И. Пеленочный дерматит: факторы риска, особенности течения, лечения и профилактики. *ПМЖ*. 2017;(5):368–372. Режим доступа:

- https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Pelenochnyy_dermatit_faktory_riska_osobennosti_techeniya_lecheniya_i_profilaktiki.
Kasikhina E.I. Diaper dermatitis: risk factors, features of the course, treatment and prevention. *RMJ*. 2017;(5):368–372. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Pelenochnyy_dermatit_faktory_riska_osobennosti_techeniya_lecheniya_i_profilaktiki.
26. Folster-Holst R., Buchner M., Proksch E. Diaper dermatitis. *Hautarzt*. 2011;62(9):699–708. <https://doi.org/10.1007/s00105-011-2223-9>.
 27. Nourbakhsh S.M.-K., Rouhi-Boroujeni H., Kheiri M., Mobasheri M., Shirani M., Ahrani S. et al. Effect of Topical Application of the Cream Containing Magnesium 2% on Treatment of Diaper Dermatitis and Diaper Rash in Children A Clinical Trial Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(1):4–6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/14997.7143>.
 28. Blume-Peytavi U., Hauser M., Lünemann L., Stamatatos G.N., Kottner J., Bartels N.G. Prevention of diaper dermatitis in infants (A literature review). *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):413–429. <https://doi.org/10.1111/pde.12348>.
 29. Silverberg N.B., Silverberg J.I. Atopic dermatitis: Part I. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):341–343. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.003>.
 30. Vaughn A.R., Foolad N., Maarouf M., Tran K.A., Shi V.Y. Micronutrients in atopic dermatitis: a systematic review. *J Altern Complement Med*. 2019;25(6):567–577. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0363>.
 31. Sullivan M., Silverberg N.B. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol*. 2017;35:349–353. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.006>.
 32. Sugita K., Akdis C.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020;69(2):204–214. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.013>.
 33. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Наружная терапия atopического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2017;(19):149–152. Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. External therapy of atopic dermatitis in children. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(19):149–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-149-152>.
 34. Silvestre S.J.F., Romero-Pérez D., Encabo-Durán B. Atopic dermatitis in adults: a diagnostic challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78–88. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0138>.
 35. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol*. 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>.
 36. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>.
 37. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Карамова А.Э., Прошутинская Д.В. Перспективные направления в терапии atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;(5):32–44. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46>.
Kubanov A.A., Kubanova A.A., Karamova A.E., Proshutinskaya D.V. Biological Therapeutic Treatment of Atopic Dermatitis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;(5):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46>.
 38. Dissanayake E., Tani Y., Nagai K., Sahara M., Mitsuishi C., Togawa Y. et al. Skin care and synbiotics for prevention of atopic dermatitis of food allergy in newborn infants: A2X2 factorial, randomized, non-treatment controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(3):202–211. <https://doi.org/10.1159/000501636>.
 39. Draelos Z.D., Feldman S.R., Berman B., Olivadoti M., Sierka D., Tallman A.M. et al. Tolerability of topical treatment for atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2019;9(1):71–102. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0280-7>.
 40. Moncrieff G., Lied-Lied A., Nelson G., Holy C.E., Weinstein R., Wei D., Rowe S.B.M.C. Cost and effectiveness of prescribing emollient therapy for atopic eczema in UK primary care in children and adults: a large retrospective analysis of the Clinical Practice Research Datalink. *Dermatol*. 2018;18(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12895-018-0076-y>.
 41. Skjerven H.O., Rehbinder E.M., Vettukattil R., LeBlanc M., Granum B., Haugen G. et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2020;21;395(10228):951–961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32983-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32983-6).
 42. Williams H.C., Chalmers J. Prevention of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):380–388. <https://doi.org/10.2340/00015555-3516>.
 43. Хардинова С.А., Дмитриук В.С. Современные аспекты топической терапии atopического дерматита у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;(1):55–61. <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801156>.
Khardikova S.A., Dmitruk V.S. Modern aspects of topical therapy of atopic dermatitis in children. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;(1):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801156>.
 44. He A., Feldman S.R., Fleischer A.B.Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):92–96. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.077>.
 45. González-López G., Ceballos-Rodríguez R.M., González-López J.J., Feito Rodríguez M., Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):688–695. <https://doi.org/10.1111/bjd.15165>.
 46. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen I.E., Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018;73(3):696–704. <https://doi.org/10.1111/all.13320>.
 47. Brown S.J., Elias M.S., Bradley M. Genetics in atopic dermatitis: historical perspective and future prospects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):349–357. <https://doi.org/10.2340/00015555-3513>.
 48. Карамова А.Э., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Аулова К.М. Оценка степени тяжести atopического дерматита – стандартизированные индексы тяжести ScORAD и EASI. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;(3):53–60. <https://doi.org/10.25208/vdv1335>.
Karamova A.E., Chikin V.V., Znamenskaya L.F., Aulova K.M. Assessment of the severity of atopic dermatitis – ScORAD and EASI. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;(3):53–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1335>.
 49. Chopra R., Vakharia P.P., Sacotte R., Patel N., Immaneni S., White T. et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective ScORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1316–1321. <https://doi.org/10.1111/bjd.15641>.
 50. Wollenberg A., Christen-Zach S., Taieb A., Paul C., Thyssen J.P., de Druin-Weller M. et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
 51. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Струкова Е.И., Топорова Н.П. Тактика наружной терапии atopического дерматитом с применением различных лекарственных форм топического глюкокортикостероида. *Лечащий врач*. 2020;(2):58–63. Режим доступа <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437501>.
Kungurov N.V., Kokhan M.M., Keniksfeest Yu.V., Strukova E.I., Toporova N.P. Tactics of topical therapy of patients with atopic dermatitis using various dosage forms of topical glucocorticosteroid. *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):58–63. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437501>.
 52. Chi C.C., Kirtschig G., Aberer W., Gabbud J.P., Lipozenčić J., Kárpáti S. et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):761–773. <https://doi.org/10.1111/jdv.14101>.
 53. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017;56(6):691–697. <https://doi.org/10.1111/ijd.13485>.
 54. Цыкин А.А., Хамаганова И.В. Применение метилпреднизолона ацепоната в комплексной терапии atopического дерматита у детей. *Фарматека*. 2017;(11):52–56. Режим доступа <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35242>.
Tsykin A.A., Khamaganova I.V. The use of methylprednisolone aceponate in the complex therapy of atopic dermatitis in children. *Farimateka*. 2017;(11):52–56. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35242>.
 55. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е., Алексеева А.А., Вишнёва Е.А., Калугина В.Г., Аримова П.С. Применение местных глюкокортикостероидов в лечении дерматитов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;(5):380–385. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2063>.
Levina Yu.G., Namazova-Baranova L.S., Efendieva K.E., Alekseeva A.A., Vishneva E.A., Kalugina V.G., Arimova P.S. Local Glucocorticoids in Treatment of Children with Dermatitis. *Current Pediatrics*. 2019;(5):380–385. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2063>.
 56. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнёва Е.А., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А. Место топического глюкокортикостероида метилпреднизолона ацепоната в наружной терапии atopического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2017;(6):520–526. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1836>.
Levina Yu.G., Alekseeva A.A., Vishneva E.A., Efendieva K.E., Dobrynina E.A. The role of topical glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate in external therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatric Pharmacology*. 2017;(6):520–526. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1836>.
 57. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
 58. Gelmetti C., Wollenberg A. Atopic dermatitis – all you can do from the outside. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):19–24. <https://doi.org/10.1111/bjd.12957>.
 59. Kaminska E. The role of emollients in atopic dermatitis in children. *Dev Period Med*. 2018;22(4):396–403. <https://doi.org/10.34763/devperiodmed.20182204.396403>.
 60. Araviiskaia E., Pincelli C., Sparavigna A., Luger T. The Role of a Novel Generation of Emollients, “Emollients Plus”, in Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2022;15:2705–2719. <https://doi.org/10.2147/CCID.S389697>.
 61. Singh S., Behl T., Sharma N., Zahoor I., Chigurupati S., Yadav S. et al. Targeting therapeutic approaches and highlighting the potential role of nanotechnology in atopic dermatitis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(22):32605–32630. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18429-8>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закирова, Д.Т. Шаяпова

Написание текста – А.М. Закирова А.М., Э.Л. Рашитова

Сбор и обработка материала – А.М. Закирова, Д.Т. Шаяпова, Х.М. Вахитов, Л.Ю. Пальмова, А.Г. Кадриев, Э.Л. Рашитова, А.А. Кадриев, О.В. Караманян

Обзор литературы – А.М. Закирова, Х.М. Вахитов, Л.Ю. Пальмова, А.Г. Кадриев, Э.Л. Рашитова

Перевод на английский язык – Э.Л. Рашитова

Анализ материала – А.М. Закирова, Д.Т. Шаяпова

Статистическая обработка – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, А.А. Кадриев, О.В. Караманян

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova, Dilyara T. Shayapova

Text development – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova

Collection and processing of material – Alfiya M. Zakirova, Dilyara T. Shayapova, Khakim M. Vakhitov, Lyubov Yu. Palmova, Albert G. Kadriev, Elina L. Rashitova, Amir A. Kadriev, Oganess V. Karamanyan

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Khakim M. Vakhitov, Lyubov Yu. Palmova, Albert G. Kadriev, Elina L. Rashitova

Translation into English – Elina L. Rashitova

Material analysis – Alfiya M. Zakirova, Dilyara T. Shayapova

Statistical processing – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Amir A. Kadriev, Oganess V. Karamanyan

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., заместитель декана педиатрического факультета, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; Scopus Author ID: 56175496000; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; SPIN-код: 4214-9400; azakirova@gmail.com

Шаяпова Дилляра Тагировна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; заведующая пульмонологическим отделением детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; pdb-fp@yandex.ru

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

Пальмова Любовь Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palmova@bk.ru

Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Рашитова Элина Ленаровна, студент педиатрического факультета, лаборант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; Scopus Author ID: 57214085589; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; SPIN-код: 1196-2131; elina.rashitova@gmail.com

Кадриев Амир Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; levis2929@mail.ru

Караманян Оганес Вартанович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0004-3732-2166>; karamanyan.2410@yandex.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 56175496000; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Dilyara T. Shayapova, Assistant of the Department of Propaedeutics of Childhood 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, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; pdb-fp@yandex.ru

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

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

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Assistant 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

Elina L. Rashitova, Student of the Faculty of Pediatrics, Laboratory Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 57214085589; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Amir A. Kadriev, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; levis2929@mail.ru

Oganess V. Karamanyan, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3732-2166>; karamanyan.2410@yandex.ru

Обоснование применения препаратов с декспантенолом в наружной терапии дерматозов у детей и взрослых

А.С. Стадникова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, tonya-st@yandex.ru

О.Б. Тамразова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

Г.А. Новик³, <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>, ga_novik@mail.ru

Г.Э. Баграмова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, bagramovaga@mail.ru

А.С. Воробьева², <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>, dr.alex@bk.ru

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Нарушение кожного барьера играет основную роль в развитии многих кожных заболеваний и состояний, таких как сухая кожа, чувствительная кожа, атопический дерматит, контактный дерматит и т. д. Целями топической терапии больных атопическим дерматитом являются не только подавление воспалительной реакции в коже, но также и восстановление разрушенного защитного липидного барьера эпидермиса. Декспантенол синтезирован в середине прошлого века и представляет собой производное пантотеновой кислоты. Топический декспантенол хорошо проникает в кожу, где превращается в пантотеновую кислоту, входящую в состав кофермента А, и таким образом участвует в регуляции синтеза жирных кислот и сфинголипидов – компонентов рогового слоя эпидермиса. Таким образом, пантотеновая кислота необходима для нормального функционирования эпителия. Топический декспантенол улучшает гидратацию кожи за счет своих гигроскопических свойств и способности удерживать влагу. Гидратирующий эффект взаимосвязан с его способностью восстанавливать эпидермальный барьер кожи. Также декспантенол усиливает дифференцировку кератицитов и синтез липидов, стимулируя регенерацию эпидермиса. По данным исследований, эффективность декспантенола сопоставима с эффективностью глюкокортикостероидов слабой степени активности. Декспантенол является активным ингредиентом препарата Пантодерм, который выпускается в форме крема и мази. Содержание декспантенола в мази и креме Пантодерм составляет 5%. В статье приведены собственные клинические примеры лечения пациентов с атопическим дерматитом и назначением комбинированной терапии. В выводах заключение о том, что использование комбинации топических глюкокортикостероидов и декспантенола может повысить эффективность терапии больных атопическим дерматитом.

Ключевые слова: декспантенол, пантотеновая кислота, дерматозы, атопический дерматит, барьерная функция кожи, гидратация кожи

Для цитирования: Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Новик Г.А., Баграмова Г.Э., Воробьева А.С. Обоснование применения препаратов с декспантенолом в наружной терапии дерматозов у детей и взрослых. *Медицинский совет.* 2023;17(12):140–148. <https://doi.org/10.21518/ms2023-223>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rationale for the use of dexpanthenol drugs as part of the external therapy of dermatoses in children and adults

Antonina S. Stadnikova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, tonya-st@yandex.ru

Olga B. Tamrazova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

Gennady A. Novik³, <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>, ga_novik@mail.ru

Gayane E. Bagramova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, bagramovaga@mail.ru

Alexandra S. Vorobeveva², <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>, dr.alex@bk.ru

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

² Bashlyayeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Impaired skin barrier plays a major role in the development of many skin diseases and conditions such as dry skin, sensitive skin, atopic dermatitis, contact dermatitis, etc. The topical therapy aims at not only suppressing the inflammatory response in the skin, but also at regenerating the destroyed protective epidermal lipid barrier in atopic dermatitis patients. Dexpanthenol was produced by synthesis in the middle of the last century and is a derivative of pantothenic acid. Topical dexpanthenol is well absorbed through the skin, where it is converted into pantothenic acid, a component of coenzyme A, and thus participates in the regulation of the synthesis of fatty acids and sphingolipids, components of the stratum corneum. Therefore, pantothenic acid is essential for the normal functioning of the epithelium. Topical dexpanthenol improves skin hydration due to its hygroscopic properties and ability to retain moisture. The hydrating effect is interrelated with its capacity to regenerate the epidermal barrier of the skin. Dexpanthenol also enhances the differentiation of corneocytes and lipid synthesis, stimulating the regeneration of the epidermis. Numerous studies show that the efficacy of dexpanthenol is comparable to the efficacy of glucocorticosteroids by a weak degree of activity. Dexpanthenol is the active ingredient of Pantoderm, which is available as cream and ointment. Pantoderm ointment and cream contain 5% dexpanthenol. The article presents its own clinical reports of the treatment of patients with atopic dermatitis and administration of the combination therapy. It may be concluded that the use of topical glucocorticosteroids combined with dexpanthenol can increase the effectiveness of therapy in patients with atopic dermatitis.

Keywords: dexpanthenol, pantothenic acid, dermatosis, atopic dermatitis, skin barrier function, skin hydration

For citation: Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Novik G.A., Bagramova G.E., Vorobeva A.S. Rationale for the use of dexpanthenol drugs as part of the external therapy of dermatoses in children and adults. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):140–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-223>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пантотеновая кислота – водорастворимый витамин группы В (витамин В5), который играет важную роль в метаболических процессах, поддерживающих нормальное функционирование эпидермального барьера кожи. Впервые пантотеновую кислоту открыл американский биохимик Роджер Дж. Уильямс в 1933 г. во время изучения им метаболизма микроорганизмов [1, 2]. Название пантотеновой кислоты связано с широким распространением ее в природе (греческое слово «пантотен» означает «всюду»). В 1938 г. этот же автор выделил ее из дрожжей и печени в высокоочищенном состоянии в форме кристаллической кальциевой соли, а в 1940 г. была расшифрована ее структура, подтвержденная химическим синтезом. Ученые доказали, что пантотеновая кислота оказывает выраженное стимулирующее действие на пролиферацию клеток дрожжей. Данное открытие привело к разработке в 1944 г. первого аналога пантотеновой кислоты для местного применения. Декспантенол – стабильный спиртовой аналог пантотеновой кислоты, который легко проникает в более глубокие слои кожи, достигая высоких концентраций, благодаря своей форме эмульсия «вода в масле» [3, 4]. При наружном применении декспантенол конвертируется в пантотеновую кислоту, которая является составной частью кофермента А [5]. Коэнзим А ускоряет синтез жирных кислот и сфинголипидов, важных липидных компонентов рогового слоя эпидермиса [6–9]. Таким образом, пантотеновая кислота необходима для нормального функционирования эпителия организма [10]. К основным свойствам декспантенола относятся: увлажнение и защита кожи от потери влаги [11, 12]; усиление пролиферации фибробластов и ускорение реэпителизации при заживлении

ран [13, 14]; противовоспалительное действие [15]. В настоящее время топический декспантенол существует в концентрациях от 2 до 5% в различных формах: крем, капли, гель, лосьон, мазь, раствор, спрей, которые могут быть назначены в зависимости от индивидуальных потребностей и возраста пациента. При воспалительных заболеваниях полости рта и горла декспантенол даже используется в виде леденцов и быстро растворимых пастилок [6].

ДЕКСПАНТЕНОЛ В ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ

В течение десятилетий декспантенол добавляют в состав многих средств по уходу за кожей [11, 16, 17], в том числе в шампунях и бальзамах для волос. Известно, что декспантенол улучшает гидратацию кожи за счет своих гигроскопических свойств и способности удерживать влагу [10, 18]. Гидратирующий эффект взаимосвязан с его способностью восстанавливать эпидермальный барьер [4]. По данным экспериментального исследования, проведенного в Швеции, о влиянии декспантенола на кожу свиней, было выявлено, что препарат увеличивает молекулярную подвижность липидных и белковых структур рогового слоя, тем самым создавая условия для гидратации кожи в обезвоженных участках. Также было продемонстрировано, что декспантенол взаимодействует с липидными структурами экстрацеллюлярных ламелл и белковыми остатками в корнеоцитах рогового слоя, компенсируя недостаточную гидратацию за счет увеличения молекулярной подвижности [19]. Точные механизмы, с помощью которых декспантенол восстанавливает и защищает кожный барьер, до конца не изучены. Увлажняющие крема с провитамином В5 создают среду и контролируют ферменты, поддерживающие основные

физиологические процессы (функционирование энзимов), необходимые для сохранения или восстановления структуры кожного барьера. Кроме того, топические средства способны проникать в более глубокие слои эпидермиса, выстраиваясь в процесс синтеза барьерных липидов и созревания корнеоцитов [20]. Можно сказать, что

● **Рисунок 1.** Солнечный ожог у 5-летнего ребенка

● **Figure 1.** A sunburn in a 5-year-old child



● **Рисунок 2.** Пеленочный дерматит у 5-месячного ребенка

● **Figure 2.** Diaper dermatitis in a 5-month-old baby



● **Рисунок 3.** Трофические язвы кожи голени у 70-летней пациентки

● **Figure 3.** Trophic skin ulcers on the lower part of the legs in a 70-year-old patient



декспантенол усиливает дифференцировку корнеоцитов и синтез липидов, стимулируя регенерацию эпидермиса. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором приняли участие 60 здоровых пациентов показали, что ежедневное 2-кратное использование топического декспантенола в концентрации 2,5% в течение 7 дней значительно улучшает гидратацию кожного барьера и уменьшает трансэпидермальную потерю воды в сравнении с группой контроля [21].

Немецкий ученый Н. Eggensperger [11] описал положительные эффекты декспантенола у пациентов после трансплантации кожи, а также при лечении рубцов, ожогов (рис. 1) и различных дерматозов.

Были описаны наиболее выраженные эффекты провитамина В5: стимуляция эпителизации, грануляции и уменьшение выраженности зуда. Также было отмечено, что декспантенол способен уменьшать выраженность местного кровотока, оказывая умеренный сосудосуживающий и противовоспалительный эффекты. В других исследованиях мазь с декспантенолом показала свою эффективность при лечении пеленочного дерматита (рис. 2), что послужило обоснованием к применению провитамина В5 для терапии и профилактики воспалительных заболеваний аногенитальной области у младенцев [22–25].

Немецкий ученый Е.В. Moosmann [26] отметил, что терапия декспантенолом ускоряет эпителизацию при заживлении ран. Результаты данных исследований в дальнейшем послужили обоснованием для применения провитамина В5 при лечении язв нижних конечностей (рис. 3) [21, 27] и перианальных трещин [28].

В многоцентровом исследовании, которое проводилось с участием 483 пациентов (41,8% с атопическим дерматитом, 19,7% с вульгарным ихтиозом, 9,3% с псориазом, 9,3% с контактным дерматитом) применяли топический декспантенол в качестве дополнительного средства по уходу за кожей [29]. Через 3–4 недели применения топического декспантенола отмечалось значительное улучшение всех симптомов: сухости, шероховатости, шелушения, зуда, эритемы, наличия эрозий, трещин (рис. 4).

По результатам исследования все симптомы улучшились более чем на 80% от исходного уровня, тогда как регресс сухости и шелушения – более чем на 90%. Более 90% исследуемых оценили косметические эффекты топического декспантенола как «хорошие» или «очень хорошие». Исследователи обнаружили у топического декспантенола способность защищать кожу от воздействия раздражителей [30]. Обработка раздражителем лаурилсульфатом натрия участков кожи, на которые в течение 21 дня наносили декспантенол, не привела к повышению трансэпидермальной потери воды, что свидетельствует о сохранении гидратации рогового слоя и на фоне применения декспантенола [31, 32].

При наружном использовании декспантенол быстро превращается в пантотеновую кислоту, что приводит к очень низкой его токсичности. Однако в литературе сообщается об одиночных случаях локальных аллергических реакций или раздражения кожи на фоне применения декспантенола [33–35].

● **Рисунок 4.** Динамика симптомов при использовании топического 3% декспантенола у пациентов с различными дерматозами (n = 483)

● **Figure 4.** Changes in symptoms during the use of topical 3% dexpanthenol in patients with various dermatoses (n = 483)



Примечание. Симптомы оценивались по 5-балльной шкале: 0 – отрицательные; 1 – незначительные, диффузные или частичные; 2 – выраженные, резко очерченные; 3 – тяжелые без инфильтрации; 4 – тяжелые с инфильтрацией [29].

РОЛЬ ТОПИЧЕСКОГО ДЕКСПАНТЕНОЛА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Нарушение барьерной функции кожи при атопическом дерматите (АтД) приводит к увеличению трансэпидермальной потери воды и уменьшению гидратации рогового слоя [36, 37]. Клинические исследования показали, что ежедневное использование базисных средств может предотвратить развитие АтД и увеличить период ремиссии [35, 38]. В европейских и российских клинических рекомендациях по лечению АтД предполагается обязательное применение увлажняющих и смягчающих средств – эмоленов. Эмоленты относятся к средствам базисной терапии АтД [39, 40]. При легком течении АтД эмоленты могут применяться в качестве монотерапии. При среднетяжелом и тяжелом течении эмоленты являются частью комбинированной терапии и должны применяться в составе поддерживающего лечения и профилактики обострений [41, 42]. Благодаря доказанному увлажняющему и регенерирующему действию декспантенол незаменим в комплексной терапии АтД. Проведенные исследования показали, что ежедневное применение эмоленов с декспантенолом у пациентов с АтД приводит к снижению длительности и кратности применения топических глюкокортикостероидов (ТГКС), а также к удлинению межрецидивного периода заболевания [43–45]. По результатам многоцентрового проспективного исследования, в котором детям раннего возраста с легкой формой АтД в период ремиссии в течение 3 месяцев ежедневно на кожу туловища наносили топический декспантенол, у 96% пациентов не отмечалось обострений заболевания в последующем по сравнению с 77% пациентов в группе без топического декспантенола [46]. По данным исследования с использованием в уходе очищающего масла и крема, содержащих 5% декспантенол,

у пациентов с атопической экземой кистей рук – у 24 пациентов (73%) отмечалось улучшение, а у 9 (27%) – стабилизация кожного процесса [47]. При проведении корнеометрии у всех пациентов на 8-й день лечения было отмечено значительное увеличение показателя увлажненности кожи, которое сохранялось на протяжении длительного времени ($p < 0,0001$). Ученые доказали, что эффективность декспантенола в топической терапии АтД легкой и среднетяжелой степени тяжести сопоставима с эффективностью гидрокортизона [43]. В связи с этим группа экспертов предложила пациентам с легкой и среднетяжелой формой АтД при ежедневном применении декспантенола сократить кратность использования ТГКС [48].

Декспантенол является активным ингредиентом препарата Пантодерм, который выпускается в форме крема и мази. Содержание декспантенола в мази и креме Пантодерм составляет 5%. Приводим собственные клинические наблюдения использования препарата Пантодерм в комбинированной терапии АтД у детей и взрослых.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К. 12 лет обратилась к врачу-дерматологу ДГКБ имени З.А. Башляевой 02.05.2023 с жалобами на наличие высыпаний на коже кистей, сопровождающихся умеренным зудом. При уточнении анамнеза пациентка с младенческого возраста страдает АтД. В возрасте 3 лет мама пациентки отметила улучшение течения кожного процесса, в возрасте 7 лет – дебют аллергического ринита. Пациентка обратилась к врачу-аллергологу, было проведено исследование специфических IgE к респираторным аллергенам, по результатам которого выявлено повышение к пыльце березы, ольхи, лещины. В возрасте 8 лет появление высыпаний на коже тыльной поверхности кистей, лица, губ. Кожный процесс носил рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений, одна из возможных причин обострений – погрешность в диете. Пациентка неоднократно обращалась к дерматологу, получала антигистаминную и десенсибилизирующую терапию, наружно использовала ТГКС, антибактериальные мази, эмоленты с кратковременным положительным эффектом. Также в течение длительного времени пациентка соблюдает гипоаллергенную диету.

При осмотре у пациентки на коже тыльной поверхности кистей отмечались очаги эритемы ярко-розового цвета, неправильной формы, границы четкие с выраженным мелкопластинчатым шелушением на поверхности, неглубокими трещинами, покрытыми серозными корочками (рис. 5). Кожа губ была гиперемирована, умеренно отечна, на поверхности отмечалось мелкопластинчатое шелушение (рис. 6).

Отмечались выраженная сухость кожных покровов, лихенификация кожи шеи, локтевых сгибов и подколенных ямок. У пациентки были выражены складки Денни Моргана, отмечались ретроаурикулярные трещины, сухость кожи верхних век обоих глаз. Основной субъективной жалобой пациентки являлся зуд умеренной интенсивности, болезненность в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составила 20 баллов.

- **Рисунок 5.** Эритема, шелушение, трещины на коже тыльной поверхности кистей у пациентки с atopическим дерматитом
- **Figure 5.** Erythema, peeling, cracks on the dorsum skin of the hands in a patient with atopic dermatitis



- **Рисунок 7.** Пациентка К. через 7 дней от начала комплексной терапии комбинированным топическим глюкокортико-стероидом с кремом Пантодерм
- **Figure 7.** Patient K. 7 days after initiation of the complex therapy with a topical glucocorticosteroid combined with Pantoderm cream



- **Рисунок 8.** Пациентка К. через 7 дней от начала терапии мазью Пантодерм
- **Figure 8.** Patient K. 7 days after initiation of therapy with Pantoderm ointment



- **Рисунок 6.** Эритема, шелушение кожи губ у пациентки с atopическим дерматитом
- **Figure 6.** Erythema, peeling on the lip skin in a patient with atopic dermatitis



Пациентке был выставлен диагноз – «Атопический дерматит, подростковая форма, подострое течение. Хроническая экзема кистей, вторичное инфицирование. Экзематозный хейлит». Пациентке на кожу кистей была рекомендована комплексная терапия с использованием комбинированного ТГКС с антибактериальным и противогрибковым компонентом (крема бетаметазона дипропионат + гентамицин + клотримазол) 1 раз в день совместно с кремом с декспантенолом (кремом Пантодерм) 2 раза в день в течение 10 дней, на кожу губ – мазь с декспантенолом (мазь Пантодерм) 2 раза в день в течение 10 дней. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно уже на 7-й день лечения. Объективно на коже тыльной поверхности кистей отмечались единичные очаги эритемы светло-розового цвета с нечеткими границами (рис. 7), на коже губ – полный регресс кожного процесса (рис. 8), оценка SCORAD составила 3 балла. Крем и мазь Пантодерм были рекомендованы для постоянного применения на кожу кистей и губ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка М. 18 лет обратилась к дерматологу ДГКБ имени З.А. Башляевой 02.08.2022 с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже лица, туловища, сопровождаемых умеренным зудом. При уточнении анамнеза пациентка страдает АтД с раннего детского возраста, кожный процесс носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около 2 раз в год. Одни из причин обострений – нервно-эмоциональное напряжение, занятия физической культурой, погрешность в диете. Пациентка неоднократно обращалась к дерматологу, получала антигистаминную и десенсибилизирующую терапию, наружно использовала ТГКС, антибактериальные мази, эмоленты с кратковременным положительным эффектом. Кроме того, периодически наблюдалось вторичное инфицирование кожных высыпаний, в связи с чем пациентка

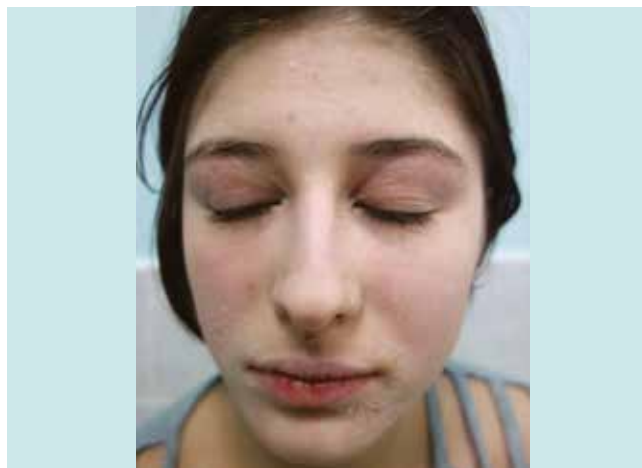
неоднократно получала системную и наружную антибактериальную терапию с положительным эффектом.

При осмотре у пациентки на коже лица, верхних и нижних век обоих глаз отмечались очаги эритемы светло-розового цвета, умеренно отечные, границы нечеткие, выраженное мелко-пластинчатое шелушение на поверхности (рис. 9). На коже живота отмечались очаги эритемы светло-розового цвета неправильной формы с нечеткими границами, акцент фолликулярного рисунка, выраженная сухость, дисхромия (рис. 10).

Отмечались выраженная сухость кожных покровов, лихенификация кожи шеи, локтевых сгибов и подколенных ямок. У пациентки были выражены складки Денни Моргана, бледность носогубного «треугольника», ретроаурикулярные трещины. Основной субъективной жалобой пациентки являлся зуд умеренной интенсивности в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составляла 33 балла.

● **Рисунок 9.** Эритема, шелушение кожи лица, верхних и нижних век обоих глаз у пациентки с атопическим дерматитом

● **Figure 9.** Erythema, skin peeling on the face, upper and lower eyelids of both eyes in a patient with atopic dermatitis



● **Рисунок 11.** Пациентка М. через 10 дней от начала комплексной терапии топическим глюкокортикостероидом с кремом Пантодерм

● **Figure 11.** Patient M. 10 days after initiation of the complex therapy with topical glucocorticosteroid and Pantoderm cream



Пациентке был выставлен следующий диагноз – «Атопический дерматит, подростково-взрослая форма, в стадии обострения. Токсико-аллергический дерматит». Больной была рекомендована комплексная терапия с использованием ТГКС (крем метилпреднизолона ацепонат) 2 раза в день совместно с кремом с декспантенолом (крем Пантодерм) 2 раза в день в течение 10 дней со снижением кратности применения ТГКС в течение последующих 10 дней. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно по прошествии 10 дней. Объективно на коже лица отмечалась незначительная гиперемия, слабовыраженное мелко-пластинчатое шелушение, единичные эрозии (рис. 11), на коже живота был выражен акцент фолликулярного рисунка, дисхромия (рис. 12), оценка SCORAD составила 10 баллов.

● **Рисунок 10.** Очаги эритемы, сухость, дисхромия, акцент фолликулярного рисунка кожи живота у пациентки с атопическим дерматитом

● **Figure 10.** Erythematous foci, dryness, dyschromia, accentuation of the follicular pattern of the abdomen skin in a patient with atopic dermatitis



● **Рисунок 12.** Пациентка М. через 10 дней от начала комплексной терапии топическим глюкокортикостероидом с кремом Пантодерм

● **Figure 12.** Patient M. 10 days after initiation of the complex therapy with topical glucocorticosteroid and Pantoderm cream



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделяют различные фенотипы и эндотипы АТД в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, течения заболевания (хронизации), сопутствующих заболеваний и т. д. [49, 50]. Независимо от подтипа АТД всем пациентам при длительной поддерживающей терапии после купирования обострения для сохранения адекватного уровня увлажненности кожи и удлинения ремиссии необходимо постоянно использовать препараты с декспантенолом как минимум 2 раза в день [51, 52].

Декспантенол, входящий в состав препарата Пантодерм, улучшает барьерные свойства кожи, препятствует избыточной потере влаги, оказывает противовоспалительное действие и ускоряет процессы эпителизации. Топические препараты с провитамином В5 могут быть рекомендованы в составе комплексной наружной терапии у пациентов со среднетяжелой или тяжелой формой АТД, а при легком течении АТД – в качестве монотерапии.



Поступила / Received 14.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.06.2023

Принята в печать / Accepted 10.06.2023

Список литературы / References

- Kelly G.S. Pantothenic acid. Monograph. *Altern Med Rev.* 2011;16:263–274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21951027/>.
- Lanska D.J. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):246–253. <https://doi.org/10.1159/000343115>.
- Stuttgen G., Krause H. Die percutane absorption von tritium-markiertem panthenol bei mensch und tier. *Arch Klin Exp Derm.* 1960;209:578–82. <https://doi.org/10.1007/BF00477492>.
- Wollina U., Kubicki J. Multiaktive eigenschaften von dexpanthenol-haltigen externa. *Kosm Med.* 2007;28:122–128. Available at: https://www.researchgate.net/publication/263278521_Multiaktive_Eigenschaften_von_Dexpanthenol-haltigen_Externa.
- Abiko Y., Tomikawa M., Shimizu M. Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid. *J Vitaminol (Kyoto).* 1969;15(1):59–69. <https://doi.org/10.5925/jnsy1954.15.59>.
- Proksch E., Jensen J.M. Dexpanthenol. In Barel A.O., Paye M., Maibach H.I., ed. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 2nd ed. New York, London: Taylor & Francis Group; 2006, p. 399–406. <https://doi.org/10.1201/b14400>.
- Proksch E., Holleran W.M., Menon G.K., Elias P.M., Feingold K.R. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol.* 1993;128(5):473–482. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb00222.x>.
- Slyshenkov V.S., Rakowska M., Moiseenok A.G., Wojtczak L. Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich ascites tumor cells against lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 1995;19(6):767–772. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)00084-B](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00084-B).
- Proksch E., Nissen H.P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. *J Dermatolog Treat.* 2002;13(4):173–178. <https://doi.org/10.1080/09546630212345674>.
- Wollina U. Zur klinischen wirksamkeit von dexpanthenol. *Kosm Med.* 2001;22:180–186. Available at: https://www.researchgate.net/publication/263278358_Zur_klinischen_Wirksamkeit_von_Dexpanthenol.
- Eggensperger H. Multiaktive Wirkstoffe für Kosmetika: Teil II. *Seifen Öle Fette Wachse J.* 1994;120(9):534–538. Available at: <https://www.econbiz.de/Record/multiaktive-wirkstoffe-f%C3%BCr-kosmetika-teil-ii-eggensperger/10006801140>.
- Verse T., Klöcker N., Riedel F., Pirsig W., Scheithauer M.O. Dexpanthenol - Nasenspray vs. Nasensalbe. *HNO.* 2004;52:611–615. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0961-4>.
- Abdel Hamid M., Kassem A.A., Mattha A.G., El-Khatib G. Evaluation of the biological activity of some medicated solidified sodium stearate-based sticks (SSSS). *Drug Dev Ind Pharm.* 1984;10(6):685–697. <https://doi.org/10.3109/03639048409041415>.
- Hauptmann S., Schäfer H., Fritz A., Hauptmann P. The growth modifying effect of wound ointments on cell cultures. *Hautarzt.* 1992;43(7):432–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1506201>.
- Pittermann W., Schmitt M., Kietzmann M. Skin penetration properties of cosmetic formulations using a perfused bovine udder model. *J Cosmet Sci.* 1999;50(3):147–157. Available at: https://www.researchgate.net/publication/237400255_Skin_penetration_properties_of_cosmetic_formulations_using_a_perfused_bovine_udder_model.
- Lodén M. Treatments Improving Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:112–122. <https://doi.org/10.1159/000441586>.
- Bensaude A. Treatment of anal fissure. *Phlebologie.* 1980;33(4):683–688. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7454838/>.
- Loden M. Treatments improving skin barrier function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:112–122. <https://doi.org/10.1159/000441586>.
- Bjorklund S., Pham Q.D., Jensen L.B., Knudsen N.O., Nielsen L.D., Ekelund K. et al. The effects of polar excipients transcutool and dexpanthenol on molecular mobility, permeability, and electrical impedance of the skin barrier. *J Colloid Interface Sci.* 2016;479:207–220. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.06.054>.
- Gimenez-Arnau A. Standards for the protection of skin barrier function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:123–134. <https://doi.org/10.1159/000441588>.
- Gehring W., Gloor M. Effect of topically applied dexpanthenol on epidermal barrier function and stratum corneum hydration. Results of a human in vivo study. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(7):659–663. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300268>.
- Al-Momani T., Tawalbeh A., Shatnawi M., Tarawneh H., Sharadgah Z. Napkin dermatitis in babies: characteristics and efficacy of panthenol treatment. *WJPMR.* 2016;(2):22–24. Available at: https://www.wjpmr.com/home/article_abstract/50.
- Putet G., Guy B., Pages S., Gibaud C., Andres P., Sirvent A. et al. Effect of Bepanthen Ointment in the Prevention of Diaper Rash on Premature and Full-Term Babies: Open Pilot Study. *Real Pediatr.* 2000;52:21–28. Available at: <https://www.huidherstel-pro.nl/studies/detail/effect-of-bepanthen-ointment-in-the-prevention-of-diaper-rash-on-premature-and-full-term-babies-open-pilot-study>.
- Putet G., Guy B., Andres P., Sirvent A. Effect of BepanthenVR ointment in the prevention and treatment of diaper rash on premature and full-term babies. *Real Pediatr.* 2001;63:33–38. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285312774_Effect_of_Bepanthen_ointment_in_the_prevention_and_treatment_of_diaper_rash_on_premature_and_full-term_babies.
- Wolff H.H., Kieser M. Hamamelis in children with skin disorders and skin injuries: results of an observational study. *Eur J Pediatr.* 2007;166(9):943–948. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0363-1>.
- Biro K., Thaci I.D., Ochsendorf F.R., Kaufmann R., Boehncke W.-H. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis.* 2003;49(2):80–84. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.00184.x>.
- Gehring W., Gloor M. Der repetitive waschtest als modell zur beurteilung von hautschutzpräparaten am beispiel einer dexpanthenolhaltigen formulierung. *Akt Dermatol.* 2001;27(8/9):279–284. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17290>.
- Gehring W., Gloor M. Der effekt von dexpanthenol bei experimentell geschädigter haut. *Z Hautkr.* 2001;76(4):212–218. Available at: https://www.researchgate.net/publication/287423763_The_effect_of_dexpanthenole_in_experimentally_damaged_skin.
- Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(2):75–80. <https://doi.org/10.1159/000112957>.
- Biro K., Thaci I.D., Ochsendorf F.R., Kaufmann R., Boehncke W.-H. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis.* 2003;49(2):80–84. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.00184.x>.
- Simpson E.L., Berry T.M., Brown P.A., Hanifin J.M. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):587–593. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.011>.
- Stettler H., Kurka P., Kandzora J., Pavel V., Breuer M., Macura-Biegun A. A new topical panthenol-containing emollient for maintenance treatment of childhood atopic dermatitis: Results from a multicenter prospective study. *J Dermatol. Treat.* 2017;28(8):774–779. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1328938>.
- Stables G.I., Wilkinson S.M. Allergic contact dermatitis due to panthenol. *Contact Dermatitis.* 1998;38(4):236–237. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05732.x>.

34. Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(2):75–80. <https://doi.org/10.1159/000112957>.
35. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x>.
36. Simpson E.L., Berry T.M., Brown P.A., Hanifin J.M. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):587–593. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.011>.
37. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H.I. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>.
38. Udompatikul M., Limpa-O-Vart D. Comparative trial of 5% dexpantenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(3):366–374. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395588/>.
39. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
40. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Амбарян Э.Т., Аршинский М.И. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://www.ncii.ru/specialistam/klinrecommen/atopic_dermatitis_2020.pdf.
41. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Амбарян Э.Т., Аршинский М.И. et al. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: https://www.ncii.ru/specialistam/klinrecommen/atopic_dermatitis_2020.pdf.
42. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Монахов К.Н., Заславский Д.В., Минеева А.А., Епишев Р.В. и др. *Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита*. 2013. Режим доступа: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Atopicheskij_dermatit_05052014_Klinicheskie_rekomendacii%281%29.pdf.
43. Chikin V.V., Znamenskaya L.F., Monakhov K.N., Zaslavskiy D.V., Mineeva A.A., Epišev R.V. et al. *Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists: federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. 2013. (In Russ.) Available at: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Atopicheskij_dermatit_05052014_Klinicheskie_rekomendacii%281%29.pdf.
44. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
45. Udompatikul M., Limpa-O-Vart D. Comparative trial of 5% dexpantenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(3):366–374. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395588/>.
46. Chiricozzi A., Belloni Fortina A., Galli E., Girolomoni G., Neri I., Ricci G. et al. Current therapeutic paradigm in pediatric atopic dermatitis: Practical guidance from a national expert panel. *Allergol Immunopathol*. 2019;47(2):194–206. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.06.008>.
47. Harcharik S., Emer J. Steroid-sparing properties of emollients in dermatology. *Skin Therapy Lett*. 2014;19(1):5–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24570291/>.
48. Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I. Topical use of dexpantenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):427–433. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203060-00005>.
49. Bielfeldt S., Wehmeyer A., Rippke F., Tausch I. Efficacy of a New Hand Care System (Cleansing Oil and Cream) in a Model of Irritation and by Atopic Hand Eczema. *Derm Beruf Umwelt*. 1998;46:159–165. Available at: <https://chemport-n.cas.org/chemport-n?APP=ftslink&action=reflink&-origin=np&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADyaK1cXmtFCrur8%3D&md5=5737368d83b27b3c0b61a92055d19c92>.
50. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: Long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
51. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>.
52. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71(1):14–24. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003>.
53. Piquero-Casals J., Carrascosa J.M., Morgado-Carrasco D., Narda M., Trullas C., Granger C., Fabbrocini G. The Role of Photoprotection in Optimizing the Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther*. 2021;11(2):315–325. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00495-y>.
54. Luk D., Hon K.L.E., Dizon M.V.C., Leong K.F., Tay Y.K., Koh M.J. et al. Practical Recommendations for the Topical Treatment of Atopic Dermatitis in South and East Asia. *Dermatol Ther*. 2021;11(1):275–291. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00467-8>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.С. Стадникова, О.Б. Тамразова, Г.А. Новик

Концепция и дизайн исследования – А.С. Стадникова, О.Б. Тамразова, Г.А. Новик

Написание текста – А.С. Стадникова, О.Б. Тамразова, Г.А. Новик

Сбор и обработка материала – Г.А. Новик, Г.Э. Баграмова

Обзор литературы – Г.Э. Баграмова, А.С. Воробьева

Перевод на английский язык – Г.Э. Баграмова

Анализ материала – Г.А. Новик, А.С. Воробьева

Редактирование – А.С. Стадникова, О.Б. Тамразова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Стадникова, О.Б. Тамразова, Г.А. Новик, А.С. Воробьева

Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные точностью и добросовестностью всех частей работы.

Contribution of authors:

Concept of the article – Antonina S. Stadnikova, Olga B. Tamrazova, Gennady A. Novik

Study concept and design – Antonina S. Stadnikova, Olga B. Tamrazova, Gennady A. Novik

Text development – Antonina S. Stadnikova, Olga B. Tamrazova, Gennady A. Novik

Collection and processing of material – Gennady A. Novik, Gayane E. Bagramova

Literature review – Alexandra S. Vorobeve

Translation into English – Gayane E. Bagramova

Material analysis – Alexandra S. Vorobeve

Editing – Antonina S. Stadnikova, Olga B. Tamrazova

Approval of the final version of the article – Antonina S. Stadnikova, Olga B. Tamrazova, Gennady A. Novik, Alexandra S. Vorobeve

All authors read and approved the final version accepted for publication, and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

Информация об авторах:

Стадникова Антонина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; tonya-st@yandex.ru

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; руководитель центра аллергодерматозов, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; anait_tamrazova@mail.ru

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М. Воронцова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ga_novik@mail.ru

Баграмова Гаянэ Эрнстовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; bagramovaga@mail.ru

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., заведующий 1-м педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dr.alex@bk.ru

Information about the authors:

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenereologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; tonya-st@yandex.ru

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Allergodermatosis Center, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; anait_tamrazova@mail.ru

Gennady A. Novik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ga_novik@mail.ru

Gayane E. Bagramova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; bagramovaga@mail.ru

Alexandra S. Vorobeveva, Cand. Sci. (Med.), Head of Paediatrics Department No 1, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dr.alex@bk.ru

Сложная задача в педиатрии: сочетание atopического дерматита и витилиго

О.Ю. Смолкина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3235-6461>

В.Н. Красникова³, <https://orcid.org/0000-0003-1876-0713>

И.М. Корсунская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 6

³ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Резюме

Атопический дерматит – один из самых распространенных дерматозов во всем мире. Известно, что он часто может сочетаться со множеством аутоиммунных заболеваний. Одной из таких коморбидностей является витилиго. Это сочетание чаще всего встречается именно в детской практике, поскольку для обоих заболеваний характерен ранний дебют. Показано, что раннее начало витилиго и большая площадь поражения кожи связаны с более высокими шансами развития atopического дерматита. Патогенез витилиго характеризуется измененным иммунным ответом, также присутствуют генетические факторы. Показано, что некоторые из этих механизмов являются общими с патогенезом atopического дерматита, но требуется дальнейшее изучение. Считается, что ключевым моментом в развитии витилиго является окислительный стресс, вызывающий разрушение меланоцитов. В связи с этим пациентам с витилиго рекомендуется использование фотозащитных средств. На сегодняшний день изучение влияния видимого света на кожу – весьма актуальный вопрос, в частности, внимание уделяется синему свету (400–500 нм). Исследования демонстрируют, что именно эта длина волны оказывает более выраженное негативное влияние на кожу. Однако научные данные противоречивы, так как излучение этого спектра применяется в терапии различных дерматозов, в т. ч. atopического дерматита. Таким образом, сочетание витилиго и atopического дерматита накладывает определенные ограничения на выбор терапии, средств ухода и фотозащиты. Средство фотопroteкции для таких сложных пациентов должно защищать кожу от воздействия как можно более широкого спектра солнечного излучения и при этом не содержать в составе потенциально аллергенных компонентов, способных ухудшить течение atopического дерматита.

Ключевые слова: дерматозы, дети, иммунитет, atopический дерматит, витилиго, солнечное излучение, средства фотозащиты

Для цитирования: Смолкина О.Ю., Красникова В.Н., Корсунская И.М. Сложная задача в педиатрии: сочетание atopического дерматита и витилиго. *Медицинский совет.* 2022;17(12):151–155. <https://doi.org/10.21518/ms2023-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A challenge in paediatrics: concurrent atopotic dermatitis and vitiligo

Olga Yu. Smolkina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3235-6461>

Viktoriia N. Krasnikova³, <https://orcid.org/0000-0003-1876-0713>

Irina M. Korsunskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Scientific and Clinical Consulting Center of Allergology and Immunology; 6, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia

³ Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is one of the most common dermatoses globally. It has been established that it can often be associated with a variety of autoimmune diseases. Vitiligo is one of such comorbidities. This concurrent combination is most often found in paediatric practice, as an early onset is typical for both diseases. Early onset of vitiligo and involvement of a larger area of skin have been shown to be associated with higher odds of atopotic dermatitis. The pathogenesis of vitiligo is characterized by altered immune responses, and genetic factors also counts. It has been shown that some of these mechanisms are shared with the pathogenesis of atopotic dermatitis, but the issue warrants further study. Oxidative stress triggering melanocytes destruction is believed to be a key factor in the development of vitiligo. In this regard, patients with vitiligo are advised to use photoprotective agents. Today, the study of effects of visible light on the skin is a very topical issue, specifically, particular attention is paid to blue light (400–500 nm). Studies show that it is this wavelength that has a more pronounced negative effect on the

skin. However, research findings are contradictory, as this spectrum radiation is used in the treatment of various dermatoses, including atopic dermatitis. Thus, the concurrent vitiligo and atopic dermatitis place certain restrictions on the choice of therapy, care products and photoprotective agents. A photoprotective agent for such difficult patients should protect the skin from exposure to as wide solar radiation spectrum as possible and at the same time not contain potentially allergenic components that can aggravate the course of atopic dermatitis.

Keywords: dermatoses, children, immunity, atopic dermatitis, vitiligo, solar radiation, means of photoprotection

For citation: Smolkina O.Yu., Krasnikova V.N., Korsunskaya I.M. A challenge in paediatrics: concurrent atopic dermatitis and vitiligo. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):151–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-183>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД), также известный как атопическая экзема, является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, который нередко сочетается с витилиго (*рис.*). Такое сочетание наиболее часто встречается в детской практике. На сегодняшний день АД поражает не менее 230 млн человек во всем мире и является одним из самых распространенных кожных заболеваний [1–4]. Витилиго – многофакторное заболевание, характеризующееся потерей функциональных меланоцитов, что способствует образованию очагов депигментации [5–8]. Обычно витилиго начинается в детстве или в молодом возрасте: было подсчитано, что около 50% пациентов заболевают витилиго в возрасте до 20 лет и около 25% из них заболевают в возрасте до 8 лет, при среднем возрасте 4–5 лет [9].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Атопический дерматит характеризуется кожным воспалением из-за аномалий врожденного иммунного ответа, а сопутствующие ему аутоиммунные заболевания возникают в результате сложной дисрегуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Иммунологические пути могут быть общими как для атопического дерматита, так

- **Рисунок.** Сочетание атопического дерматита и витилиго
- **Figure.** Combination of atopic dermatitis and vitiligo



и для аутоиммунных заболеваний. Интересно, что передача сигналов ТН1/ТН17 была представлена как при атопическом дерматите, так и при некоторых аутоиммунных заболеваниях, включая системную красную волчанку и ревматоидный артрит [10, 11]. Генетическая ассоциация может быть еще одним возможным объяснением. Зарубежный метаанализ полногеномных ассоциативных исследований, основанный на 21 тыс. случаев и 95 тыс. контролей, выявил 10 новых локусов предрасположенности к атопическому дерматиту. Все новые локусы восприимчивости были связаны с аутоиммунной регуляцией, и имелись существенные генетические совпадения с множественными аутоиммунными заболеваниями [12].

ВЗАИМОСВЯЗЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ВИТИЛИГО

Систематический обзор и метаанализ, проведенные G.C. Mohan et al. [13], продемонстрировали более высокий риск атопического дерматита у пациентов либо с витилиго (ОШ 7,82, 95% ДИ 3,06–20,00), либо с очаговой алопецией (ОШ 2,57, 95% ДИ 2,25–2,94). Однако было неясно, связан ли АД с повышенным риском развития витилиго или очаговой алопецией. Р. Acharya et al. [14] дополнительно исследовали распространенность и заболеваемость витилиго при АД. Результаты выявили значительную связь между АД и витилиго (ОШ 3,21, 95% ДИ 1,90–5,43).

Также был проведен анализ объединенных данных 3 опубликованных исследований [15–17], в которых сравнивались результаты между ранним (<12 лет) и поздним началом (≥12 лет) витилиго. Витилиго с ранним началом было связано со значительно более высокими шансами развития АД, чем витилиго с поздним началом (ОШ 3,54; 95% ДИ 2,24–5,63). В одном исследовании распространенность атопического дерматита была стратифицирована по площади поверхности тела с витилиго, и было обнаружено, что распространенность атопического дерматита была значительно выше у пациентов с более обширным витилиго (площадь поверхности тела > 75%) [18].

ПАТОГЕНЕЗ ВИТИЛИГО

Широко распространено мнение, что патогенез витилиго представляет собой искаженный иммунный ответ типа 1, важными медиаторами которого являются Т-клетки CD8+ и высвобождение ими интерферона (IFN)-γ.

C. Martins C. et al. [19] выявили более сложную иммунную сеть при витилиго с повышенной экспрессией ответа Th2, за исключением Th1, и их комбинация может усиливать привлечение CD8+ Т-клеток в кожу. Кроме того, при витилиго была идентифицирована чувствительность генов стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP) и интерлейкина-4 (IL-4), а также повышенный уровень IL-33 в сыворотке, все они связаны с иммунным ответом Th2 [20–23]. Эти результаты показывают, что витилиго имеет общие генетические и иммунные механизмы с АД, что приводит к их одновременному развитию.

Исследования патогенеза витилиго предполагают, что окислительный стресс может быть начальным событием в разрушении меланоцитов. Действительно, было обнаружено, что меланоциты пациентов с витилиго более восприимчивы к окислительному стрессу, чем у здоровых людей [24–27]. Было показано, что дефицит меланина в поврежденной коже у пациентов с витилиго увеличивает фотоповреждение [28, 29]. В связи с этим больным витилиго обычно советуют защищаться от солнца. Однако количество исследований, которые касаются знаний, отношений и привычек пациентов с витилиго в отношении защиты от солнца, очень ограничено. В одном зарубежном исследовании, в котором приняло участие 153 пациента с витилиго, было показано, что защитой от солнца пользуется 65% пациентов. При этом использование солнцезащитных средств было значительно выше среди пациентов моложе 18 лет [30].

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния видимого света на кожу. Высокоэнергетический видимый (HEV) свет (400–450 нм), относящийся к диапазону волн синего света (400–500 нм), может проникать из эпидермиса в верхнюю дерму кожи [31], где он может оказывать серьезное воздействие на клетки кожи [32]. Было показано, что синий свет вызывает нарушения пигментации и, хотя клинических данных мало, может также ассоциироваться с признаками фотостарения [33–36]. На молекулярном уровне это излучение поглощается эндогенными хромофорами кожи, такими как меланин, порфирины и опсины, тем самым индуцируя связанную с G-белком передачу сигналов и образование АФК, а также высвобождение оксида азота, провоспалительных цитокинов и ферментов, разлагающих матрикс [32]. Активация этих путей может затем воздействовать на клеточные макромолекулы (ДНК, белки и липиды), приводя к структурным повреждениям и нарушению биологической функции [32–36]. Хотя были получены противоречивые результаты из-за различий между исследованиями в источниках света и воздействии, было показано, что HEV/излучение синего света вызывают увеличение выработки и переноса меланина, способствуют дифференцировке клеток, подавляют рост клеток и даже вызывают апоптотическую гибель клеток [32, 37–39]. Эти клеточные эффекты могут проявляться на коже в виде эритемы, пигментных изменений, морщин и в некоторых случаях фотодерматоза [32, 37]. При этом данное излучение может, наоборот, также оказывать

благоприятное воздействие – антипролиферативное и противовоспалительное [39–41]. Кроме того, фототерапия синим светом была исследована в качестве потенциального лечения при псориазе и atopическом дерматите с положительными клиническими результатами [40]. Однако у пациентов с сочетанием atopического дерматита и витилиго повышенная инсоляция может усугублять течение витилиго. В связи с этим данной группе пациентов рекомендуется применение солнцезащитных средств.

РОЛЬ ФОТОЗАЩИТЫ

Большинство современных средств фотопroteкции обеспечивают защиту от UVB- (280–320 нм) и UVA- (320–400 нм) спектров излучения [42]. Учитывая это, несомненный интерес представляет гамма средств фотозащиты Avène, содержащая органический фильтр TriAsorB. Данный компонент представляет собой комбинированный фильтр, обеспечивающий защиту от излучения в широком диапазоне 280–500 нм. Фотозащитные свойства TriAsorB изучались на реконструированной модели эпидермиса человека. Исследования показали, что TriAsorB снижает на 95% все типы повреждений ДНК, индуцированные имитацией солнечного излучения, и защищает клетки от окислительного стресса, вызываемого не только UVA- и UVB-излучением, но и излучением синего и HEV-света. Также показано, что данная формула предотвращает апоптоз кератиноцитов, вызываемых солнечным излучением [42].

В гамме средств представлены солнцезащитный флюид с легкой текстурой, который может применяться у детей с 6 мес.; крем, не содержащий отдушек, что особенно актуально для пациентов с atopическим дерматитом, а также кремы с тонирующим эффектом, которые помогут скрыть клинические проявления витилиго. Важно отметить, что фотозащитные средства гаммы Avène обладают высокой водостойкостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совместное течение atopического дерматита и витилиго все еще остается малоизученным вопросом современной дерматологии. Учитывая возможность негативного влияния солнечного излучения на течение витилиго, у данной группы пациентов показано использование солнцезащитных средств. Однако сочетание данных нозологий накладывает определенные ограничения на возможность применения некоторых терапевтических методов и выбор средств ухода и фотозащиты. Именно поэтому появление новых средств, способных защитить кожу от максимально широкого спектра солнечного излучения и при этом обладающих легкой текстурой и гипоаллергенным составом, актуально для использования в детской практике.



Поступила / Received 01.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2023
Принята в печать / Accepted 29.05.2023

Список литературы / References

1. Tsai T.F., Rajagopalan M., Chu C.Y., Encarnacion L., Gerber R.A., Santos-Estrella P. et al. Burden of atopic dermatitis in Asia. *J Dermatol.* 2019;46(10):825–834. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15048>.
2. Eckert L., Gupta S., Gadkari A., Mahajan P., Gelfand J.M. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):187–195. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.037>.
3. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H. et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):340–347. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.006>.
4. Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C., Bolliger I.W., Dellavalle R.P., Margolis D.J. et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.446>.
5. Ezzedine K., Lim H.W., Suzuki T., Katayama I., Hamzavi I., Lan C.C. et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):E1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x>.
6. Schallreuter K.U., Bahadoran P., Picardo M., Slominski A., Ellassiut Y.E., Kemp E.H. et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol.* 2008;17(2):139–160. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00666.1.x>.
7. Dell'Anna M.L., Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2006;19(5):406–411. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2006.00333.x>.
8. Rodrigues M., Ezzedine K., Hamzavi I., Pandya A.G., Harris J.E. Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>.
9. Halder R.M., Grimes P.E., Cowan C.A., Enterline J.A., Chakrabarti S.G., Kenney J.A. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(5):948–954. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(87\)70119-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(87)70119-4).
10. Witke C.M., Bishop K., Fox D., Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol.* 2011;32(12):603–611. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.08.003>.
11. Koga C., Kabashima K., Shiraishi N., Kobayashi M., Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(11):2625–2630. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.111>.
12. Paternoster L., Standl M., Waage J., Baurecht H., Hotze M., Strachan D.P. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1449–1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>.
13. Mohan G.C., Silverberg J.I. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015;151(5):522–528. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3324>.
14. Acharya P., Mathur M. Association of atopic dermatitis with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(8):2016–2020. <https://doi.org/10.1111/jocd.13263>.
15. Agarwal S., Gupta S., Ojha A., Sinha R. Childhood vitiligo: clinicoepidemiologic profile of 268 children from the Kumaun region of Uttarakhand, India. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):348–353. <https://doi.org/10.1111/pde.12032>.
16. Ezzedine K., Diallo A., Léauté-Labrèze C., Seneschal J., Boniface K., Cario-André M. et al. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):490–495. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11002.x>.
17. Nicolaidou E., Antoniou C., Miniati A., Lagogianni E., Matekovits A., Stratigos A., Katsambas A. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):954–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.010>.
18. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Association between vitiligo and atopic disorders: a pilot study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(8):983–986. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.4228>.
19. Martins C., Migayron L., Drullion C., Jacquemin C., Lucchese F., Rambert J. et al. Vitiligo Skin T Cells Are Prone to Produce Type 1 and Type 2 Cytokines to Induce Melanocyte Dysfunction and Epidermal Inflammatory Response Through Jak Signaling. *J Invest Dermatol.* 2022;142(4):1194–1205. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.09.015>.
20. Imran M., Laddha N.C., Dwivedi M., Mansuri M.S., Singh J., Rani R. et al. Interleukin-4 genetic variants correlate with its transcript and protein levels in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):314–323. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11000.x>.
21. Cheong K.A., Chae S.C., Kim Y.S., Kwon H.B., Chung H.T., Lee A.Y. Association of thymic stromal lymphopoietin gene -847C > T polymorphism in generalized vitiligo. *Exp Dermatol.* 2009;18(12):1073–1075. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00897.x>.
22. Birlea S.A., Jin Y., Bennett D.C., Herbstman D.M., Wallace M.R., McCormack W.T. et al. Comprehensive association analysis of candidate genes for generalized vitiligo supports XBP1, FOXP3, and TSLP. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):371–381. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.337>.
23. Vaccaro M., Cicero F., Mannucci C., Calapai G., Spataro G., Barbuzza O. et al. IL-33 circulating serum levels are increased in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(7):527–530. <https://doi.org/10.1007/s00403-016-1675-2>.
24. Dell'Anna M.L., Maresca V., Briganti S., Camera E., Falchi M., Picardo M. Mitochondrial impairment in peripheral blood mononuclear cells during the active phase of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2001;117(4):908–913. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01459.x>.
25. Maresca V., Roccella M., Roccella F., Camera E., Del Porto G., Passi S. et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1997;109(3):310–313. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12355801>.
26. Jimbow K., Chen H., Park J.S., Thomas P.D. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2001;144(1):55–65. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03952.x>.
27. Speeckaert R., Dugardin J., Lambert J., Lapeere H., Verhaeghe E., Speeckaert M.M. et al. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1089–1098. <https://doi.org/10.1111/jdv.14792>.
28. Gawkrödger D.J., Ormerod A.D., Shaw L., Mauri-Sole I., Whitton M.E., Watts M.J. et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1051–1076. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08881.x>.
29. Teulings H.E., Overkamp M., Ceylan E., Nieuweboer-Krobotova L., Bos J.D., Nijsten T. et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):162–171. <https://doi.org/10.1111/bjd.12111>.
30. Baykal Selçuk L., Katkat E., Aksu Arica D., Yaylı S., Bahadır S. Sun-protection habits and knowledge of patients with vitiligo. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2020;29(1):7–10. <https://doi.org/10.1111/jdv.15264>.
31. Ash C., Dubec M., Donne K., Bashford T. Effect of wavelength and beam-width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers Med Sci.* 2017;32(8):1909–1918. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2317-4>.
32. Schutz R. Blue light and the skin. *Curr Probl Dermatol.* 2021;55:354–373. <https://doi.org/10.1159/000517644>.
33. Mahmoud B.H., Hessel C.L., Hamzavi I.H., Lim H.W. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol.* 2008;84(2):450–462. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00286.x>.
34. Narla S., Kohli I., Hamzavi I.H., Lim H.W. Visible light in photodermatology. *Photochem Photobiol Sci.* 2020;19(1):99–104. <https://doi.org/10.1039/c9pp00425d>.
35. Campiche R., Curpen S.J., Lutchmanen-Kolanthan V., Gougeon S., Cherel M., Laurent G. et al. Pigmentation effects of blue light irradiation on skin and how to protect against them. *Int J Cosmet Sci.* 2020;42(4):399–406. <https://doi.org/10.1111/ics.12637>.
36. Fatima S., Braunberger T., Mohammad T.F., Kohli I., Hamzavi I.H. The role of sunscreen in melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Indian J Dermatol.* 2020;65(1):5–10. https://doi.org/10.4103/jid.ID.295_18.
37. Sklar L.R., Almutawa F., Lim H.W., Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12(1):54–64. <https://doi.org/10.1039/c2pp25152c>.
38. Chiarelli-Neto O., Ferreira A.S., Martins W.K., Pavani C., Severino D., Faião-Flores F. et al. Melanin photosensitization and the effect of visible light on epithelial cells. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e113266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113266>.
39. Liebmann J., Born M., Kolb-Bachofen V. Blue-light irradiation regulates proliferation and differentiation in human skin cells. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):259–269. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.194>.
40. Garza Z.C.F., Born M., Hilbers P.A.J., van Riel N.A.W., Liebmann J. Visible Blue Light Therapy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Curr Med Chem.* 2018;25(40):5564–5577. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170727112206>.
41. Krassovka J.M., Suschek C.V., Prost M., Grotheer V., Schiefer J.L., Demir E. et al. The impact of non-toxic blue light (453 nm) on cellular antioxidative capacity, TGF-beta1 signaling, and myofibrogenesis of human skin fibroblasts. *J Photochem Photobiol B.* 2020;209:111952. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111952>.
42. Bacqueville D., Jacques-Jamin C., Lapalud P., Douki T., Roulet N., Sereno J. et al. Formulation of a new broad-spectrum UVB + UVA and blue light SPF50+ sunscreen containing Phenylene Bis-Diphenyltriazine (TriAsorB), an innovative sun filter with unique optical properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):29–37. <https://doi.org/10.1111/jdv.18196>.

Информация об авторах:

Смолкина Ольга Юрьевна, младший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 6.

Красникова Виктория Николаевна, врач – детский дерматолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Olga Yu. Smolkina, Junior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatovenerologist, Scientific and Clinical Consulting Center of Allergology and Immunology; 6, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia

Viktoriia N. Krasnikova, Pediatric Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Влияние цитокиновых реакций на характер течения адаптационных механизмов у новорожденных детей различного гестационного возраста

Х.М. Вахитов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.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
Г.Ф. Ситдикова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5412-2204>, Guzel.Sitdikova@kpfu.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 механизмов адаптации и последствий ее нарушения у новорожденных и особенно недоношенных детей в первые дни жизни занимает важное место в неонатальной практике. В качестве чувствительных и информативных индикаторов гомеостатических нарушений у новорожденных детей различного гестационного возраста рассматривается система цитокинов.

Цель. Оценить особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных различного гестационного возраста в зависимости от характера изменений уровня интерлейкина-1, -4, -8 в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни ребенка.

Материалы и методы. Обследовано 108 новорожденных детей, из которых основную группу составили 64 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 32 (0/7) – 36 (6/7) нед.: умеренно недоношенные (32 (0/7) – 33 (6/7) нед.) и поздние недоношенные (34 (0/7) – 36 (6/7) нед.). В контрольную группу вошли 44 условно здоровых доношенных ребенка, рожденных на 37-й (0/7) – 41-й (6/7) неделе беременности: ранние доношенные (37 (0/7) – 38 (6/7) нед.) и полностью доношенные дети (более 39 (0/7) нед.).

Результаты и обсуждение. Минимальные значения уровня всех исследуемых цитокинов характерны для доношенных новорожденных, а также для поздних недоношенных детей, клиническое состояние которых оценивалось как удовлетворительное. В случае осложненного течения раннего неонатального периода отмечены высокие значения уровня интерлейкина-1 и -8 на фоне незначительно повышенного уровня противовоспалительного интерлейкина-4. Данный факт подтверждает активацию цитокиновых реакций в процессе проявления патологических симптомокомплексов со стороны различных органов и систем в раннем неонатальном периоде.

Заключение. Характер цитокиновых реакций может служить маркером неблагоприятного течения раннего неонатального периода у недоношенных детей и критерием, обосновывающим проведение необходимого объема корригирующих мероприятий.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, регуляция гомеостаза, интерлейкин, адаптация, ранний неонатальный период

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и госзадания №0671-2020-0059.

Для цитирования: Вахитов Х.М., Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Ситдикова Г.Ф. Влияние цитокиновых реакций на характер течения адаптационных механизмов у новорожденных детей различного гестационного возраста. *Медицинский совет*. 2023;17(12):156–163. <https://doi.org/10.21518/ms2022-059>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The influence of cytokine reactions on the nature of the course of adaptive mechanisms in newborns of different gestational ages

Khakim M. Vakhitov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.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
Guzel F. Sitdikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5412-2204>, Guzel.Sitdikova@kpfu.ru

¹ Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

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

Abstract

Introduction. The study of the mechanisms of adaptation and consequences of deadaptation in newborns, and especially premature babies in the first days of life is an integral part of neonatal practice. The cytokine system is considered as sensitive and informative indicators of homeostatic disorders in newborns of different gestational ages.

Aim. To assess the features of the early neonatal period in newborns of different gestational ages according to the nature of changes in the levels of interleukin-1, -4, -8 in the cord blood and on the 3-4th day of the infant's life.

Materials and methods. 108 newborns were examined, of which 64 premature infants of the gestational age of 32 (0/7) – 36 (6/7) weeks were included in the treatment group: moderately premature infants (32 (0/7) – 33 (6/7) weeks) and late premature infants (34 (0/7) – 36 (6/7) weeks). The control group included 44 conditionally healthy full-term infants born between 37 (0/7) and 41 (6/7) week of gestation: early full-term (37 (0/7) – 38 (6/7) weeks) and full-term infants (more than 39 (0/7) weeks).

Results and discussion. The full-term infants, as well as late premature infants, whose clinical status was assessed as satisfactory, usually showed minimum levels of all studied cytokines. If the early neonatal period was complicated, high levels of interleukin-1 and -8 with underlying slightly elevated levels of anti-inflammatory interleukin-4 were observed. This fact supports the activation of cytokine reactions during manifestation of pathological symptom groups generated by various organs and systems in the early neonatal period.

Conclusion. The nature of cytokine reactions can serve as a marker of unfavourable course of the early neonatal period in premature infants and a criterion that justifies the implementation of necessary corrective measures.

Keywords: premature infants, regulation of homeostasis, interleukin, adaptation, early neonatal period

Acknowledgments. The work was performed at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of the Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITET-2030) and State Assignment No. 0671-2020-0059.

For citation: Vakhitov Kh.M., Loskutova E.V., Vakhitova L.F., Sitdikova G.F. The influence of cytokine reactions on the nature of the course of adaptive mechanisms in newborns of different gestational ages. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(12):156–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-059>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вопросам адаптации новорожденных уделяется особое внимание. Данная проблема актуальна в связи с переходом в 2012 г. Российской Федерации на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения. На сегодняшний день признаются живорожденными и регистрируются в органах ЗАГС (запись актов гражданского состояния) дети, рожденные на сроке 22 нед. и более с ростом 25 см и более при наличии хотя бы одного из признаков живорождения: самостоятельное дыхание, сердцебиение, произвольные движения, пульсация пуповины [1]. Расширение в соответствии с данным документом контингента новорожденных, подлежащих реанимации и выхаживанию, требует от физиологов, педиатров и неонатологов понимания механизмов и факторов риска, влияющих на адаптацию новорожденных к внеутробной среде [2]. Изучение данного вопроса имеет особое значение для минимизации последствий дезадаптации и определения тактики ведения данных пациентов.

Первые недели жизни новорожденного ребенка характеризуются максимальной напряженностью всех систем организма ввиду адаптации к резкой смене условий окружающей среды при рождении [3], при этом регуляция гомеостаза осуществляется множеством биологически активных веществ, в число которых входят цитокины. Патофизиологические эффекты большинства цитокинов идентичны, многие из них способны взаимодействовать с одними и теми же рецепторными

комплексами, что обеспечивает их большие функциональные возможности.

Несмотря на то что цитокиновая регуляция при большинстве состояний не носит специфического характера, интерлейкины (ИЛ) могут служить достаточно четким индикатором неблагополучия в таких биологических системах как, например, «мать – плод». Наибольший интерес представляет изучение цитокиновой регуляции у детей, родившихся на различных сроках гестации, в связи с особенностями развития у них физиологических и патологических состояний.

В зависимости от характера реакции на патологическую стимуляцию цитокины делятся на провоспалительные и противовоспалительные [4].

Имеется большое количество работ, посвященных изучению цитокиновой регуляции в системе «мать – плацента – плод» [5]. Известно, что во время оплодотворения и имплантации преобладают эффекты провоспалительного звена с выбросом ИЛ-1 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), однако с ростом гестационного срока увеличивается влияние иммуносупрессорных механизмов. Наряду с этим цитокины играют ведущую роль в регуляции плацентарного ангиогенеза, пролиферации клеток трофобласта и формировании плацентарного барьера [6]. Авторы также указывают на их способность взаимодействовать с эндокринной системой, что проявляется в дополнительной выработке стероидных и женских половых гормонов [7, 8].

Большинство морфологов и патофизиологов большое значение в цитокиновой регуляции отводят плаценте,

которая, являясь органом, осуществляющим взаимодействие в системе «мать – плод», имеет два вида иммунных клеток, вырабатывающих цитокины. С одной стороны, это макрофаги децидуальной оболочки, синтезируемые костным мозгом беременной женщины, а с другой – макрофаги ворсин хориона, вырабатываемые плодом [9, 10]. Таким образом, можно предположить, что цитокиновый статус новорожденного ребенка во многом опосредован не только материнскими, но и плацентарными механизмами, которые в свою очередь зависят от здоровья матери и состояния плаценты.

В ряде работ подтверждается способность цитокинов индуцировать преждевременные роды [11]. При этом В.В. Мороз и др. в качестве ведущего этиологического фактора выделяют персистирующую внутриматочную инфекцию, которая сопровождается повышением провоспалительных цитокинов (в первую очередь ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α) в амниотической жидкости и, следовательно, простагландинов – стимуляторов родовой деятельности [12].

Сразу после рождения ребенок, внутриутробно находившийся в относительно стерильных условиях, одновременно встречается с огромным количеством вирусных, бактериальных и грибковых антигенов. В ответ на массивное воздействие инфекционных агентов происходит активация системы цитокинов. Известно, что стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , белков острой фазы) моноцитами и макрофагами плода индуцируется началом родовой деятельности с защитной целью. Одновременно происходит выброс противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), которые препятствуют развитию гиперергических реакций и срыву иммунных механизмов в условиях чрезмерной антигенной нагрузки [13]. Однако, по данным А.С. Жуковой и др., к концу раннего неонатального периода происходит истощение клеток-продуцентов, и содержание всех цитокинов начинает снижаться [14]. Таким образом, формирование адекватного баланса про- и противовоспалительной активности играет важную роль в адаптации доношенного и недоношенного новорожденного в первые сутки жизни.

Большой интерес представляет изучение цитокинов как маркеров неблагоприятного течения различных адаптивных реакций и патологических состояний у новорожденных детей. Так, в исследовании Н.Д. Рагимовой и др. указывается, что при наличии клинических признаков инфекции и поражения центральной нервной системы у новорожденных отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, а также нейронспецифической энolahзы, что в совокупности с данными инструментальных методов исследования может служить диагностическим критерием инфекционного поражения головного мозга новорожденных [15].

Т.Е. Рогалева и др. в 2008 г. проводили исследование уровней провоспалительных цитокинов в крови младенцев, рожденных от матерей с гестозом. Было выявлено, что уровни ИЛ-1 β , ФНО- α в пуповинной крови новорожденных повышались пропорционально степени тяжести

гестоза и прямо коррелировали с уровнями указанных интерлейкинов в крови матерей [16].

В зарубежной литературе освещена роль избыточного количества ИЛ-1 в реализации бронхолегочной патологии [17].

Наряду с активностью ИЛ-1 обсуждается провоспалительная регулирующая функция ИЛ-8. В литературе имеется множество указаний на то, что высокие значения ИЛ-8 в организме новорожденного чаще всего являются признаком внутриутробного инфицирования либо тяжелой неинфекционной патологии [18]. Диагностическая значимость указанного интерлейкина доказана для доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, а также для недоношенных новорожденных, перенесших умеренную асфиксию и имеющих признаки инфицирования. Показано, что исследование уровня ИЛ-8, наряду с оценкой клинической картины и данных инструментальных методов исследования, может служить диагностическим критерием неонатального сепсиса [19].

Как правило, совместно с активацией провоспалительного звена при воздействии неблагоприятного фактора происходит активация и противовоспалительных цитокинов, важнейшим представителем которых является ИЛ-4. В настоящее время является доказанным факт ключевого участия ИЛ-4 в развитии аллергических реакций посредством индукции синтеза IgE. Оказалось, что данный показатель был выше у новорожденных, родители которых имели аллергические заболевания или длительно находились в условиях, способствующих сенсибилизации [20].

Были предприняты попытки оценить характер противовоспалительной активности у новорожденных детей, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. Оказалось, что у детей, умерших от последствий перенесенной тяжелой асфиксии, в первые трое суток отмечалось высокое содержание ИЛ-4 в крови, которое прогрессивно уменьшалось к 7-м суткам параллельно с динамикой показателей провоспалительной активности. В случае же благоприятного исхода перенесенной асфиксии цитокиновый статус в первую неделю жизни характеризовался стабилизацией уровней провоспалительных цитокинов и выраженной противовоспалительной активностью с повышением значений ИЛ-4 [21].

В работе Л.А. Бахмутовой и др., посвященной исследованию уровня ИЛ-4 у новорожденных с задержкой внутриутробного развития при различных состояниях в ранний неонатальный период, показано, что самые низкие значения ИЛ-4 по сравнению с контрольной группой определялись у детей, имеющих признаки инфицирования. Также снижение уровня интерлейкина (в 6–11 раз) наблюдалось у детей, перенесших асфиксию в родах и имеющих признаки дыхательных нарушений [21]. Таким образом, уровни ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 можно рассматривать в качестве чувствительных и информативных индикаторов гомеостатических нарушений у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Цель исследования – оценить особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных

различного гестационного возраста в зависимости от характера изменений уровня ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения новорожденных Клиники медицинского университета, г. Казань, Детской республиканской клинической больницы, городского неонатального центра катмнеза, Детской городской больницы №1. Работа одобрена локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол №9 от 12.12.2017). Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и госзадания №0671-2020-0059.

Было обследовано 108 новорожденных детей (51 мальчик и 57 девочек), из которых основную группу составили 64 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 32 (0/7) – 36 (6/7) нед. В контрольную группу вошли 44 условно здоровых доношенных ребенка, рожденных на 37-й (0/7) – 41-й (6/7) неделе беременности.

В соответствии с поставленными задачами все обследованные дети были разделены на 4 подгруппы: умеренно недоношенные (32 (0/7) – 33 (6/7) нед.), поздние недоношенные (34 (0/7) – 36 (6/7) нед.), ранние доношенные (37 (0/7) – 38 (6/7) нед.) и полностью доношенные дети (более 39 (0/7) нед.), основные характеристики которых приведены в *табл. 1*.

Помимо проведенных общеклинических исследований, определяли уровни ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 методом иммуноферментного анализа набором реагентов «Вектор-БЕСТ» (р.п. Кольцово, Россия). Чувствительность анализа – менее 1 пг/мл.

Для статистической обработки полученного материала использовались различные параметрические и непараметрические методы анализа. Систематизация исходных данных, текущие изменения и визуализация результатов проводились в Microsoft Excel 2016. Для статистического анализа применялась программа IBM SPSS Statistics 23. Проводился расчет средних арифметических

величин и стандартных отклонений. В качестве параметрического показателя для сравнения средних величин рассчитывался *t*- и *p*-критерий Стьюдента. Различия в величинах считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Распределение результатов, отличных от нормального, проводилось с помощью значений медианы (*Me*) и верхнего и нижнего квартилей (Q_1 ; Q_3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика групп основывалась на анамнестических данных, объективном осмотре, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценка клинических параметров проводилась как субъективно, так и объективно с использованием клинической шкалы недоношенных новорожденных, предложенной В.А. Буштыревым и др. [22].

Анализ представленных в *табл. 1* данных показал, что большинство недоношенных детей имели низкие баллы по шкале Апгар, как правило, соответствующие различным степеням асфиксии (преимущественно умеренной асфиксии). Показатели массы и роста при рождении ожидаемо имели прямую зависимость от гестационного возраста, при этом минимальные средние значения отмечены в группе умеренно недоношенных новорожденных, а максимальные – в группе полностью доношенных. Физиологическая убыль массы тела отмечалась в группах доношенных новорожденных. Обсуждение параметров убыли массы тела у недоношенных новорожденных, на наш взгляд, не являлось правомочным в связи с тем, что в 1-й и 2-й группе проводилась инфузионная терапия с элементами парентерального питания.

Из *табл. 2* видно, что в целом показатели биохимического анализа крови не имели достоверных различий в исследуемых группах ($p > 0,05$). Однако оказалось, что минимальные значения уровня глюкозы крови среди всех групп отмечались у поздних недоношенных и составили в среднем $4,08 \pm 1,09$ ммоль/л, а у четырех детей (8,5%) даже диагностировалась гипогликемия со снижением уровня глюкозы менее 2,6 ммоль/л. Средний уровень креатинина в группе поздних недоношенных новорожденных, напротив, оказался самым высоким и составил $73,66 \pm 18,15$, при этом его

● **Таблица 1.** Общая характеристика новорожденных детей исследуемых групп

● **Table 1.** Clinical characteristics of newborns of the study groups

Показатель	Умеренно недоношенные (n = 17)	Поздние недоношенные (n = 47)	Ранние доношенные (n = 24)	Зрелые доношенные (n = 20)
Гестационный срок, M ± SD, нед.	32,65 ± 0,49	35,26 ± 0,85	37,63 ± 0,49	39,3 ± 2,3
Естественные/оперативные роды, чел.	6/11	21/26	14/10	17/3
Средняя оценка по Аргар на 1-й мин, Me (Q_1 ; Q_3)	5 (4; 6)	7 (6; 8)	8 (8; 8)	8 (8; 9)
Средняя оценка по Апгар на 5-й мин, Me (Q_1 ; Q_3)	6 (5,2; 7)	8 (7; 8)	8 (8; 9)	9 (9; 9)
Масса тела при рождении, M ± SD, г	2041,76 ± 63,08	2596,93 ± 57,11	3188,75 ± 66,11	3525,5 ± 78,29
Длина тела при рождении, M ± SD, см	44,94 ± 0,59	48,16 ± 0,3	51,38 ± 0,38	52,55 ± 0,44

● **Таблица 2.** Значения некоторых показателей биохимического анализа крови в исследуемых группах, $M \pm SD$
 ● **Table 2.** Values of some biochemical test parameters in the study groups, $M \pm SD$

Показатель	Умеренно недоношенные (n = 17)	Поздние недоношенные (n = 47)	Ранние доношенные (n = 24)	Зрелые доношенные (n = 20)
Общий белок, г/л*	42,21 \pm 5,87	49,7 \pm 7,11	55,44 \pm 9,27	56,11 \pm 5,23
C-реактивный белок, мг/л*	11,66 \pm 7,37	13,56 \pm 12,83	4,47 \pm 2,26	3,34 \pm 1,77
Аланинаминотрансфераза, Ед/л*	5,23 \pm 2,73	11,28 \pm 6,87	7,32 \pm 2,87	6,82 \pm 2,75
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л*	38,06 \pm 18,12	53,7 \pm 23,0	40,44 \pm 13,7	41,97 \pm 4,5
Щелочная фосфатаза Ед/л*	358,65 \pm 87,77	344,94 \pm 114,79	361,98 \pm 48,36	314,31 \pm 34,06
Глюкоза крови, ммоль/л*	4,45 \pm 1,19	4,08 \pm 1,09	4,46 \pm 0,69	4,65 \pm 0,8
Из них глюкоза крови < 2,6 ммоль/л, n (%)**	0	4 (8,5)	0	0
Общий билирубин, мкмоль/л*	183,54 \pm 29,25	225,83 \pm 48,23	225,48 \pm 39,84	213,27 \pm 32,56
Из них требовали фототерапии, n (%)**	10 (58,82%)	16 (34,04%)	8 (33,33%)	0 (0%)
Креатинин*, мкмоль/л	67,99 \pm 13,86	73,66 \pm 18,15	57,77 \pm 7,77	60,97 \pm 5,27
Из них креатинин > 100 мкмоль/л, n (%)**	0 (0%)	3 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Мочевина, ммоль/л*	3,35 \pm 1,72	4,53 \pm 1,49	4,07 \pm 1,07	3,89 \pm 1,12

* Показатели общего числа детей.

** Число детей, имевших отклонения исследуемых показателей выше или ниже указанных величин либо требовавших проведения специфической терапии.

повышение более 100 мкмоль/л отмечалось у трех детей (6,4%). Число случаев гипербилирубинемии, требующей проведения фототерапии, было обратно пропорционально гестационному возрасту: от 58,82% случаев среди умеренно недоношенных до 0% среди полностью доношенных новорожденных. Интересным оказался факт практически одинаковой частоты случаев гипербилирубинемии у поздних недоношенных и ранних доношенных новорожденных: 34,04 и 33,33% соответственно. Это подтверждает факт незрелости ферментативных систем печени у новорожденных с гестационным сроком менее 39 нед. В целом полученные данные позволяют предположить, что, помимо гестационного возраста, на постнатальную адаптацию в значимой мере влияют антенатальные факторы риска, сопровождающиеся нарушением фетоплацентарного кровотока.

В связи с целью настоящего исследования проведение изучения уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в группах доношенных и недоношенных детей, позволившее выявить общие тенденции изменения их уровня в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни. Так, уровень ИЛ-8 в группе доношенных детей в целом оказался достоверно ниже, чем в группе недоношенных и составил соответственно 14,41 \pm 2,0 и 100,68 \pm 15,9 пг/мл ($p < 0,05$). Динамическое наблюдение за данным цитокином показало, что у доношенных детей на 3–4-е сутки его значения практически не отличались от показателей в пуповинной крови и составили в среднем 15,23 \pm 1,5 пг/мл ($p > 0,05$), тогда как у недоношенных детей отмечены достоверно более высокие уровни ИЛ-8 в пуповинной крови по сравнению с доношенными. На наш взгляд, исходно высокие показатели ИЛ-8 у недоношенных детей характеризуют интенсивную провоспалительную

реакцию на родовой стресс. Не исключено, что в данной группе цитокиновая провоспалительная реакция носит декомпенсированный характер, оказывая дестабилизирующее и негативное действие на течение адаптационных механизмов.

Аналогичная тенденция прослеживалась в изменении уровня значений ИЛ-1. Оказалось, что у недоношенных детей его показатель при рождении составил в среднем 9,57 \pm 2,2 пг/мл, тогда как у доношенных – 3,34 \pm 1,4 пг/мл ($p < 0,05$). На 3–4-е сутки жизни указанные параметры у доношенных детей изменились незначительно и составили в среднем 1,27 \pm 1,2 пг/мл, а у недоношенных детей – 7,88 \pm 1,8 пг/мл.

Полученные данные по уровню ИЛ-4 в пуповинной крови показали, что у доношенных детей его средние значения при рождении составили 3,4 \pm 1,2 пг/мл, а у недоношенных – 4,24 \pm 1,3 пг/мл. На 3–4-е сутки и у доношенных, и у недоношенных детей его значения снизились и составили соответственно 3,21 \pm 0,9 и 3,87 \pm 1,5 пг/мл ($p < 0,05$).

Далее проведен анализ средних значений ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни у детей исследуемых групп, который представлен в *табл. 3*.

Из *табл. 3* видно, что рост ИЛ-8 был обратно пропорционален гестационному возрасту ребенка: у полностью доношенных средние значения оказались минимальными (10,49 \pm 1,8 пг/мл), а у умеренно недоношенных – максимальными (159,05 \pm 9,1 пг/мл). При этом обращает на себя внимание факт разнонаправленной динамики уровня ИЛ-8 на 3–4-е сутки в подгруппах недоношенных детей: у умеренно недоношенных отмечено достоверное снижение ИЛ-8 примерно в 2,3 раза, а у поздних недоношенных – двукратный рост.

● **Таблица 3.** Показатели уровней интерлейкина-1, -4, -8 у детей исследуемых групп
 ● **Table 3.** Levels of interleukins-1, -4, -8 in newborns of the study groups

Время и место забора крови	Умеренно недоношенные (n = 17)			Поздние недоношенные, (n = 47)			Ранние доношенные (n = 24)			Полностью доношенные (n = 20)		
	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8
В пуповинной крови при рождении	11,16 ± 1,3	4,63 ± 1,6	159,05 ± 9,1	7,99 ± 2,9	3,96 ± 1,1	44,21 ± 34,3	3,54 ± 1,0	2,84 ± 0,9	18,19 ± 1,3	3,24 ± 1,2	4,04 ± 1,2	10,49 ± 1,8
В периферической венозной крови на 3–4-е сутки	3,23 ± 1,2*	5,12 ± 1,7	68,02 ± 7,6*	13,07 ± 2,7	2,31 ± 1,2*	92,13 ± 9,8*	4,71 ± 1,1	3,08 ± 0,8	18,93 ± 2,7	3,91 ± 0,9	3,39 ± 1,2	11,95 ± 2,6

Примечание. ИЛ – интерлейкин.

* p < 0,05 при сравнении показателей в пуповинной крови и на 3–4-е сутки жизни.

Как и в случае с ИЛ-8, у поздних недоношенных на 3–4-е сутки уровень ИЛ-1 вырос в 1,5 раза, а у умеренно недоношенных снизился более чем в 3 раза. Не исключено, что разнонаправленная динамика уровней ИЛ-1 и ИЛ-8 у умеренно недоношенных и поздних недоношенных детей связана с тем, что у первых проводимая с самого момента рождения активная лечебная тактика стабилизирует провоспалительную активность. Напротив, учитывая отсутствие настороженности неонатологов к группе поздних недоношенных детей в связи с их относительно удовлетворительным соматическим статусом при рождении, корректирующие мероприятия носят ограниченный и отсроченный характер. Данный факт, на наш взгляд, в ряде случаев способствует развитию декомпенсированной воспалительной активности и ухудшению состояния детей этой группы на 1–4-е сутки жизни.

При разделении недоношенных детей на подгруппы нами также выявлена тенденция к разнонаправленному изменению уровня ИЛ-4: в группе умеренно недоношенных детей отмечен его незначительный рост, а у поздних недоношенных – достоверное снижение (p < 0,05). С учетом того что ИЛ-4 относится к противовоспалительным цитокинам, можно говорить о том, что снижение его активности у поздних недоношенных детей подтверждает наш тезис о декомпенсации провоспалительных реакций в данной группе.

Важным разделом работы явился анализ динамики клинического состояния новорожденных в зависимости от уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 к 3–4-м суткам жизни. Оказалось, что у детей, чье состояние было и оставалось удовлетворительным, абсолютное увеличение ИЛ-8 было максимальным, то есть на 3–4-е сутки его уровень превышал исходный не менее чем в 3 раза. У детей, чье состояние оценивалось как среднетяжелое в течение всего

времени наблюдения, имелась лишь тенденция к росту данного показателя.

Отмечен факт снижения (p > 0,05) уровня ИЛ-8 к 3–4-му дню у детей, находившихся в тяжелом состоянии в течение первых 3–4 дней жизни. Уровень ИЛ-4 значительно (p < 0,05) снижался на 3–4-е сутки по сравнению с исходными показателями у поздних недоношенных детей, чье клиническое состояние оценивалось как среднетяжелое, тяжелое или с отрицательной динамикой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая представленные данные, можно говорить о том, что минимальные значения исследуемых цитокинов характерны для доношенных новорожденных, а также для поздних недоношенных детей, чье клиническое состояние оценивалось как удовлетворительное. В случае осложненного течения раннего неонатального периода имелась четкая тенденция к росту уровня провоспалительных цитокинов, что нашло отражение не только в абсолютных цифрах, но и в их росте по отношению к противовоспалительным цитокинам. Данный факт подтверждает нестабильность цитокиновой регуляции в раннем неонатальном периоде, что клинически отражается в проявлении патологических симптомокомплексов со стороны различных органов и систем. При этом выявленные особенности динамики изменений уровня цитокинов у недоношенных новорожденных могут служить маркером неблагоприятного течения ранней неонатальной адаптации и обоснованием необходимого объема корректирующих мероприятий.

Поступила / Received 21.12.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2023
 Принята в печать / Accepted 19.05.2023

Список литературы / References

- Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56(6):6–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17682773>.
 Baibarina E.N., Degtyarev D.N. Transition to new rules for baby's birth registration in accordance with the criteria recommended by the world health organization: historical, medico-economic, and organizational aspects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(6):6–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17682773>.
- Некрасова Н.В., Федянина Е.А., Плотникова О.А. Медико-социальные аспекты инвалидности у недоношенных детей. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2013;16(4):15–17. <https://doi.org/10.17816/MSER35765>.
 Nekrasova N.V., Fedyanina E.A., Plotnikova O.A. Medical and social aspects of disability among prematurely born children. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2013;16(4):15–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/MSER35765>.
- Володин Н.Н. (ред.). *Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 896 с.
 Volodin N.N. (ed.). *Neonatology. National leadership. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ.)

4. 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>.
5. 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>.
6. Белякова К.Л., Степанова О.И., Шевелева А.Р., Михайлова В.А., Соколов Д.И., Сельков С.А. Взаимодействие NK-клеток, трофобласта и эндотелиальных клеток при ангиогенезе. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2019;167(1):54–62. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/ktbm/2019/3/727/>. Belyakova K.L., Stepanova O.I., Sheveleva A.R., Mikhailova V.A., Sokolov D.I., Selkov S.A. Interaction of NK Cells, Trophoblast, and Endothelial Cells during Angiogenesis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(1):169–176. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04484-2>.
7. Приходько Н.Г. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;74(1):111–118. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-111-118>.
8. Prikhodko N.G. The role of growth factors in trophoblast invasion and their association with the pathological course of pregnancy. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;74(1):111–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-111-118>.
9. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(11):12–21. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>. Ailamazyan E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A., Sokolov D.I. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(11):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>.
10. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Буева Ж.В., Редина Н.В. и др. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорожденных с ОРДС. *Общая реаниматология*. 2009;5(6):21–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-21>. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseeva S.V., Bueva Z.V., Redina N.V. et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in preterm neonates with acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*. 2009;5(6):21–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-21>.
11. As Sayaril N., Bhat R.S., Warsy A.S., Babay Z.A., Addar M.H., Shaik J. et al. Polymorphisms in proinflammatory cytokine genes, effect on gene expression and association with preterm delivery in Saudi females. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018 30;64(10):55–60. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.10.9>.
12. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. *Здоровье женщины*. 2013;1(1):126–129. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21029115>. Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Guzevskaya I.V. Cytokines in the mother-placenta-fetus system in the physiological and pathological course of pregnancy. *Woman's Health*. 2013;1(1):126–129. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21029115>.
13. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М., Голубев М.А. Цитокины – маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2011;7(5):36–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-36>. Moroz V.V., Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Golubev M.A. Cytokines are Markers of Immune Responsiveness in Premature Neonates. *General Reanimatology*. 2011;7(5):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-36>.
14. Снимщикова И.А. Курс лекций по прикладной иммунологии. Орел: Орловский государственный университет; 2015. 120 с. Режим доступа: https://oreluniver.ru/public/file/chair/kiskd/study/прикл_имм_лек.pdf. Snimshchikova I.A. *Course of lectures on applied immunology*. Orel: Orel State University; 2015. 120 p. (In Russ.) Available at: https://oreluniver.ru/public/file/chair/kiskd/study/прикл_имм_лек.pdf.
15. Вахитов Х.М., Пикун 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. Казань: МеДДоК; 2018. 144 с. Режим доступа: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>. Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Bulatov V.P., Osloпов 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>.
16. Жукова А.С., Ванько Л.В., Никитина И.В., Балашова Е.Н., Матвеева Н.К., Вторушина В.В. и др. Содержание цитокинов в плазме крови недоношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. *Иммунология*. 2017;38(3):143–147. Режим доступа: https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2017/Immunology_03-17.pdf. Zhukova A.S., Vanko L.V., Nikitina I.V., Balashova E.N., Matveeva N.K., Vtorushina V.V. et al. Plasma cytokine levels in preterm newborns in the early neonatal period. *Immunologiya*. 2017;38(3):143–147. (In Russ.) Available at: https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2017/Immunology_03-17.pdf.
17. Рагимова Н.Д., Гурбанова Г.М. Нейроиммунологические нарушения у недоношенных детей с перинатальными инфекциями. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(1):95–100. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1849>. Rakhimova N.J., Gurbanova G.M. Neuroimmunological Disturbance Features in Premature Infants with Perinatal Infections. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1849>.
18. Роголева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Гаймоленко И.Н. Значение системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2008;2(2):67–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10429215>. Rogalyova T.E., Belokrinitskaya T.E., Gaimolenko I.N. The importance of systemic inflammatory response in the formation of perinatal CNS damage in newborns from mothers with histosis. *Far East Medical Journal*. 2008;2(2):67–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10429215>.
19. Namba F. Mesenchymal stem cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int*. 2019;61(10):945–950. <https://doi.org/10.1111/ped.14001>.
20. Zhou M., Cheng S., Yu J., Lu Q. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127170>.
21. Турти Т.Б., Семикина Е.Л., Намазова-Баранова Л.С. Собенности экспрессии рецепторов к интерлейкинам 4, 5 при формировании атопического статуса у новорожденных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(2):64–69. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1221>. Turti T., Semikina E., Namazova-Baranova L. Features of the receptors expression for interleukin 4 and 5 in the formation of the atopic status in newborns. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(2):64–69. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1221>.
22. Овчаренко С.С., Межирова Н.М., Кравцова Г.Д. Биохимическая характеристика системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. *Здоровье ребенка*. 2014;1(1):134–138. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21456569>. Ovcharenko S.S., Mezhirova N.M., Kravtsova G.D. Biochemical description of the systemic inflammatory response in infants after severe birth asphyxia. *Child's Health*. 2014;1(1):134–138. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21456569>.
23. Бахмутова Л.А., Штепо М.В., Палкина Е.В., Шустова С.С., Лапекко С.В. Клиническое значение показателей цитокинового статуса в оценке течения постнатальной адаптации детей с задержкой внутриутробного развития. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(4):183–187. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2016/16B4.pdf>. Bakhmutova L.A., Shtepo M.V., Palkina E.V., Shustova S.S., Lapeko S.V. Clinical value of cytokine status in evaluation of postnatal adaptation of children with intrauterine growth retardation. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;23(4):183–187. (In Russ.) Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2016/16B4.pdf>.
24. Буштырев В.А., Задириева С.В., Оборотова И.Н., Абрамова М.В. Клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного. *Практическая медицина*. 2008;6(30):26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17963787>. Bushtyrev V.A., Zadirieva S.V., Oborotova I.N., Abramova M.V. Clinical scale for assessing the premature newborn. *Practical Medicine*. 2008;6(30):26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17963787>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Х.М. Вахитов

Концепция и дизайн исследования – Х.М. Вахитов, Г.Ф. Ситдикова

Написание текста – Е.В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова

Сбор и обработка материала – Е.В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова

Обзор литературы – Е.В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова

Анализ материала – Х.М. Вахитов, Е.В. Лоскутова, Л.Ф. Вахитова, Г.Ф. Ситдикова

Статистическая обработка – Х.М. Вахитов

Редактирование – Х.М. Вахитов, Г.Ф. Ситдикова

Утверждение окончательного варианта статьи – Х.М. Вахитов, Г.Ф. Ситдикова

Contribution of authors:

The concept of the article – **Khakim M. Vakhitov**

The concept and design of the study – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

Text writing – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova**

Collection and processing of material – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova**

Literature review – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova**

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; ведущий научный сотрудник, НИЛ «Газомедиаторы» Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; vhakim@mail.ru

Лоскутова Екатерина Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; младший научный сотрудник, НИЛ «Газомедиаторы» Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; 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

Ситдикова Гузель Фаритовна, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; Guzel.Sitdikova@kpfu.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; Leading Researcher, Gas Mediators Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; vhakim@mail.ru

Ekaterina V. Loskutova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Junior Researcher, Gas Mediators Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, 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

Guzel F. Sitdikova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Department of Human and Animal Physiology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; Guzel.Sitdikova@kpfu.ru

Клинический случай туберкулезного среднего отита у подростка с генерализованным туберкулезом

О.А. Пискунова^{1✉}, detstvocniit@mail.ru, Л.В. Панова¹, Е.С. Овсянкина¹, Ф.Г. Полуэктова¹, А.А. Самохин², Е.В. Гаров³

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

² Туберкулезная клиническая больница № 3 имени профессора Г.А. Захарина; 125466, Россия, Москва, Куркинское шоссе, д. 29

³ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

Резюме

В связи с редкой встречаемостью туберкулезного поражения среднего уха, снижена настороженность врачей к данной проблеме. Отсутствие специфических клинических признаков заболевания приводит к поздней диагностике туберкулезного среднего отита, развитию необратимых изменений, экстракраниальных и интракраниальных осложнений, что неминуемо ведет к инвалидизации пациентов. В клиническом примере продемонстрировано развитие туберкулезного среднего отита на фоне длительно текущего хронического неспецифического воспаления в среднем ухе и инфильтративного туберкулеза легких. Отсутствие патогномоничных признаков заболевания привело к поздней диагностике туберкулезного среднего отита и как следствие к развитию осложнения – двустороннего мезотимпанита. В результате нерегулярного проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л пропущен ранний период первичной туберкулезной инфекции, а игнорирование гиперергической реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным привело к несвоевременной консультации, фтизиатра и развитию генерализованного процесса. Заподозрить туберкулезную этиологию заболевания позволили анализ анамнеза течения хронического среднего отита, не поддающегося неспецифической антибактериальной терапии и эпидемические данные – контакт с больными туберкулезом, клинические и лабораторные данные (отсутствие выраженного болевого синдрома и нормальные показатели гемограммы при выраженных изменениях в среднем ухе), наличие активного, длительно текущего туберкулеза органов дыхания, положительные результаты кожных иммунологических тестов. Диагноз верифицирован на основании обнаружения микобактерий туберкулеза в отделяемом из ушей при микробиологическом исследовании. Комплексное лечение, проведенное пациенту, привело к клиническому излечению туберкулезного среднего отита через 18 месяцев, в исходе инфильтративного туберкулеза через 8 месяцев сформировалась туберкулема. В результате поздней диагностики заболевания потребовалось проведение хирургического лечения (двусторонняя тимпанопластика, резекция двух сегментов левого легкого).

Ключевые слова: туберкулезный средний отит, диагностика, дети, подростки, мезотимпанит, генерализованный туберкулез

Для цитирования: Пискунова О.А., Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Полуэктова Ф.Г., Самохин А.А., Гаров Е.В. Клинический случай туберкулезного среднего отита у подростка с генерализованным туберкулезом. *Медицинский совет.* 2023;17(12):164–170. <https://doi.org/10.21518/ms2023-198>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of tuberculous otitis media in an adolescent with generalised tuberculosis

Olga A. Piskunova^{1✉}, detstvocniit@mail.ru, Lyudmila V. Panova¹, Elena S. Ovsyankina¹, Firaja G. Poluektova¹, Aleksandr A. Samokhin², Evgeny V. Garov³

¹ Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

² Zakharin Tuberculosis Hospital No. 3; 29, Kurkinskoe Shosse, Moscow, 125466, Russia

³ Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Since the incidence of tuberculosis (TB) of the middle ear is low, alertness to this condition among physicians is decreased. The absence of specific clinical signs of the disease results in the late diagnosis of tuberculous otitis media, the development of irreversible changes and extracranial or intracranial complications, which leads to patients' disabilities. The clinical example has demonstrated the development of tuberculous otitis media in the patient with chronic nonspecific inflammation in the middle ear and infiltrative pulmonary TB. The absence of pathognomonic signs led to the late diagnosis of tuberculous otitis media and, consequently, the development of bilateral mesotympanitis. Tuberculous etiology of the disease was suspected based on the case history analysis (drug-refractory chronic otitis media and exposure to TB), clinical and laboratory data (the absence of expressed pain syndrome and normal hemogram values along with expressed changes in the middle ear), active long-lasting pulmonary TB, positive immunological skin test results. The diagnosis was verified by microbiological detection of *M. tuberculosis* in the ear discharge. Complex treatment of the patient resulted in clinical cure of tuberculous otitis media after 18 months; infiltrative TB led to the development of a tuberculoma after 8 months. The late diagnosis of the disease resulted in surgical treatment (bilateral tympanoplasty, resection of two segments of the left lung).

Keywords: tuberculous otitis media, diagnosis, children, adolescents, mesotympanitis, generalized TB

For citation: Piskunova O.A., Panova L.V., Ovsyankina E.S., Poluektova F.G., Samokhin A.A., Garov E.V. Clinical case of tuberculous otitis media in an adolescent with generalised tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-198>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – это хроническое воспаление полостей среднего уха с наличием стойкой перфорации барабанной перепонки, постоянной или периодической отореей с гноетечением и прогрессирующим снижением слуха более 3 месяцев [1, 2]. Заболеваемость ХГСО в мире достигает 4,76 случая (от 1,7 до 9,4) на 1000 населения (или 31 млн случаев в год), из которых 22,6% – дети младше 5 лет [3, 4]. Занимая значимую часть в структуре детских заболеваний, ХГСО в течение многих лет остается одним из самых опасных поражений лор-органов у детей. Обострения заболевания приводят к прогрессирующему снижению слуха, что способствует нарушению формирования речи, психоэмоционального и умственного развития и значительно ухудшает качество жизни ребенка. Длительно текущее гнойное воспаление в среднем ухе опасно развитием тяжелых экстракраниальных и интракраниальных осложнений (менингит, абсцесс мозга, субпериостальный абсцесс, лабиринтит), в 16,1% заканчивающихся смертельным исходом [5]. Среди больных ХГСО частота туберкулезной этиологии, по данным отечественной литературы, колеблется от 0,04–2 до 0,9–5% наблюдений [6, 7]. Как правило, туберкулезный средний отит развивается вторично на фоне активно протекающего туберкулеза органов дыхания, однако в ряде случаев манифестация туберкулезного воспаления происходит в среднем ухе и является единственной выявленной его локализацией. Основной проблемой диагностики является скудность специфических клинических признаков. Заболевание протекает под маской хронического неспецифического воспаления в среднем ухе в сочетании с симптомами туберкулезной интоксикации. К дифференциальной диагностике с туберкулезным процессом прибегают, как правило, при наличии вялотекущего характера воспаления, сохраняющегося после предшествующей антибактериальной терапии и даже хирургического лечения. Основным условием своевременной диагностики туберкулезного среднего отита является комплексное обследование пациента: тщательный сбор анамнеза, оценка динамики кожных иммунологических тестов (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)), анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования с обязательным включением микробиологического и патоморфологического исследования диагностического материала. Верификация диагноза возможна после обнаружения микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) или ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) при проведении микробиологического исследования диагностического материала, а также

обнаружения туберкулезной гранулемы при патоморфологическом исследовании участка поражения.

Несмотря на редкость выявления данной формы ХГСО, туберкулезное поражение среднего уха у детей очень коварно. При отсутствии противотуберкулезной терапии воспаление быстро переходит в некротическую фазу с разрушением барабанной перепонки и формированием костной деструкции, что увеличивает риск развития осложнений и приводит к инвалидизации пациентов [8, 9].

Приводим клиническое наблюдение туберкулезного среднего отита у пациента с генерализованным туберкулезом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А. 16 лет поступил в подростковое отделение ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» 9 июля 2021 г.

Перинатальный анамнез без особенностей. Из анамнеза жизни известно, что с 2017 г. (с 12 лет) пациент состоит на учете у невролога по поводу идиопатической эпилепсии, миоклонических приступов со вторичной генерализацией, с редкими генерализованными судорожными приступами. Получает противосудорожную терапию – карбамазепин 400 мг/сут, на фоне которой отмечается стойкая ремиссия. Со слов мамы, с раннего детского возраста периодически беспокоят боли в ушах, к врачу не обращались (в связи с территориальной удаленностью села от доступного медицинского учреждения), лечились самостоятельно местными противовоспалительными, антибактериальными препаратами. Впервые осмотрен оториноларингологом в 2018 г. (13 лет), по результатам обследования взят на учет с диагнозом «хронический туботимпальный гнойный средний отит слева, ремиссия».

Из фтизиатрического анамнеза известно, что мальчик вакцинирован БЦЖ в родильном доме, ревакцинирован в возрасте 7 лет, имеются поствакцинальные рубчики – 3 и 4 мм. Туберкулинодиагностика проводилась нерегулярно, в связи с этим период первичного инфицирования МБТ установить невозможно: до 2015 г. реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была отрицательной, в последующем туберкулинодиагностика не проводилась.

Из анамнеза известно, что мальчик с 1 класса в период обучения проживает в школе-интернате. В течение последнего года в школе выявлено несколько случаев заболевания туберкулезом органов дыхания. У всех заболевших отмечалось бактериовыделение, рентгенологическая характеристика изменений в легких свидетельствовала о давности заболевания и, соответственно, о позднем его выявлении. По контакту с источниками

инфекции проводилась проба с АТР 08.09.2020 и 12.03.2021 – 20 мм папула (гиперергическая реакция). Рентгенологическое обследование было проведено только после второй гиперергической реакции на пробу с АТР. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 13.03.21 выявлены инфильтративные изменения в верхней доле левого легкого с множественными разнокалиберными очагами в обоих легких. В структуре облаковидных инфильтратов участки кальцинации. Учитывая наличие активного специфического процесса с диагнозом «инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, МБТ (-)», лечился в стационаре по месту жительства в течение 4 месяцев. Получал противотуберкулезную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза у детей за 2020 г.

В период стационарного лечения пациент неоднократно предъявлял жалобы на периодическое отделяемое белого цвета и шум в левом ухе. С учетом жалоб и наличия коморбидной патологии 15.04.2021 проведена консультация оториноларинголога. На момент осмотра специалистом отделяемого из уха не отмечено, слева выявлена перфорация барабанной перепонки, поставлен диагноз «левосторонний хронический гнойный средний отит, мезотимпанит, ремиссия». Даны рекомендации: избегать попадания воды в ухо, проведение местной антисептической, антибактериальной терапии при обострении заболевания. Учитывая давность заболевания ХСГО, настороженности относительно туберкулезной природы воспаления не возникло, микробиологическое исследование отделяемого из уха не назначалось. В последующем у пациента отмечался вялотекущий характер воспаления в среднем ухе, сопровождавшийся периодической отореей. Согласно рекомендациям оториноларинголога терапия ХСГО проводилась двукратно короткими курсами по 7–10 дней топическими антибактериальными, антисептическими препаратами (ципрофлоксацин 0,3%, борная кислота 3%) без значимого клинического эффекта.

За время лечения в стационаре по месту жительства отмечалось торпидное течение туберкулеза органов дыхания: к 4 месяцам химиотерапии при проведении обзорной рентгенографии органов грудной клетки динамики не отмечено. В связи с отсутствием эффекта от проводимой противотуберкулезной терапии для определения дальнейшей тактики лечения направлен в Центральный НИИ туберкулеза.

При поступлении в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» бронхолегочной симптоматики, наличия симптомов туберкулезной интоксикации у пациента не отмечено. Мальчик обращал внимание на сохраняющийся шум в ушах, наличие стойкой экссудации из левого уха, появление экссудации из правого уха (отделяемое белого цвета). Несмотря на распространенный туберкулезный процесс, физическое развитие выше среднего, ростовые показатели в пределах нормы. При физикальном обследовании патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. При осмотре наружного

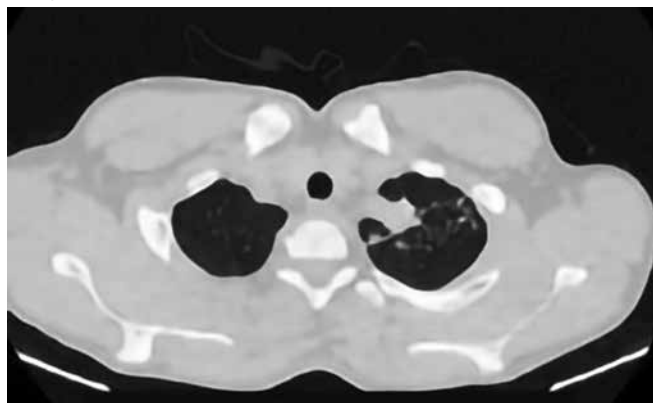
уха: ушная раковина справа и слева правильной формы, не гиперемирована, не отечная, из обеих ушей визуализируется обильное отделяемое слизисто-гнойного характера, белое творожистое отделяемое (рис. 1), козелковая проба отрицательная. При проведении лабораторных методов исследования: показатели периферической крови (число эритроцитов, концентрация гемоглобина, число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов), клинический анализ мочи, биохимический анализ крови – в пределах нормы. Проведено трехкратное исследование смывов с ротоглотки на МБТ методами люминесцентной микроскопии, посева, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением ДНК МБТ. Результаты всех тестов отрицательные. При проведении инструментальных методов исследования (ЭКГ, ФВД, ЭЭГ, бронхоскопии) патологических изменений не выявлено. Неэффективность ранее проводимой топической противовоспалительной и антибактериальной терапии ХСГО, а также несоответствие степени поражения среднего уха (по результатам отоскопического исследования) выраженности болевого синдрома и изменениям в гемограмме, наличие у пациента активного туберкулеза органов дыхания стало основанием для микробиологического исследования отделяемого из ушей.

С целью выделения и идентификации этиологически значимых микроорганизмов диагностический материал отправлен на микробиологическое исследование неспецифической флоры, грибов, а также на МБТ. По результатам исследования выявлен рост *Streptococcus Anginosus* 10⁶ КОЕ/тамп., методом люминесцентной микроскопии выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) 3+, молекулярно-генетическим методом обнаружена ДНК МБТ, культуральным методом выявлен рост МБТК. При проведении теста на лекарственную чувствительность установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ к изониазиду, рифампицину, пипразинамиду, этамбутолу, этионамиду, амикацину, капреомицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, аминосалициловой кислоте. Чувствительность МБТ была определена к линезолиду и бедаквилину.

- Рисунок 1. Осмотр наружного уха
- Figure 1. Examination of the outer ear



● **Рисунок 2.** КТ органов грудной клетки при поступлении
● **Figure 2.** Admission chest CT scan



Рентгенологическое обследование при поступлении включало проведение КТ ОГК и КТ головы. На КТ ОГК от 09.07.2021 – в проекции верхней доли левого легкого на фоне пневмосклероза сохранялся без динамики облаковидный инфильтрат с участками кальцинации и множеством разнокалиберных бронхогенных очагов в легочной ткани (рис. 2). По результатам КТ головы от 03.08.2021 были исключены признаки костной деструкции в области сосцевидного отростка височной кости, отмечено снижение пневматизации ячеек правой височной кости за счет заполнения компонентом мягкотканной плотности, утолщение правой барабанной перепонки, признаки присутствия в полости среднего уха грануляционной ткани (рис. 3).

Осмотр оториноларинголога от 03.08.2021 также выявил изменения в среднем ухе справа и слева: из наружного слухового прохода визуализировалось обильное слизисто-гнойное отделяемое, белое творожистое отделяемое. Слизистая оболочка наружного слухового прохода была резко гиперемирована с фибринозными наложениями. При осмотре среднего уха определялась субтотальная перфорация барабанной перепонки справа, центральная перфорация барабанной перепонки размером 2 мм слева. По данным речевой аудиометрии отмечалось снижение восприятия шепотной речи.

Таким образом, по результатам комплексного обследования установлен диагноз «генерализованный туберкулез: инфильтративный туберкулез левого легкого (С 1, 2, 5, 6) в фазе обсеменения в С 1, 2 правого легкого, МБТ (-). Двусторонний туберкулезный мезотимпанит, МБТ (+). МЛУ МБТ. Осложнения: кондуктивная тугоухость 1-й ст. Сопутствующие заболевания: идиопатическая эпилепсия, миоклонические приступы с вторичной генерализацией, с редкими генерализованными судорожными приступами».

Проводилось комплексное лечение с учетом установленных нозологий. Пациент получал противотуберкулезную терапию согласно имеющимся данным о лекарственной устойчивости МБТ по схеме: пиразинамид, линезолид, бедаквилин, спарфлоксацин, теризидон (переносимость противотуберкулезных препаратов удовлетворительная). Терапия ХСГО проводилась местными анти-септическими, антибактериальными и гормональными



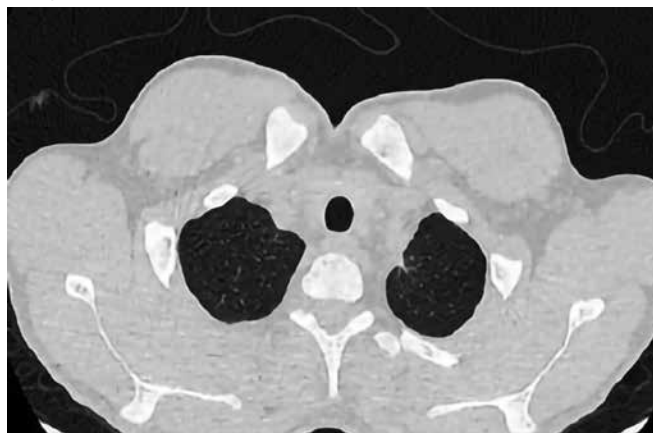
● **Рисунок 3.** КТ головы при поступлении
● **Figure 3.** Admission head CT scan



препаратами попеременно: октенидин дигидрохлорид, фрамицетин + грамицидин + дексаметазон. В связи с установленной лекарственной устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам и отсутствием эндоуральных форм противотуберкулезных препаратов местная противотуберкулезная терапия не назначалась. По факту роста неспецифической флоры в отделяемом из ушей получил короткий курс антибактериальной терапии – амоксициллин + клавулановая кислота № 7. Противосудорожная терапия карбамазепином была продолжена, учитывая подтвержденный диагноз идиопатической эпилепсии.

За время лечения отмечалось торпидное течение туберкулезного процесса. Динамика изменений в легких отслеживалась с помощью проведения КТ ОГК. К 8 месяцам химиотерапии отмечено формирование туберкулемы С 1–2 левого легкого в исходе инфильтративного туберкулеза легких и 25.03.2022 проведена операция – резекция С 1–2 левого легкого. Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным исследования операционного материала микробиологическим и патоморфологическим методом установлена стабилизация туберкулезного процесса. Курс лечения после операции составил 6 месяцев по схеме: пиразинамид, линезолид, бедаквилин, спарфлоксацин, теризидон. При проведении КТ ОГК через 18 месяцев лечения новых очаговых и инфильтративных изменений не выявлено (рис. 4).

- **Рисунок 4.** КТ органов грудной клетки после 18 месяцев лечения
- **Figure 4.** Chest CT after 18-month treatment



Оценка динамики туберкулезного мезотимпанита включала клиническое наблюдение, микробиологическое исследование мазков из ушей, отоскопическое и рентгенологическое исследование (КТ головы) в динамике. В результате лечения абациллирование достигнуто через 4 месяца, прекращение отореи отмечено через 10 месяцев. При отоскопическом исследовании к 11 месяцам химиотерапии установлено клиническое излечение туберкулезного среднего отита, при этом отмечено сохранение признаков двустороннего мезотимпанита: слева субтотальная перфорация, справа центральная перфорация барабанной перепонки 2 мм (рис. 5). При проведении КТ головы через 18 месяцев установлено нивелирование признаков воспаления в среднем ухе: восстановление воздушности части ячеек обеих височных костей (рис. 6).

Длительность курса лечения определялась с учетом распространенности туберкулезного процесса (наличия внелегочного поражения), оценки динамики туберкулезного процесса в легких и в среднем ухе, объема оперативного вмешательства (ограниченный объем – резекция), результатов микробиологического и патоморфологического исследования операционного материала (стабилизация туберкулезного процесса). Общий срок лечения составил 18 месяцев. Учитывая достижение ремиссии хронического туберкулезного среднего отита, двусторонний мезотимпанит после завершения курса противотуберкулезной химиотерапии, пациент консультирован у оториноларинголога-хирурга в НИИ оториноларингологии имени Л.И. Свержевского. По результатам консультации рекомендовано хирургическое лечение (двусторонняя тимпанопластика) в плановом порядке.

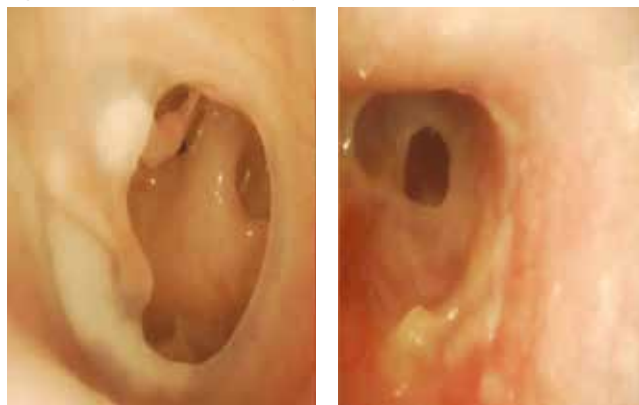
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический пример демонстрирует позднюю диагностику туберкулезного среднего отита у подростка. В данном случае воспаление носило смешанный характер: на этапе манифестации заболевания имел место неспецифический генез, позднее на этапе развития туберкулеза органов дыхания отмечалось присоединение туберкулезного воспаления в среднем ухе.

Длительно текущий воспалительный процесс в среднем ухе даже при условии неэффективного лечения, наличия активного туберкулеза органов дыхания не вызывал настороженности относительно присоединения туберкулезного воспаления в среднем ухе и был диагностирован на этапе развития необратимых

- **Рисунок 5.** Отоскопическое исследование через 18 месяцев лечения (слева – среднее ухо слева, справа – среднее ухо справа)

- **Figure 5.** Otoscopic examination after 18 months of treatment (on the left: left view of the middle ear, on the right: right view of the middle ear)



- **Рисунок 6.** КТ головы через 18 месяцев лечения
- **Figure 6.** Head CT after 18-month treatment



осложнений в виде кондуктивной тугоухости и двустороннего мезотимпанита, что в последующем потребовало оперативного вмешательства.

На основании данного клинического наблюдения можно сделать вывод о том, что туберкулезный средний отит не имеет патогномоничных признаков и первоначально протекает под маской неспецифического процесса. Во избежание поздней диагностики заболевания необходимо включать туберкулез в дифференциально-диагностический ряд в следующих случаях: несоответствие степени поражения наружного / среднего уха и выраженности болевого синдрома (при видимом клиническом благополучии отмечаются выраженные изменения); неэффективность проводимой стандартной противовоспалительной и антибактериальной терапии, санитизирующих операций, шунтирования барабанной полости; нормальные показатели гемограммы при выраженном воспалительном процессе (это также характерно для туберкулеза); наличие туберкулеза у ребенка в другом

органе / или установленного факта контакта с больным туберкулезом. Диагностика заболевания должна быть комплексной и включать анализ анамнестических, результатов кожных иммунологических тестов, клинических, лабораторных, отоскопических, рентгенологических данных. Золотым стандартом для верификации туберкулеза среднего отита являются положительные результаты микробиологического исследования на МБТ в отделяемом из ушей, а также обнаружение туберкулезной гранулемы по данным патоморфологического исследования.

Своевременная диагностика туберкулезного среднего отита и рано начатое лечение определяют благоприятный исход заболевания: уменьшают частоту и объем хирургических вмешательств, выраженность фиброза в среднем ухе, что способствует улучшению функциональных результатов.

Поступила / Received 10.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2023

Принята в печать / Accepted 03.06.2023



Список литературы / References

- Байбакова Е.В., Гаров Е.В., Гарова Е.Е., Гуров А.В., Загорская Е.Е., Зеленкова В.Н. и др. *Хронический средний отит: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://otolar-centre.ru/images/2022/Clinical/%D0%A5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%82.pdf. Baybakova E.V., Garov E.V., Garova E.E., Gurov A.V., Zagorskaya E.E., Zelenkova V.N. et al. *Chronic otitis media: clinical guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: https://otolar-centre.ru/images/2022/Clinical/%D0%A5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%82.pdf.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Ивойлов А.Ю. и др. *Хронический гнойный средний отит: клинические рекомендации*. 2014. Режим доступа: <https://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/clinical-recomendations%202014/HGSO%202014.pdf>. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Garov E.V., Luchikhin L.A., Magomedov M.M., Ivoilov A.Yu. et al. *Chronic suppurative otitis media: clinical guidelines*. 2014. (In Russ.) Available at: <https://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/clinical-recomendations%202014/HGSO%202014.pdf>.
- Acuin J. *Chronic suppurative otitis media: burden of illness and management options*. Geneva: World Health Organization; 2004. 84 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42941/9241591587.pdf>.
- Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., Montico M., Vecchi Brumatti L., Bavar A. et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS ONE*. 2012;7:e36226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>.
- Yorgancilar E., Yildirim M., Gun R., Bakir S., Tekin R., Gocmez C. et al. Complications of chronic suppurative otitis media: a retrospective review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:69–76. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1924-8>.
- Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Федорова О.В., Зеленкова В.Н., Лаврова А.С. Диагностика туберкулезного поражения среднего уха. *Доктор.Ру*. 2014;(9–10):86–89. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23369594>. Kunelskaya N.L., Garov E.V., Sidorina N.G., Fedorova O.V., Zelenkova V.N., Lavrova A.S. Tuberculosis of middle ear: diagnostic approaches. *Doktor.Ru*. 2014;(9–10):86–89. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23369594>.
- Крюков А.И., Гаров Е.В., Ивойлов А.Ю., Шадрин Г.Б., Сидорина Н.Г., Лаврова А.С. Клинические проявления и диагностика туберкулезного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):28–34. <https://doi.org/10.17116/otorino201580328-34>. Kryukov A.I., Garov E.V., Ivoilov A.Yu., Shadrin G.B., Sidorina N.G., Lavrova A.S. The clinical manifestations and diagnosis of otitis media caused by tuberculosis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(3):2–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580328-34>.
- Чумаков Ф.И., Дерюгина О.В. ЛОР-органы и туберкулез. М.: Медицина; 2004. 160 с. Режим доступа: https://static.ru.insales.ru/files/1/3290/9850074/original/or-organy_i_tuberkulez.pdf. Chumakov F.I., Deryugina O.V. Ear, nose, throat and tuberculosis. Moscow: Meditsina; 2004. 160 p. (In Russ.) Available at: https://static.ru.insales.ru/files/1/3290/9850074/original/or-organy_i_tuberkulez.pdf.
- Meher R., Singh I., Yadav S.P., Gathwala G. Tubercular otitis media in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):650–652. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.06.027>.
- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Бармина Н.А., Баронова О.Д., Васильева И.А., Довгало И.Ф. и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/09/%D0%9A%D0%A0507.pdf>. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Barmina N.A., Baronova O.D., Vasileva I.A., Dovgalyuk I.F. et al. *Pediatric tuberculosis: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/09/%D0%9A%D0%A0507.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Пискунова, Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, А.А. Самохин, Е.В. Гаров

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Панова

Написание текста – О.А. Пискунова, А.А. Самохин, Е.В. Гаров

Сбор и обработка материала – Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, Ф.Г. Полуэктова

Обзор литературы – О.А. Пискунова

Перевод на английский язык – О.А. Пискунова

Анализ материала – Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, Ф.Г. Полуэктова, А.А. Самохин

Статистическая обработка – Ф.Г. Полуэктова

Редактирование – Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, Ф.Г. Полуэктова, А.А. Самохин, Е.В. Гаров

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Piskunova, Lyudmila V. Panova, Elena S. Ovsyankina, Aleksandr A. Samokhin, Evgeny V. Garov

Study concept and design – Lyudmila V. Panova

Text development – Olga A. Piskunova, Aleksandr A. Samokhin, Evgeny V. Garov

Collection and processing of material – Lyudmila V. Panova, Elena S. Ovsyankina, Firaja G. Poluektova

Literature review – Olga A. Piskunova

Translation into English – Olga A. Piskunova

Material analysis – Lyudmila V. Panova, Elena S. Ovsyankina, Firaja G. Poluektova, Aleksandr A. Samokhin

Statistical processing – Firaja G. Poluektova

Editing – Lyudmila V. Panova, Elena S. Ovsyankina

Approval of the final version of the article – Lyudmila V. Panova, Elena S. Ovsyankina, Firaja G. Poluektova, Aleksandr A. Samokhin, Evgeny V. Garov

Информированное согласие. Пациент дал свое информированное согласие на публикацию этого клинического наблюдения.

Informed consent. The patient has given his or her informed consent to the publication of this clinical observation.

Информация об авторах:

Пискунова Ольга Андреевна, врач детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3389-4488>; o.a.piskunova@mail.ru

Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>; averbakh2013@yandex.ru

Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>; detstvocniit@mail.ru

Полуэктова Фирая Габдулахатовна, заведующий подростковым отделением, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1103-4022>; firaya3000@gmail.com

Самохин Александр Александрович, врач-оториноларинголог 1-го хирургического отделения, Туберкулезная клиническая больница № 3 имени профессора Г.А. Захарина; 125466, Россия, Москва, Куркинское шоссе, д. 29; <https://orcid.org/0009-0000-9406-3392>; dr.aasamokhin@yandex.ru

Гаров Евгений Вениаминович, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом микрохирургии уха, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2473-3113>; egarov@yandex.ru

Information about the authors:

Olga A. Piskunova, Physician, Department of Pediatric & Adolescent Medicine, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3389-4488>; o.a.piskunova@mail.ru

Lyudmila V. Panova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department of Pediatric & Adolescent Medicine, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>; averbakh2013@yandex.ru

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Children and Adolescents Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>; detstvocniit@mail.ru

Firaja G. Poluektova, Head of Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1103-4022>; firaya3000@gmail.com

Aleksandr A. Samokhin, Otolaryngologist, Surgery Department No. 1, Zakharin Tuberculosis Hospital No. 3; 29, Kurkinskoe Shosse, Moscow, 125466, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9406-3392>; dr.aasamokhin@yandex.ru

Evgeny V. Garov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Research Department of Microsurgery, Sverzhevsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2473-3113>; egarov@yandex.ru

Переломы костей у детей с целиакией: анализ клинико-антропометрических данных и показателей костного метаболизма

Л.Я. Климов¹, klimov_leo@mail.ru, В.А. Курьянинова^{1,2,3}, Е.А. Черкасова¹, А.В. Ягупова^{1,2}, С.В. Долбня^{1,4}, И.Н. Захарова⁵, Л.М. Абрамская¹, Т.А. Ивенская¹, С.Н. Кашникова¹, Л.Д. Кочнева^{1,4}, Г.Ю. Уткина², Д.В. Бобрышев¹, А.А. Карайкозова¹, Е.А. Ермакова¹

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

² Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

³ Международный медицинский центр «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8

⁴ Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Одним из клинических проявлений целиакии является нарушение процессов костного ремоделирования, что повышает риск развития остеопенических состояний, в т. ч. переломов костей. Средний возраст первого перелома одинаков при целиакии и в общей популяции, однако частота выше у пациентов с целиакией.

Цель. Сопоставить клинико-anamnestические, антропометрические и лабораторные показатели у детей и подростков с целиакией с переломами и без переломов костей.

Материалы и методы. В исследование включен 151 ребенок с целиакией в возрасте от 1 до 17 лет. Пациенты разделены на две группы: имевшие переломы в течение жизни – 21 (13,9%) ребенок и не имевшие переломов – 130 (86,1%) детей.

Результаты. Частота переломов среди включенных в исследование пациентов составила 13,9%, при этом у детей с дефицитом витамина D переломы регистрировались в 2,7 раза чаще, чем у детей с его оптимальным уровнем ($p = 0,019$).

У 20 (95,2%) детей с переломами выявлен дефицит витамина D, а значения 30 нг/мл и более – у 1 (4,8%) ребенка. В группе пациентов без переломов оптимальный уровень 25(OH)D отмечался в 43 (33,1%) случаях. У пациентов с переломами выявлен статистически значимо более низкий показатель остеокальцина, чем у детей без переломов, – 26,9 (15,6; 32,9) нг/мл ($p < 0,001$), а уровень С-концевого телопептида у детей с переломами в 1,9 раза превышает его уровень в группе детей, не имеющих переломов ($p = 0,01$). Медиана паратгормона у детей с переломами – 34,6 (19,6; 54,7) пг/мл, у детей без переломов – 24,2 (17,1; 39,5) пг/мл ($p = 0,1$).

Выводы. У детей с целиакией и переломами трубчатых костей отмечается преобладание остеорезорбции над остеосинтезом за счет повышенного уровня паратгормона и выраженного дефицита витамина D. Поддержание оптимального уровня 25(OH)D и мониторинг биохимических маркеров костного метаболизма имеют у пациентов с целиакией значение для оценки процессов формирования и резорбции кости.

Ключевые слова: целиакия, переломы, остеосинтез, остеорезорбция, паратгормон, витамин D

Для цитирования: Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Черкасова Е.А., Ягупова А.В., Долбня С.В., Захарова И.Н., Абрамская Л.М., Ивенская Т.А., Кашникова С.Н., Кочнева Л.Д., Уткина Г.Ю., Бобрышев Д.В., Карайкозова А.А., Ермакова Е.А. Переломы костей у детей с целиакией: анализ клинико-антропометрических данных и показателей костного метаболизма. *Медицинский совет.* 2023;17(12):171–181. <https://doi.org/10.21518/ms2023-149>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bone fractures in children with celiac disease: analysis of clinical and anthropometric measurements and bone metabolism markers

Leonid Ya. Klimov¹, klimov_leo@mail.ru, Victoriya A. Kuryaninova^{1,2,3}, Elizaveta A. Cherkasova¹, Anastasia V. Yagupova^{1,2}, Svetlana V. Dolbnya^{1,4}, Irina N. Zakharova⁵, Lyudmila M. Abramskaya¹, Tatyana A. Ivenskaya¹, Svetlana N. Kashnikova¹, Lyubov D. Kochneva^{1,4}, Galina Yu. Utkina², Dmitry V. Bobryshev¹, Alena A. Karaikozova¹, Ekaterina A. Ermakova¹

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

² Filippovskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia

³ My Medical Center International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia

⁴ Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Abnormal bone remodelling process is one of the clinical manifestations of celiac disease, which increases the risk of developing osteopenia conditions, including bone fractures. The median age for the first fracture is similar in celiac disease and in the general population, but the incidence is higher in patients with celiac disease.

Aim. To compare clinical and anamnestic characteristics, anthropometric measurements and laboratory test results in celiac children and adolescents with and without bone fractures.

Materials and methods. A total of 151 children aged 1–17 years were included in the study. Patients were divided into two groups: those who had fractures in their lifetime – 21 (13.9%) children and those who had no fractures – 130 (86.1%) children.

Results. The frequency of fractures among the patients included in the study was 13.9%, while among children with vitamin D deficiency fractures were reported 2.7 times more often than among children with its optimal level ($p = 0.019$).

Vitamin D deficiency was detected in 20 (95.2%) children with fractures, and levels of 30 ng/ml or higher were found in 1 (4.8%) child. In the group of patients without fractures, the 25(OH)D optimal level was observed in 43 (33.1%) cases.

It was found that patients with fractures had a significantly lower osteocalcin level than children without fractures – 26.9 (15.6; 32.9) ng/ml ($p < 0.001$), and children with fractures had C-terminal telopeptide level 1.9 times higher than the group of children without fractures ($p = 0.01$). The median PTH concentration in children with fractures was 34.6 (19.6; 54.7) pg/ml, whereas in children without fractures it was 24.2 (17.1; 39.5) pg/ml ($p = 0.1$).

Conclusion. Due to elevated PTH level and severe vitamin D deficiency, a predominance of osteoresorption over osteosynthesis was observed in children with celiac disease and fractures of tubular bones. It is important to maintain a 25(OH)D optimal level and monitor biochemical markers of bone metabolism in patients with celiac disease to assess the processes of bone formation and resorption.

Keywords: celiac disease, fractures, osteosynthesis, osteoresorption, parathyroid hormone, vitamin D

For citation: Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Cherkasova E.A., Yagupova A.V., Dolbnya S.V., Zakharova I.N., Abramskaya L.M., Ivenskaya T.A., Kashnikova S.N., Kochneva L.D., Utkina G.Yu., Bobryshev D.V., Karaikozova A.A., Ermakova E.A. Bone fractures in children with celiac disease: analysis of clinical and anthropometric measurements and bone metabolism markers. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):171–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-149>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия представляет собой хроническое генетически детерминированное иммуноопосредованное заболевание, связанное с непереносимостью глютена и/или соответствующих проламинов, проявляющееся атрофической энтеропатией и развитием синдрома мальабсорбции [1–3].

На сегодняшний день, согласно данным высокочувствительных скринирующих популяционных исследований, проведенных за последние 35 лет, частота встречаемости глютенной энтеропатии составляет около 1% населения [4]. В нашей стране крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось, а предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:100–1:250 [1, 3, 5]. Анализ эпидемиологии целиакии демонстрирует преобладание недиагностированных случаев, что, вероятно, объясняется преобладанием в структуре нозологии малосимптомных и скрытых форм, затрудняя процесс постановки диагноза и ухудшая качество жизни пациентов [6, 7].

На сегодняшний день накоплено достаточно данных, позволяющих утверждать, что целиакия является генетически детерминированным заболеванием, факторами риска развития которого являются гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8, встречаемые практически у 100% больных¹ [8].

Результатом повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, проявляющимся различной степенью гиперрегенераторной атрофии ее ворсинок, является развитие

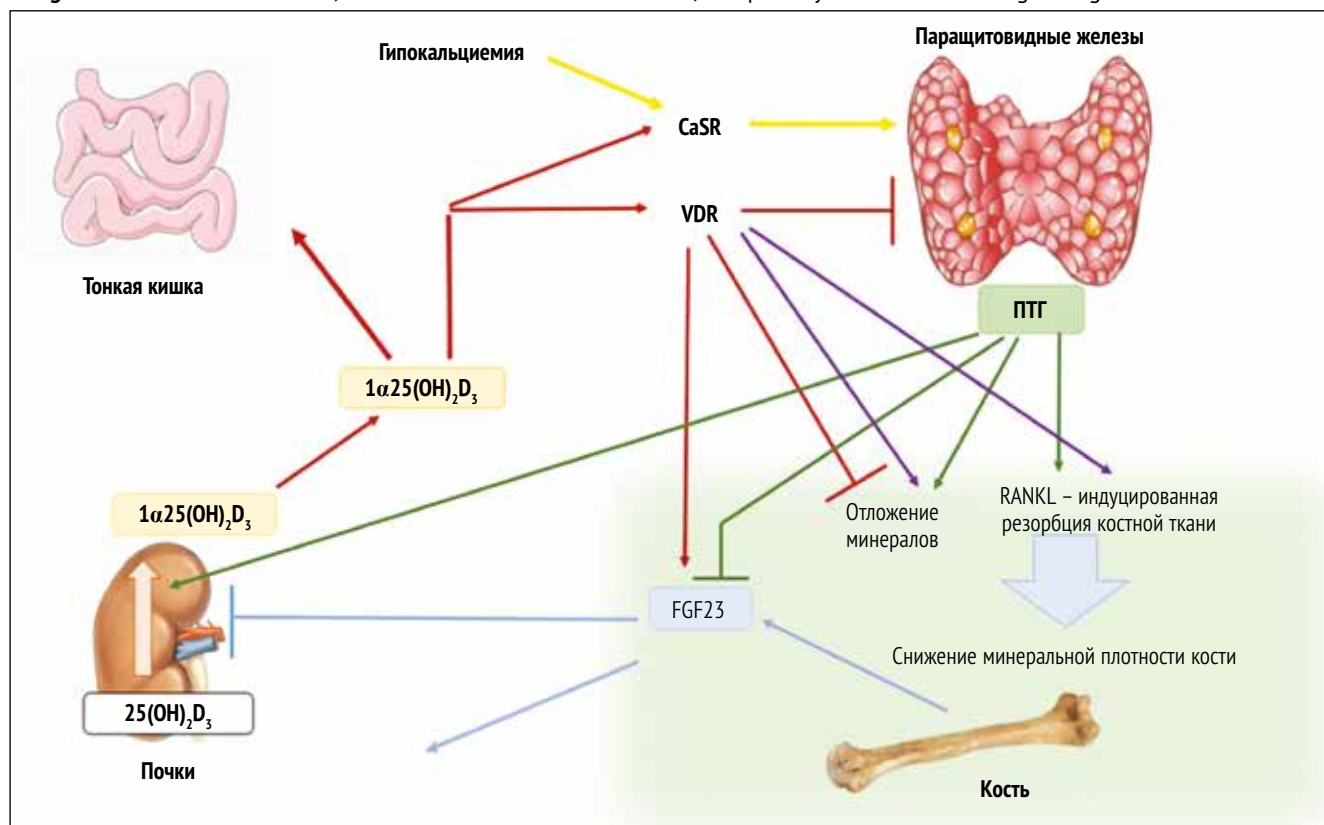
синдрома мальабсорбции, что приводит к формированию нарушений внутрикишечного метаболизма, формируя сложную и полиморфную клиническую картину заболевания.

Клинические проявления целиакии условно можно подразделить на две группы: кишечные, формирующие «ядро» симптомокомплекса типичной целиакии, и внекишечные, обусловленные метаболическими расстройствами [6, 9, 10].

Одним из весьма значимых проявлений целиакии, приводящих к значительному снижению качества жизни пациентов, является нарушение процессов костного ремоделирования (остеосинтеза и остеорезорбции), что значительно повышает риск развития остеопении и остеопороза у детей и подростков с данной нозологией. Механизмы, лежащие в основе нарушения минерализации костной ткани при глютенной энтеропатии, очевидны [11]. Синдром мальабсорбции, являясь ключевым звеном в патогенезе проявлений целиакии, приводит к нарушению всасывания кальция и витамина D, тем самым стимулируя биологическую активность остеокластов и способствуя развитию остеомалации. Кроме того, нарушения костной минерализации обусловлены изменениями гормональных механизмов регуляции линейного роста и кальцификации скелета. В частности, мальабсорбция кальция способствует компенсаторному повышению уровня паратиреоидного гормона с развитием вторичного гиперпаратиреоза, что приводит к стимуляции остеокластов и мобилизации ионов кальция из его основного депо в организме – костной ткани (рис. 1) [12–17].

¹Абрамска Л.М. Показатели обеспеченности витамином D и маркеры костного метаболизма у детей с целиакией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2020. 22 с.

- **Рисунок 1.** Роль активного метаболита витамина D кальцитриола и паратиреоидного гормона в регуляции кальциевого гомеостаза
- **Figure 1.** The role of calcitriol, the active metabolite of vitamin D, and parathyroid hormone in regulating calcium homeostasis



CaSR (calcium-sensing receptor) – рецептор, чувствительный к кальцию; VDR (Vitamin D Receptor) – рецептор витамина D; ПТГ – паратиреоидный гормон; FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) – фактор роста фибробластов; RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) – мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли

Важнейшую роль в процессах костного метаболизма играет витамин D – биологически активное вещество, относящееся к семейству стероидных гормонов и имеющее две основные формы – витамин D2 (эргокальциферол) и витамин D3 (холекальциферол), которые можно найти в продуктах питания или добавках, однако только холекальциферол способен вырабатываться эндогенно в коже под воздействием излучения ультрафиолетового спектра. Процессы метаболитических превращений витамина D до образования его активных соединений осуществляются посредством реакций гидроксилирования, происходящих в коже, печени, почках, в результате чего образуется кальцитриол – $25(\text{OH})\text{D}_3$, являющийся основным циркулирующим метаболитом витамина D. Его содержание в плазме крови является надежным и специфичным показателем обеспеченности организма витамином. Витамин D реализует свое биологическое действие, связываясь с высокополиморфными рецепторами (Vitamin D Receptor, VDR), выявленными более чем в 38 органах и тканях организма и обеспечивающими его плейотропный эффект [12, 14].

Наиболее значимой функцией витамина D в детском возрасте, очевидно, является остеотропное действие и участие в регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма. Биологически активный метаболит витамина D кальцитриол регулирует синтез кальций-связывающих белков, ответственных за абсорбцию ионов кальция

в кишечнике и реабсорбцию в почках, тем самым поддерживая процессы минерализации коллагенового матрикса. В период активного роста ребенка абсорбция кальция возрастает до 80%, а в отсутствие достаточного уровня кальцитриола снижается до 10–15%, что приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, снижению темпов роста, развитию остеопенических состояний, а в перспективе – к развитию остеопороза. Прогрессирующая деминерализация костной ткани, существующая на протяжении нескольких лет, особенно в условиях атипичного и субклинического течения целиакии, неизбежно приводит к снижению прочности костей, что существенно повышает риск развития спонтанных переломов [12, 18–20].

Дети и подростки с целиакией составляют группу риска по развитию витамин D- и кальций-дефицитных состояний; компенсаторные возможности повышенного всасывания данных нутриентов у них весьма ограничены. Закономерно, что частота переломов у детей и подростков с целиакией значительно превосходит таковую в популяции здоровых детей. Средний возраст первого эпизода перелома, согласно данным ряда исследований, одинаков у пациентов с глютенной энтеропатией и в общей популяции, однако частота переломов выше у пациентов с целиакией [4, 21].

В отличие от других осложнений целиакии, частота которых напрямую коррелирует с временем постановки

диагноза и длительностью нахождения на безглютеновой диете, высокий риск развития переломов может сохраняться в течение многих лет с момента постановки диагноза и отнюдь не всегда зависит от сроков соблюдения диеты, однако данные об этом весьма противоречивы. Некоторые авторы свидетельствуют о постоянном долгосрочном риске возникновения спонтанных переломов, в то время как другие считают, что риск ограничен преддиагностическим периодом и значительно снижается при переводе пациента на безглютеновую диету; кроме того, повышенный риск возникновения переломов может отмечаться у пациентов, соблюдающих диету нестрого [22, 23].

Неоднородность результатов может быть частично обусловлена факторами, которые ранее не всегда принимались во внимание, такими как различные сроки восстановления слизистой оболочки тонкой кишки. Характерная гистологическая картина – атрофия ворсинок двенадцатиперстной и тощей кишки – нормализуется после того, как пациенты переводятся на безглютеновую диету. Однако, согласно данным литературы, сроки репарации и восстановления функций слизистой оболочки весьма индивидуальны и могут существенно различаться. По данным морфологов, стойкую атрофию ворсинок можно наблюдать даже в случае нормализации уровней серологических маркеров [23].

На сегодняшний день в литературе существуют различные мнения относительно взаимосвязи гиповитаминоза D и повышенного риска переломов костей. Так, среди взрослого населения имеются данные, позволяющие связать дефицит витамина D с повышенным риском переломов, в то время как для детей прогностического алгоритма, позволяющего оценить такую взаимосвязь, на сегодняшний день не существует. Кроме того, остается открытым вопрос, существует ли связь между низким уровнем витамина D и тем, почему у некоторых детей переломы возникают в результате незначительной травмы, в то время как у других этого не происходит. Низкий уровень витамина D приводит к отрицательному балансу кальция, повышению секреции паратиреоидного гормона, тем самым усиливая резорбцию костной ткани. Физиологическим следствием этих процессов является снижение минеральной плотности костной ткани, при этом риск переломов костей возрастает [24]. Однако исследования, направленные на изучение корреляции между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и повышенным риском развития переломов, имеют неоднозначный характер: некоторые данные демонстрируют заметную связь, а другие такую взаимосвязь опровергают [25, 26]. A. Herdea et al. в своем исследовании продемонстрировали, что у 75% детей с переломами в анамнезе уровень витамина D в сыворотке был ниже нормы. При этом вероятность возникновения как спонтанных, так и индуцированных переломов костей у детей с дефицитом и недостаточностью витамина D в два раза выше, чем у детей с его нормальными показателями. Наименьшая частота переломов была зарегистрирована у пациентов с уровнем 25(OH)D более 40 нг/мл, что позволяет считать

данные значения протективными в отношении развития остеопенических состояний [26].

Оценить процессы костного метаболизма, а также дать характеристику эффективности процессов костного ремоделирования на сегодняшний день стало возможным благодаря широкому внедрению в практику и лабораторную диагностику определения маркеров костного метаболизма. Наиболее информативным маркером является остеокальцин – белок костного матрикса неколлаговой природы, отражающий активность процесса остеосинтеза. Его уровень, начиная активно нарастать уже в раннем детском возрасте, достигает своих максимальных значений в пубертатный период [27]. Наиболее информативными маркерами остеорезорбции являются C- и N-концевые телопептиды, представляющие собой продукты деградации коллагена I типа.

Определение уровней маркеров костного метаболизма, а также уровня 25(OH)D в плазме крови может иметь прогностическое значение для оценки риска развития остеопенических состояний, а следовательно, и развития спонтанных переломов у детей и подростков с целиакией [27, 28].

Цель исследования: сопоставить клинико-анамнестические, антропометрические и лабораторные показатели у детей и подростков с целиакией с переломами и без переломов костей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 151 ребенок с целиакией в возрасте от 1 до 17 лет (медиана возраста 7,6 (4,8; 11,5) лет), находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ДГКБ им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя в период с 2001 по 2020 г., среди которых 67 (44,4%) мальчиков и 84 (55,6%) девочки. Всем пациентам диагноз целиакии был установлен в соответствии с клиническими, серологическими и морфологическими критериями ESPGHAN (1990, 2012, 2019 гг.).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия переломов костей в анамнезе. Первую группу составил 21 ребенок (13,9%), имевший переломы в течение жизни, из которых было 14 (66,6%) мальчиков и 7 (33,4%) девочек. Среди пациентов этой группы в активном периоде заболевания было обследовано 8 (38,1%) человек и 13 (61,9%) детей после верификации диагноза.

Во вторую группу (группу сравнения) было включено 130 (86,1%) детей с целиакией, не имевших переломов костей в анамнезе, из которых было 54 (41,5%) мальчика и 76 (58,5%) девочек. Из них в остром периоде заболевания было обследовано 45 (34,6%) человек, 60 (46,2%) детей, соблюдающих безглютеновую диету (продолжительность диеты в среднем $5,3 \pm 0,5$ года), и 25 (19,2%), не придерживающихся безглютеновой диеты в среднем на протяжении $4,1 \pm 0,7$ года.

Контрольную группу составили 32 здоровых ребенка, из которых было 14 (43,8%) мальчиков и 18 (56,2%) девочек; средний возраст составил $8,1 \pm 0,4$ года.

Всем пациентам было проведено антропометрическое обследование, которое включало в себя определение длины и массы тела. Анализ полученных данных проводился с использованием компьютерной программы BO3 AnthroPlus. Был проведен расчет отклонения длины тела относительно возраста (SDS длины тела), а также массы тела относительно длины тела (SDS массы тела) и SDS ИМТ. При оценке длины тела данные в пределах $\pm 1,0$ SDS расценивались как вариант нормы, колебания от $-1,0$ SDS до $-2,0$ SDS – как задержка роста ниже среднего, а при отставании длины тела на $2,0$ SDS и более – как низкорослость. Дефицит массы тела рассчитывался в процентах от должностной массы, соответствующей росту.

У всех обследованных пациентов иммуноферментным методом было проведено определение уровня кальцидиола ($25(\text{OH})\text{D}_3$), паратиреоидного гормона, а также маркеров костного метаболизма (остеокальцин, С-концевой тепепептид) в сыворотке крови.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ AtteStat (IBM SPSS Statistics 24) с использованием параметрических и непараметрических методов. Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовали критерий Шапиро – Уилка. Так как все распределения были ненормальными, показатели представлены в виде медианы (Me) 1-го и 3-го квартиля (1Q и 3Q). Для сравнения независимых совокупностей использовался U-критерий Манна – Уитни. Качественные данные представлены с указанием абсолютных и относительных (%) значений. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия (χ^2) Пирсона. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст диагностики целиакии в группе детей, не имевших переломы костей в анамнезе, ниже – $4,2 \pm 0,3$ лет, чем в группе детей, имевших переломы в течение жизни, – $5,6 \pm 1,1$ лет, что может свидетельствовать о прогрессировании процессов нарушения минеральной плотности костной ткани и увеличении риска развития переломов на фоне поздней диагностики целиакии.

Общая частота переломов у обследованных нами детей составила 13,9%, при этом отмечено, что переломы верхних конечностей встречались у 17 (81,0%) детей, переломы нижних конечностей – у 4 (19,0%) пациентов. Вполне закономерно, что в 2,5 раза чаще переломы регистрировались у мальчиков – у 14 (20,9%) по сравнению с 7 (8,3%) девочками ($p = 0,03$).

Медиана возраста возникновения переломов у мальчиков составила 7,5 (4,6; 9,3) лет, а у девочек – 7,0 (5,5; 7,0) лет. У 9 пациентов переломы были зарегистрированы в среднем за $3,6 \pm 0,9$ (4,5 (0,5; 5,0)) (3,7 (1,2; 5,4)) года до постановки диагноза, а у 12 детей в среднем через $5,0 \pm 1,2$ (3,7 (1,2–5,4)) лет после диагностики целиакии, при этом у 1 ребенка отмечалось наличие двух

переломов в анамнезе. В течение первого года от начала соблюдения безглютеновой диеты переломы были зарегистрированы у 3 (14,3%) детей, из них у 2 пациентов были отмечены переломы в течение первых 6 мес., что, вероятно, отражает характер процессов костной минерализации в активном периоде целиакии.

Медиана возраста детей, у которых переломы костей возникли до постановки диагноза, составила 7,0 (5,0; 10,0) лет, медиана возраста перелома на фоне соблюдения диеты – 8,5 (6,25; 9,5), 5,9 (3,7; 7,3) лет. Медиана продолжительности соблюдения безглютеновой диеты в группе детей, у которых отсутствовали переломы в анамнезе от момента постановки диагноза до момента обследования, составила 5,9 (3,7–7,3) лет.

В табл. 1 приведена частота клинических симптомов целиакии у детей и подростков в зависимости от наличия/отсутствия переломов в анамнезе.

Сравнительный анализ продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в клинической картине заболевания у детей с переломами костей и без таковых.

● **Таблица 1.** Частота клинических симптомов целиакии у детей и подростков в зависимости от наличия или отсутствия переломов в анамнезе

● **Table 1.** The frequency of clinical symptoms of celiac disease in children and adolescents according to the presence or absence of fractures in past medical history

Клинические симптомы целиакии	Пациенты с целиакией		Достоверность различий (p)
	С переломами в анамнезе n = 21	Без переломов в анамнезе n = 130	
«Большие» симптомы целиакии			
диарея	10 (47,6%)	63 (48,5%)	0,943
вздутие и увеличение размеров живота	14 (66,7%)	82 (63,1%)	0,752
рецидивирующие боли в животе	12 (57,1%)	94 (72,3%)	0,159
рвота	6 (28,6%)	54 (41,5%)	0,623
нарушение аппетита	13 (61,9%)	107 (82,3%)	0,032
раздражительность, агрессивность	5 (23,8%)	40 (30,8%)	0,518
дефицит массы тела	4 (19,0%)	31 (23,8%)	0,629
задержка роста	2 (9,5%)	23 (17,7%)	0,351
«Малые» симптомы целиакии			
боли в костях/ногах	1 (4,8%)	11 (8,5%)	0,561
кариес	9 (42,9%)	39 (30%)	0,241
головные боли	3 (14,3%)	6 (4,6%)	0,083
беспокойный сон	3 (14,3%)	25 (19,2%)	0,589
запоры	1 (4,8%)	11 (8,5%)	0,561
кожные высыпания	7 (33,3%)	28 (21,5%)	0,235

В группе детей без переломов в 1,3 раза чаще отмечалась жалоба на снижение аппетита ($p = 0,032$). Очевидно, что предполагать повышенный риск остеопении у пациентов с целиакией, ориентируясь на гастроинтестинальные жалобы, на частоту кариеса и боли в костях и суставах, невозможно. Исходя из этого, оценка риска нарушений формирования костной ткани и/или ее повышенной резорбции потребовала анализа лабораторных показателей, отражающих регуляцию фосфорно-кальциевого гомеостаза (уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ и паратгормона в сыворотке крови) и маркеров костного метаболизма (остеокальцин, С-концевой телопептид).

В группе детей с наличием переломов костей в анамнезе уровень витамина D ниже порогового был выявлен у 20 (95,2%) из 21 человека, при этом тяжелый дефицит ($25(\text{ОН})\text{D}$ менее 10 нг/мл) отмечался у 9 (42,8%) пациентов, дефицит зарегистрирован у 10 (47,6%), а недостаточность – у 1 (4,8%) ребенка соответственно. Уровень витамина D, соответствующий нормальному значению (30 нг/мл и более), был выявлен только у 1 (4,8%) ребенка. Оптимальный уровень кальцидиола у детей, не имевших переломов, отмечался гораздо чаще – в 43 (33,1%) случаях, дефицит диагностирован у 33 (25,4%), тяжелый дефицит был выявлен у 23 (17,7%) человек, а недостаточность – у 31 (23,8%) ребенка (рис. 2).

Медиана кальцидиола в сыворотке крови у пациентов с целиакией без переломов в анамнезе составила 21,9 (12,8; 33,9) нг/мл, что в 1,7 раза ниже, чем в группе здоровых детей, – 36,5 (27,7; 43,2) нг/мл ($p < 0,05$), а уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ в группе детей с переломами еще в 2 раза ниже, чем у больных с целиакией без переломов ($p < 0,05$), и в 3,3 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) (рис. 3).

Обеспеченность витамином D внутри группы детей с целиакией неоднородна: пациенты с переломами демонстрируют статистически значимо более низкие показатели, чем пациенты без переломов. Очевидно, что низкий уровень витамина D ассоциирован с развитием остеопенических состояний и, по-видимому, повышает риск развития спонтанных переломов у детей и подростков с целиакией.

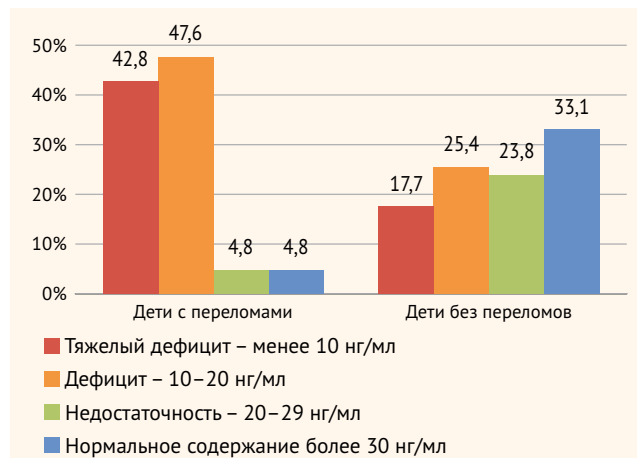
У детей с дефицитом витамина D ($25(\text{ОН})\text{D}$ менее 20 нг/мл) переломы регистрировались в 2,7 раза чаще, чем у детей с уровнем витамина D более 20 нг/мл, – 20,8 и 7,6% соответственно ($p = 0,019$) (рис. 4).

Сравнительный анализ показателей костного метаболизма здоровых детей (контрольная группа) с пациентами без переломов, обследованных в активном периоде целиакии – 45 (34,6%), с данными детей, имевших переломы до верификации диагноза – 8 (38,1%), представлен в табл. 2.

Уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ в группе детей, имеющих переломы в анамнезе, в 1,3 раза ниже, чем у пациентов в остром периоде целиакии без переломов ($p < 0,001$), и в 2,4 раза ниже по сравнению с детьми из контрольной группы ($p < 0,001$). В то же время у детей без переломов показатель остеокальцина в 1,2 раза выше ($p = 0,03$), а уровень С-концевого телопептида в 2,9 раза ниже, чем у детей с переломами в анамнезе ($p = 0,03$). Уровень паратиреоидного гормона у детей без переломов в 2,9 раза ниже,

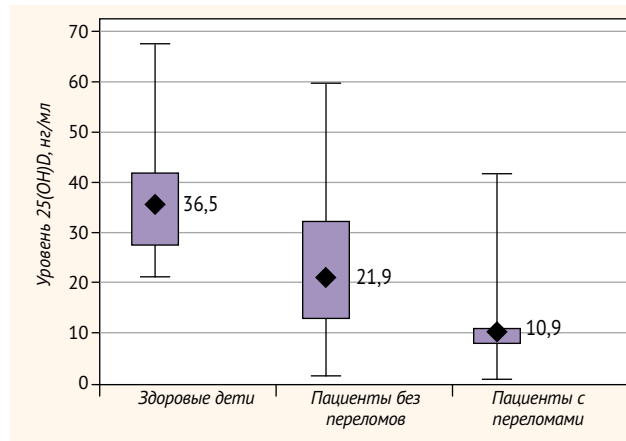
● **Рисунок 2.** Обеспеченность витамином D детей с целиакией в зависимости от наличия или отсутствия переломов в анамнезе

● **Figure 2.** Vitamin D sufficiency in children with celiac disease according to the presence or absence of fractures in past medical history



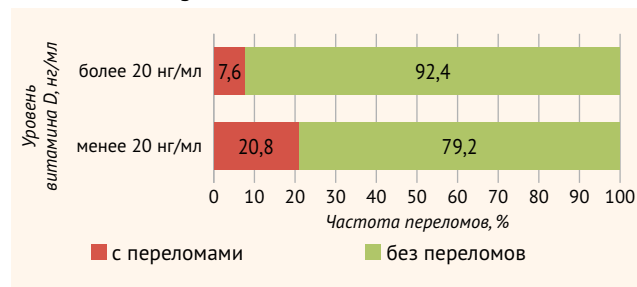
● **Рисунок 3.** Медиана $25(\text{ОН})\text{D}$ у пациентов с целиакией и у здоровых детей

● **Figure 3.** Median $25(\text{ОН})\text{D}$ in patients with celiac disease and healthy children



● **Рисунок 4.** Частота переломов у детей с целиакией в зависимости от уровня витамина D

● **Figure 4.** The frequency of fractures in children with celiac disease according to vitamin D levels



чем у детей с переломами до постановки диагноза ($p = 0,14$). В активном периоде целиакии вторичный гиперпаратиреоз (уровень ПТГ выше 70 пг/мл) выявлен у 5 (62,5%) из 8 пациентов, имеющих переломы в анамнезе, и у 2 (4,4%) из 45 детей без переломов ($p < 0,001$).

В табл. 3 представлены данные сравнительного анализа маркеров костного метаболизма у пациентов с целиакией, обследованных на фоне соблюдения безглютеновой диеты, из которых 13 (61,9%) человек имели переломы костей в анамнезе и 60 (46,2%) не имели таковых, с лабораторными данными детей из контрольной группы.

Уровень витамина D в группе детей с переломами в анамнезе на фоне соблюдения безглютеновой диеты в 2,1 раза ниже, чем у детей без переломов ($p = 0,001$), и в 2,7 раза ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Показатель остеокальцина у детей с переломами после постановки диагноза в 1,5 раза ниже ($p < 0,001$), чем у детей без переломов, находящихся на диете, а уровень С-концевого телопептида у них в 2,1 раза выше ($p = 0,13$). Кроме того, в группе детей, имеющих переломы на фоне соблюдения безглютеновой диеты, отмечен более высокий уровень паратиреоидного гормона, в 1,6 раза превышающий таковой у детей без переломов после постановки диагноза ($p = 0,480$). Уровень ПТГ выше 70 пг/мл зафиксирован лишь у 1 (7,7%) ребенка с переломами в анамнезе на фоне соблюдения безглютеновой диеты; в группе детей без переломов после начала адекватной терапии заболевания вторичный гиперпаратиреоз выявлен у 2 (3,3%) пациентов ($p = 0,473$).

Сравнительный анализ показателей костного метаболизма демонстрирует преобладание процессов остеорезорбции над остеосинтезом, в т. ч. вследствие гормональных изменений (повышенной концентрации ПТГ и более

выраженного дефицита витамина D), у детей с переломами в анамнезе в сравнении с пациентами с целиакией, не имевшими переломов в течение жизни. Кроме того, дети с переломами значительно хуже обеспечены витамином D, чем пациенты без переломов в анамнезе, что позволяет рассматривать дефицит 25(OH)D как один из факторов риска формирования остеопенических состояний, в т. ч. спонтанных и индуцированных переломов трубчатых костей, у детей и подростков с целиакией. При строгом соблюдении безглютеновой диеты показатели маркеров остеорезорбции несколько снижаются, приближаясь к уровню здоровых детей. Так, у детей с переломами в анамнезе в активном периоде целиакии уровень С-концевого телопептида в 1,6 раза выше, чем в этой же группе детей после постановки диагноза и перевода на безглютеновую диету ($p = 0,04$), а уровень ПТГ у детей с переломами на фоне соблюдения безглютеновой диеты в 2,4 раза ниже, чем до верификации диагноза ($p = 0,04$).

Проведен анализ антропометрических показателей у пациентов в активном периоде целиакии (8 (38,1%) детей с переломами в анамнезе и 45 (34,6%) без переломов) (табл. 4).

Среднее отклонение длины тела у детей с переломами в анамнезе, обследованных в активном периоде целиакии, в 1,3 раза ниже, чем у пациентов без переломов ($p = 0,711$). При этом доля детей с нанизмом (отставание роста более чем на 2,0 SDS) среди имеющих переломы составила 25%, что в 1,9 раза выше, чем у детей без переломов ($p = 0,396$).

● **Таблица 2.** Показатели 25(OH)D, паратиреоидного гормона (ПТГ) и маркеров костного метаболизма у пациентов с целиакией в активном периоде заболевания

● **Table 2.** Levels of 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), and markers of bone metabolism in patients with celiac disease in the acute stage

Лабораторные показатели	Контрольная группа, n = 32	Пациенты с целиакией в момент верификации диагноза, n (%)		Достоверность различий		
		С переломами в анамнезе, n = 8	Без переломов в анамнезе, n = 45	p_1	p_2	p_3
25(OH)D, нг/мл	36,5 [27,7; 43,2]	14,9 [11,1; 19,6]	20,1 [10,9; 30,0]	<0,001	<0,001	<0,001
ОСК, нг/мл	63,4 [51,6; 79,7]	34,2 [26,9; 56,2]	41,6 [27,0; 59,3]	<0,001	0,008	0,03
С-КТП, пг/мл	24,6 [12,3; 33,7]	168,0 [30,4; 168,0]	57,8 [41,5; 90,4]	<0,001	<0,001	0,03
ПТГ, пг/мл	17,4 [14,3; 20,1]	76,1 [33,1; 88,2]	25,8 [17,0; 34,9]	<0,01	<0,001	0,14

Примечание. p_1 – достоверность различий между показателями у детей контрольной группы и пациентами с переломами; p_2 – достоверность различий между показателями у детей контрольной группы и пациентами без переломов; p_3 – достоверность различий между показателями у пациентов с переломами и без переломов.

● **Таблица 3.** Показатели 25(OH)D, паратиреоидного гормона (ПТГ) и маркеров костного метаболизма у пациентов с целиакией, обследованных на фоне безглютеновой диеты

● **Table 3.** Levels of 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), and markers of bone metabolism in patients with celiac disease who were tested while on a gluten-free diet

Лабораторные показатели	Контрольная группа, n = 32	Пациенты с целиакией после верификации диагноза		Достоверность различий		
		с переломами костей, n = 13	без переломов костей, n = 60	p_1	p_2	p_3
25(OH)D, нг/мл	36,5 [27,7; 43,2]	13,3 [7,9; 18,0]	27,9 [17,8; 37,8]	<0,001	0,001	0,001
ОСК, нг/мл	63,4 [51,6; 79,7]	25,7 [15,4; 27,5]	39,1 [30,2; 67,7]	<0,001	0,09	<0,001
С-КТП, пг/мл	24,6 [12,3; 33,7]	106,6 [66,2; 115,7]	50,6 [19,2; 99,2]	0,0005	<0,001	0,131
ПТГ, пг/мл	17,4 [14,3; 20,1]	31,1 [24,8; 45,9]	19,2 [16,6; 31,9]	0,008	0,06	0,480

Примечание. p_1 – достоверность различий между показателями у детей контрольной группы и пациентами с переломами после постановки диагноза; p_2 – достоверность различий между показателями у детей контрольной группы и пациентами без переломов, соблюдающих БГД; p_3 – достоверность различий между показателями у пациентов с переломами после постановки диагноза и без переломов, соблюдающих БГД.

Среднее отклонение массы тела в группе детей без переломов в активном периоде целиакии составило $-1,1 \pm 0,2$ SDS, превышая данный показатель у детей с переломами в 1,6 раза ($p = 0,02$). Выраженный дефицит массы тела (отставание более массы более чем на $-2,0$ SDS) в 2,5 раза чаще регистрировался у пациентов с переломами в анамнезе ($p = 0,07$).

В табл. 5 представлены данные сравнительного анализа показателей физического развития пациентов с целиакией, находящихся на безглютеновой диете, в зависимости от наличия/отсутствия переломов костей в анамнезе.

Соблюдение безглютеновой диеты благоприятно влияет на антропометрические показатели обследованных детей. Так, на фоне соблюдения безглютеновой диеты среднее отклонение длины тела у детей с переломами в анамнезе в 3 раза выше, чем у обследованных пациентов с переломами в активном периоде целиакии ($p = 0,279$). Кроме того, доля пациентов с нормальными показателями длины тела (от $-1,0$ SDS до $+1,0$ SDS) среди пациентов с переломами в анамнезе на фоне соблюдения безглютеновой диеты в 1,7 раза выше, чем до верификации диагноза ($p = 0,09$), а пациентов с нанизмом в группе детей с переломами на фоне адекватного лечения не выявлено. Среднее отклонение массы тела у детей с переломами в активном периоде целиакии в 3 раза ниже, чем у детей с переломами на фоне безглютеновой диеты ($p = 0,003$), при этом снижение массы тела более чем на $-2,0$ SDS выявлено лишь у 1 (7,7%) из 13 детей с переломами в анамнезе, соблюдающих безглютеновую диету по сравнению с 4 (50,0%) детьми, обследованными до верификации диагноза ($p = 0,02$). Также на фоне соблюдения аглиадиновой диеты в группе детей с переломами в анамнезе увеличилась доля пациентов с нормальными показателями массы тела (от $-1,0$ SDS до $+1,0$ SDS) – 8 (61,5%). Таким образом, при строгом соблюдении безглютеновой диеты антропометрические показатели детей с нарушениями минерализации костной ткани при целиакии закономерно приближаются к показателям физического развития здоровых детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным ряда исследований, связь целиакии с нарушением процессов минерализации костной ткани, а также с повышенным риском формирования остеопенических состояний не вызывает сомнений: так, 9 перекрестных исследований продемонстрировали повышенный риск переломов костей у детей с целиакией (95% случаев) в сравнении со здоровыми детьми [8, 22]. Снижение минеральной плотности костной ткани может быть обнаружено более чем у 50% пациентов в активном периоде целиакии при отсутствии адекватного лечения, в то время как при соблюдении безглютеновой диеты доля детей с остеопеническими состояниями снижается до 30–40%. Однако, по мнению ряда исследователей, риск переломов не всегда ограничен преддиагностическим периодом и может сохраняться в течение многих лет после верификации диагноза [23, 29].

● **Таблица 4.** Показатели физического развития пациентов с целиакией в активном периоде заболевания

● **Table 4.** Index of physical development of patients with celiac disease in the acute stage

Показатели физического развития	Пациенты в активном периоде целиакии, n (%)		
	с переломами до постановки диагноза, n = 8	без переломов до постановки диагноза, n = 45	p
Рост больше $+1,0$ SDS	1 (12,5%)	4 (8,9%)	0,748
Рост от $-1,0$ SDS до $+1,0$ SDS	4 (50,0%)	19 (42,2%)	0,683
Рост от $-1,0$ SDS до $-2,0$ SDS (низкорослость)	1 (12,5%)	16 (35,6%)	0,198
Отставание роста более чем на $-2,0$ SDS (нанизм)	2 (25,0%)	6 (13,3%)	0,396
Среднее отклонение длины тела, $M \pm m$, SDS	$-0,9 \pm 0,5$	$-0,7 \pm 0,2$	0,711
Масса тела больше $+1,0$ SDS	-	-	-
Масса тела от $-1,0$ SDS до $+1,0$ SDS	-	16 (35,6%)	-
Масса тела от $-1,0$ SDS до $-2,0$ SDS	4 (50,0%)	20 (44,4%)	0,772
Отставание массы более чем на $-2,0$ SDS	4 (50,0%)	9 (20,0%)	0,07
Среднее отклонение массы тела, $M \pm m$, SDS	$-1,8 \pm 0,2$	$-1,1 \pm 0,2$	0,02

● **Таблица 5.** Показатели физического развития пациентов с целиакией на фоне соблюдения безглютеновой диеты

● **Table 5.** Index of physical development of patients with celiac disease while adhering to a gluten-free diet

Показатели физического развития	Пациенты с целиакией на фоне безглютеновой диеты, n (%)		
	с переломами костей, n = 13	без переломов костей, n = 60	p
Рост больше $+1,0$ SDS	-	8 (13,3%)	-
Рост от $-1,0$ SDS до $+1,0$ SDS	11 (84,6%)	22 (36,7%)	0,002
Рост от $-1,0$ SDS до $-2,0$ SDS (низкорослость)	2 (15,4%)	19 (31,7%)	0,240
Отставание роста более чем на $-2,0$ SDS (нанизм)	-	11 (18,3%)	-
Среднее отклонение длины тела, $M \pm m$, SDS	$-0,3 \pm 0,2$	$-0,9 \pm 0,2$	0,04
Масса тела больше $+1,0$ SDS	-	5 (8,3%)	-
Масса тела от $-1,0$ SDS до $+1,0$ SDS	8 (61,5%)	20 (33,3%)	0,05
Масса тела от $-1,0$ SDS до $-2,0$ SDS	4 (30,8%)	21 (35,1%)	0,771
Отставание массы более чем на $-2,0$ SDS	1 (7,7%)	14 (23,3%)	0,206
Среднее отклонение массы тела, $M \pm m$, SDS	$-0,6 \pm 0,3$	$-1,2 \pm 0,2$	0,1

Дети и подростки с целиакией в любом возрасте формируют группу риска по витамин D- и кальций-дефицитным состояниям за счет мальабсорбции этих нутриентов в результате атрофических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки и недостаточному их поступлению с пищей при соблюдении безглютеновой диеты [16]. Полинутриентная недостаточность, характерная для целиакии, способствует инициации процессов остеорезорбции, реализующихся благодаря значительной активации гормональных механизмов костного ремоделирования, в т. ч. компенсаторного повышения уровня паратиреоидного гормона с развитием в наиболее далеко зашедших случаях вторичного гиперпаратиреоза [17].

Наше исследование в детской популяции больных подтверждает, что переломы костей у детей и подростков с целиакией являются одним из достаточно распространенных внекишечных проявлений заболевания – за 20 лет наблюдений из 151 пациента они были выявлены у 21 (13,9%) ребенка. В зарубежной литературе подчеркивается, что высокий риск развития остеопенических состояний, в т. ч. и переломов трубчатых костей, в значительном количестве случаев ассоциирован с гендерной принадлежностью пациентов, наблюдаясь преимущественно у лиц мужского пола, что полностью согласуется с полученными нами данными: в 2,5 раза чаще переломы регистрировались у мальчиков – у 14 (20,9%) по сравнению с 7 (8,3%) девочками ($p = 0,03$) [29].

Дефицит 25(OH)D в сыворотке крови, характерный для детей и подростков с целиакией в целом, в наибольшей степени выражен у пациентов с переломами трубчатых костей в анамнезе. Однако в литературе на сегодняшний день существуют противоположные мнения относительно взаимосвязи низкого уровня витамина D и повышенного риска формирования переломов костей: некоторые данные демонстрируют заметную связь, а другие такую взаимосвязь опровергают [25, 26]. Согласно данным нашего исследования, у 20 (95,2%) из 21 ребенка с целиакией, имеющих переломы в анамнезе, уровень 25(OH)D был ниже порогового значения, при этом тяжелый дефицит был выявлен у 42,8% пациентов. У детей с дефицитом витамина D переломы были зарегистрированы в 2,7 раза чаще, чем у детей с его нормальной обеспеченностью.

Анализ показателей маркеров костного метаболизма у обследованных нами пациентов демонстрирует преобладание у детей с переломами в анамнезе процессов остеорезорбции над остеосинтезом: уровень остеокальцина

у них достоверно ниже, а показатели С-концевого телопептида и ПТГ значительно выше, чем у пациентов с целиакией без переломов в анамнезе, что также не противоречит зарубежным исследованиям [27, 28].

Дотация препаратами холекальциферола способствует нормализации уровня 25(OH)D, уменьшая интенсивность остеомалии за счет снижения активности паратиреоидного гормона, статистически значимо повышая уровень остеокальцина и снижая уровень С-концевых телопептидов коллагена I типа.

Таким образом, поддержание оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови и мониторинг биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с целиакией могут иметь высокое прогностическое значение для оценки темпов формирования и резорбции кости. Динамическая оценка маркеров костного метаболизма позволяет с высокой степенью эффективности диагностировать остеопенические состояния у детей и подростков с целиакией на ранних этапах, предупреждая такие серьезные осложнения, как патологические переломы.

ВЫВОДЫ

Частота переломов в группе пациентов с целиакией составила 13,9%, при этом в 2,5 раза чаще переломы регистрировались у мальчиков: у 14 (20,9%) по сравнению с 7 (8,3%) девочками ($p = 0,03$).

Отсутствие различий в частоте клинических признаков целиакии у детей в зависимости от наличия переломов в анамнезе подтверждает необходимость анализа лабораторных показателей, отражающих регуляцию фосфорно-кальциевого гомеостаза и маркеров костного метаболизма для оценки риска формирования остеопенических состояний.

Пациенты с переломами костей в анамнезе демонстрируют статистически значимо более низкие показатели обеспеченности 25(OH)D, чем дети без переломов. Частота переломов у детей с дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл) в 2,7 раза выше, чем у пациентов с уровнем выше 20 нг/мл.

У детей и подростков с целиакией с переломами трубчатых костей процессы остеорезорбции преобладают над остеосинтезом, о чем свидетельствуют статистически значимо низкие показатели остеокальцина, высокие уровни С-концевого телопептида и ПТГ.



Поступила / Received 11.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 20.03.2023

Список литературы / References

1. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Потапов А.С., Сурков А.Н. и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4):199–227. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227>.
2. Roslavtseva E.A., Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N., Borovik T.E., Potapov A.S., Surkov A.N. et al. Celiac Disease in Children: Draft Clinical Guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):199–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227>.
3. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., Kurppa K., Mearin M.L., Ribes-Koninckx C. et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>.
4. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C. et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17:142–150. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.
5. Lebowitz B., Michaëlsson K., Green P., Ludvigsson J.F. Persistent mucosal damage and risk of fracture in celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):609–615. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3164>.
6. Бессонов А.А., Крюкова Н.А., Мухараева Е.М., Скворцов В.В. Целиакия в практике гастроэнтеролога. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;167(7):4–9. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-167-7-4-9>.

- Bessonov A.A., Kryukova N.A., Mukharaeva E.M., Skvortsov V.V. Gluten enteropathy in practice of the general doctor. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;167(7):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-167-7-4-9>.
6. Бельмер С.В., Ревнова М.О. Клинические проявления целиакии: на пути к ранней диагностике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4):106–115. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-106-115>.
 - Belmer S.V., Revnova M.O. Clinical manifestations of celiac disease: towards early diagnosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):106–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-106-115>.
 7. Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Эпидемиология целиакии в мире. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):23–31. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31>.
 - Bykova S.V., Parfenov A.I., Sabel'nikova E.A. Global epidemiology of celiac disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31>.
 8. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Герасименко Е.С., Кашников В.С., Атанесян Р.А. и др. Диагностика целиакии в группах генетического риска: современный взгляд на проблему. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(3):555–560. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13104>.
 - Klimov L.Ya., Stoyan M.V., Kuryaninova V.A., Gerasimenko E.S., Kashnikov V.S., Atanesyan R.A. Diagnosis of celiac disease in groups of genetic risk: modern view on the problem. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(3):555–560. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13104>.
 9. Lindfors K., Ciaci C., Kurppa K., Lundin K.E.A., Govind K.M., Mearin L.M. et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;3:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>.
 10. Belel O., Dobrescu A., Heredea R., Iacob E.R., David V., Marginean O. Histologic recovery among children with celiac disease on a gluten-free diet. A long-term follow-up single-center experience. *Arch Med Sci AMS*. 2018;14:94–98. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.72241>.
 11. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Почивалов А.В., Вечеркин Д.В. Состояние минеральной плотности костной ткани у здоровых детей и больных на безглютеновой диете. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(4):141–145. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24237472>.
 - Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Pochivalov A.V., Vecherkin D.V. Mineral density condition of bone tissue in healthy children vs. patients on gluten-free diet. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(4):141–145. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24237472>.
 12. Климов Л.Я., Абрамская Л.М., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н. и др. Гормонально-метаболические закономерности нарушения минерализации костной ткани у детей с целиакией. *Медицинский совет*. 2017;(1):149–154. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-149-154>.
 - Klimov L.Ya., Abramskaya L.M., Stoyan M.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Kasyanova A.N. et al. Hormonal-Metabolic patterns disorders of bone tissue mineralization in children with celiac disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):149–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-149-154>.
 13. Nardecchia S., Auricchio R., Discepolo V., Troncone R. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: clinical features and mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7:1–9. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00056>.
 14. Di Nardo G., Villa M.P., Conti L., Ranucci G., Pacchiarotti C., Principessa L. et al. Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11:1–12. <https://doi.org/10.3390/nu11071588>.
 15. Jin Oh H., Hei Ryu K., Joon Park B., Ho Yoon B. Osteoporosis and osteoporotic fractures in gastrointestinal disease. *J Bone Metab*. 2018;25(4):213–217. <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.4.213>.
 16. Yang H.R. Updates on bone health in children with gastrointestinal diseases. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;25:10–14. <https://doi.org/10.6065/apem.2020.25.1.10>.
 17. Хавкин А.И., Новикова В.П., Вашура А.Ю., Ковтун Т.А. Ось микробиота–кость: современные представления о механизмах взаимодействия. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(5):66–74. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-66-74>.
 - Khavkin A.I., Novikova V.P., Vashura A.Yu., Kovtun T.A. Gut-bone axis: current concepts of interactions. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(5):66–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-66-74>.
 18. Antonucci R., Locci C., Clemente M.G., Chicconi E., Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(3):247–260. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0391>.
 19. Bittker S.S. Elevated levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in plasma as a missing risk factor for celiac disease. *Clin Exp Gastroentero*. 2020;13:1–15. <https://doi.org/10.2147/CEG.S222353>.
 20. Vici G., Camilletti D., Polzonetti V. Possible role of vitamin D in celiac disease onset. *Nutrients*. 2020;12:1–17. <https://doi.org/10.3390/nu12041051>.
 21. Costa F.D., Maia C., Almeida S., Ferreira R. Child with multiple fractures: a rare presentation of a common disease. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2016218477. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218477>.
 22. Duerksen D.R., Lix L.M., Johansson H., McCloskey E.V., Harvey N.C., Kanis J.A., Leslie W.D. Fracture risk assessment in celiac disease: A registry-based cohort study. *PMc*. 2021;32(1):93–99. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05579-7>.
 23. Malik A.A., Baig M., Butt N.S., Imran M., Alzahrani S.H., Gazzaz Z.J. Bibliometric analysis of global research productivity on vitamin D and bone metabolism (2001–2020): learn from the past to plan future. *Nutrients*. 2022;14:1–16. <https://doi.org/10.3390/nu14030542>.
 24. Hosseinzadeh P., Mohseni M., Minaie A., Kiezbak G.M. Vitamin D status in children with forearm fractures: incidence and risk factors. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2020;4(8):1–5. <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00150>.
 25. Yang G., Lee W.Y.W., Hung A.L.H., Tang M.F., Li X., Kong A.P.S. Association of serum 25(OH)Vit-D levels with risk of pediatric fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021;32(7):1287–1300. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05814-1>.
 26. Herdea A., Ionescu A., Dragomirescu M.C., Ulici A. Vitamin D – A risk factor for bone fractures in children: a population-based prospective case-control randomized cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:1–11. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043300>.
 27. Bhattoa H.P. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EIFCC*. 2018;29(2):117–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050395>.
 28. Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone Turnover Markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin Chem*. 2017;63(2):464–474. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.259085>.
 29. Zanchetta M.B., Longobardi V., Costa F., Longarini G., Mazure R.M., Moreno M.L. et al. Impaired bone microarchitecture improves after one year on gluten-free diet: a prospective longitudinal HRpQCT study in women with celiac disease. *J Bone Miner Res*. 2017;32(1):135–142. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2922>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, И.Н. Захарова

Концепция и дизайн исследования – Л.Я. Климов, А.В. Ягупова

Написание текста – Е.А. Черкасова, А.В. Ягупова

Сбор и обработка материала – В.А. Курьянинова, А.В. Ягупова, Л.М. Абрамская, Г.Ю. Уткина

Обзор литературы – Е.А. Черкасова, Т.А. Ивенская, А.А. Карайкозова, Е.А. Ермакова

Перевод на английский язык – С.В. Долбня, Д.В. Бобрышев

Анализ материала – Л.Д. Кочнева, С.Н. Кашникова

Статистическая обработка – Е.А. Черкасова, А.В. Ягупова

Редактирование – Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Leonid Ya. Klimov, Victoriya A. Kuryaninova, Irina N. Zakharova

Study concept and design – Leonid Ya. Klimov, Anastasia V. Yagupova

Text development – Elizaveta A. Cherkasova, Anastasia V. Yagupova

Collection and processing of material – Victoriya A. Kuryaninova, Anastasia V. Yagupova, Lyudmila M. Abramskaya, Galina Yu. Utkina

Literature review – Elizaveta A. Cherkasova, Tatyana A. Ivenskaya, Alena A. Karaikozova, Ekaterina A. Ermakova

Translation into English – Svetlana V. Dolbnya, Dmitry V. Bobryshev

Material analysis – Lyubov D. Kochneva, Svetlana N. Kashnikova

Statistical processing – Elizaveta A. Cherkasova, Anastasia V. Yagupova

Editing – Leonid Ya. Klimov, Victoriya A. Kuryaninova

Approval of the final version of the article – Leonid Ya. Klimov, Victoriya A. Kuryaninova, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая гастроэнтерологическим отделением, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; врач-гастроэнтеролог, Международный медицинский центр «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

Черкасова Елизавета Андреевна, ординатор кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-5676-215X>; elisabetacherckasowa@yandex.ru

Ягупова Анастасия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-гастроэнтеролог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-3503-306X>; yagupova.anastasya@yandex.com

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Абрамская Людмила Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-7067-2633>; mila-alm@mail.ru

Иvensкая Татьяна Андреевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-1265-3124>; ivenskaya.tatyana95@mail.ru

Кашникова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-8845-5872>; snkashnikova@gmail.com

Кочнева Любовь Дмитриевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-эндоскопист, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7186-4445>; kochneva.lyubov.96@mail.ru

Уткина Галина Юрьевна, д.м.н., главный врач Городской детской клинической больницы имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-9367-974X>; galina.utkina14@gmail.com

Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., заведующий лабораторией регенеративной медицины научно-инновационного объединения, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-3947-4786>; bobryshevrg@ya.ru

Караикозова Алена Алексеевна, студент Ставропольского государственного медицинского университета; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-8562-651X>; caraickozova@yandex.ru

Ермакова Екатерина Александровна, студент Ставропольского государственного медицинского университета; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0004-6439-5758>; Ermakova27ekaterina@yandex.ru

Information about the authors:

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

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Gastroenterology Department, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; Gastroenterologist, My Medical Center International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

Elizaveta A. Cherkasova, Resident of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5676-215X>; elisabetacherckasowa@yandex.ru

Anastasia V. Yagupova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3503-306X>; yagupova.anastasya@yandex.com

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Lyudmila M. Abramskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7067-2633>; mila-alm@mail.ru

Tatyana A. Ivenskaya, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1265-3124>; ivenskaya.tatyana95@mail.ru

Svetlana N. Kashnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8845-5872>; snkashnikova@gmail.com

Lyubov D. Kochneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017; Endoscopist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7186-4445>; kochneva.lyubov.96@mail.ru

Galina Yu. Utkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer of G.K. Filippskiy Children's Municipal Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9367-974X>; galina.utkina14@gmail.com

Dmitry V. Bobryshev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Regenerative Medicine of the Scientific and Innovative Department, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3947-4786>; bobryshevrg@ya.ru

Alena A. Karaikozova, Student of the Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8562-651X>; caraickozova@yandex.ru

Ekatерина A. Ermakova, Student of the Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6439-5758>; Ermakova27ekaterina@yandex.ru

Современные представления о клинических вариантах и особенностях гиперсенситивного пневмонита у детей

Н.С. Лев[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8178-4630>, n.lev@mail.ru

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

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Гиперсенситивный пневмонит (J67) – самое частое интерстициальное заболевание легких у детей и подростков. Заболевание иммунологически обусловлено, может развиваться при воздействии различных факторов загрязнения окружающей и домашней среды. Наиболее значимы термофильные актиномицеты, антигены животного и грибкового происхождения. В настоящее время популярна гипотеза о «двух попаданиях», когда наличие генетической предрасположенности в сочетании с воздействием провоцирующего антигена приводят к реализации болезни. Иммунологические исследования при гиперсенситивном пневмоните в основном сосредоточены на выявлении специфических IgG к «виновному» антигену. Компьютерная томография высокого разрешения является наиболее чувствительным методом визуализации гиперсенситивного пневмонита, патологические изменения выявляются более чем у 90% пациентов. По особенностям клинического течения и длительности заболевания выделяют острый (продолжительностью менее 6 мес.) и хронический (более 6 мес.) варианты болезни. Формирование фиброза легочной ткани вплоть до сотового легкого наблюдается примерно в 18% случаев. Выделяют варианты гиперсенситивного пневмонита с фиброзным и нефиброзным (воспалительным) фенотипом. Основой медикаментозной терапии до настоящего времени являются системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, применение которых патогенетически обосновано и клинически эффективно. Перспективы терапии также связывают с использованием антифибротических препаратов: пирфенидон и нинтеданиб, которые замедляют снижение функции легких и улучшают выживаемость пациентов. В то же время ключевую роль играет исключение контакта с причинно-значимым аллергеном. Наши собственные наблюдения касаются 280 детей с гиперсенситивным пневмонитом в возрасте от 8 мес. до 16 лет, в т. ч. 70 пациентов первого года жизни. У большинства больных имелась наследственная аллергическая отягощенность (у 74%) и прослеживался причинно-следственный фактор. Прогноз, за редким исключением, был благоприятным. Основными причинами неблагоприятного исхода при гиперсенситивном пневмоните являются продолжавшийся контакт с причинно-значимым аллергеном, поздняя диагностика болезни и неадекватная терапия.

Ключевые слова: дети, подростки, интерстициальные болезни легких, гиперсенситивный пневмонит, легочный фиброз

Для цитирования: Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о клинических вариантах и особенностях гиперсенситивного пневмонита у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(12):182–191. <https://doi.org/10.21518/ms2023-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern concepts of clinical variants and features of hypersensitivity pneumonitis in children

Natalia S. Lev[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8178-4630>, n.lev@mail.ru

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

Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Tal'domskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) (J67) is the most common interstitial lung disease in children and adolescents. The disease is immunologically determined, it can be a disease when exposed to various factors that cause harmful effects on the environment. The most significant are thermophilic actinomycetes, antigens of animal and fungal origin. Currently, cases of “two cases of infection” have been identified, when a genetic predisposition has been identified in case of detection of cases of antigen results in the implementation of diseases. Immunological studies in GP are mainly focused on identifying specific IgG to the “guilty” antigen. High-resolution computed tomography is the most sensitive method of visualizing the GP, pathological changes are detected in more than 90% of patients. According to the characteristics of the clinical course and duration of the disease, acute (lasting less than 6 months) and chronic (more than 6 months) variants of the disease are distinguished. The formation of fibrosis of the lung tissue up to the honeycomb lung is observed in approximately 18% of cases. There are variants of HP: with fibrous and non-fibrous (inflammatory) phenotype. The basis of drug therapy so far is systemic and inhaled glucocorticosteroids, the use of which is pathogenetically substantiated and clinical-

ly effective. The prospects for therapy are also associated with the use of antifibrotic drugs: pirfenidone and nintedanib, which slow down the decline in lung function and improve patient survival. At the same time, the exclusion of contact with a causally significant allergen plays a key role. Our own observations concern 280 children with GP aged 8 months to 16 years, including 70 patients in the first year of life. Most patients had a hereditary allergic burden (in 74%) and a causal factor was traced. The prognosis, with rare exceptions, was favorable. The main reasons for poor outcomes in GP are continued contact with a causally significant allergen, late diagnosis of the disease, and inadequate therapy.

Keywords: children, adolescents, interstitial lung disease, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary fibrosis

For citation: Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. Modern concepts of clinical variants and features of hypersensitivity pneumonitis in children. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(12):182–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-152>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гиперсенситивный пневмонит (гиперчувствительный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит) (ГП) (J67) – интерстициальное заболевание легких, характеризующееся иммунологически-индуцированным воспалением легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и дыхательных путей у восприимчивых индивидуумов вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ [1].

Дебют, клиническое течение ГП, рентгенологические и морфологические проявления зависят от типа аллергена, интенсивности и длительности его воздействия, а также индивидуальной генетической предрасположенности к заболеванию и особенностей иммунных реакций пациента [1–4].

В 2009 г. ГП был включен в классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей в нашей стране.

Эпидемиология ГП в мире остается неуточненной в связи с отсутствием стандартизированных эпидемиологических подходов и трудностями диагностики этого заболевания.

Литературные источники свидетельствуют о широком диапазоне заболеваемости ГП в различных странах, составляющем во взрослой популяции от 0,3–0,9 до 2,7 на 100 000 населения в год [1, 5]. Сведения о заболеваемости и распространенности ГП варьируют в зависимости от климата, региона, особенностей промышленного и сельского хозяйства, экологического окружения. В детском возрасте заболевание фиксируется крайне редко с зарегистрированной заболеваемостью 2 в год и распространенностью 4 на 1 000 000 детей [6]. В зарубежной литературе в последние десятилетия описаны единичные случаи ГП у детей [7, 8]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что заболевание не столь редкое, сколь редко диагностируемое. Есть все основания полагать, что ГП у детей встречается гораздо чаще, чем диагностируется. В соглашении 2020 ATS/ERS приводятся данные, что до 50% среди интерстициальных болезней легких у детей приходится именно на гиперсенситивный пневмонит, в то время как у взрослых пациентов на его долю приходится лишь 1,5–12% [1]. В Российской Федерации официальные данные по распространенности и заболеваемости ГП и у взрослых, и у детей отсутствуют.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Известно более 300 потенциальных веществ, вызывающих развитие ГП [1, 3]. Большинство форм ГП рассматриваются как профессиональная патология. Об этом свидетельствует тот факт, что основная часть нозологий ГП в МКБ-10 обозначена под кодами J.67–J.67.9, представляющими различные формы профессиональных заболеваний в зависимости от этиологического фактора.

Вместе с тем многочисленные клинические наблюдения последних лет свидетельствуют о возможности заболевания ГП не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды – воздуха, воды, почвы, а также в связи с факторами домашней экологии. Наиболее значимыми из неблагоприятных факторов домашней среды, вызывающих ГП, являются термофильные актиномицеты, антигены животных, грибковые аллергены [1–3]. Среди грибов важное значение имеют *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, *Alternaria*. Концентрация спор этих грибов повышена в сырых, плохо проветриваемых помещениях. Повышенная влажность и плесень в помещениях также нередко являются причиной ГП у детей, живущих как в сельской местности, так и в городских условиях.

По нашим наблюдениям, у большинства детей ГП возникает именно из-за контакта с различными аллергенами домашнего окружения [9].

Птичьи антигены представлены в основном сывороточными белками – гамма-глобулином и альбумином. Эти белки содержатся в экскрементах, секретах кожных желез различных птиц.

ГП у детей может развиваться после контакта с птицами в результате их содержания в домашнем хозяйстве или в квартире, родительских хобби типа разведения голубей и других птиц. Иногда для заболевания ГП бывает достаточно воздействия птичьих антигенов из пухового одеяла или подушек [8].

Для дебюта болезни достаточно непродолжительного и непостоянного контакта с причинно-значимым аллергеном, например пребывание ребенка на отдыхе в деревне, где содержатся птицы и/или домашние животные, поездки к родственникам, проживающим в сырых квартирах или домах. В нашей клинике имеется наблюдение, когда у годовалой девочки ГП развился после недельного контакта с попугаем.

Иногда ГП возникает в результате воздействия нескольких антигенов, что доказывается одновременным обнаружением у пациентов антител к ним.

Различная по характеру пыль с размером частиц менее 5 мкм, достигающая альвеол, при повторяющихся ингаляциях вызывает сенсибилизацию и последующую диффузную инфильтрацию легочной паренхимы клетками воспаления.

При массивном ингаляционном воздействии аллергена возникает острая реакция с выраженными симптомами интоксикации и поражением респираторной системы в виде пневмонита. При прекращении поступления этиологических агентов в организм эти явления в двухнедельный срок могут подвергнуться регрессии. При ингаляции малых доз происходит удаление этиологических агентов фагоцитами и системой мукоцилиарного клиренса. Повторная или длительная ингаляция ведет к истощению элиминационных механизмов.

В развитии ГП ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации P.E. Gell, R.R. Coombs 1968 г.). Вдыхание провоцирующих антигенов инициирует воспалительный ответ, опосредованный рецепторами распознавания патогенов (РРП), экспрессируемыми на альвеолярных эпителиальных клетках и макрофагах [10]. Активация РРП приводит к секреции ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-8, IL-17 и TNF- α , а также к активации комплемента. Альвеолярные макрофаги и зрелые дендритные клетки демонстрируют повышенную способность представлять вдыхаемый антиген CD4⁺ Т-лимфоцитам, что способствует их пролиферации и дифференцировке в различные эффекторные клетки [11]. Иммунный ответ Th1 преобладает благодаря регуляции транскрипционным фактором T-bet, цитокинами IL-12 и гамма-интерфероном (IFN γ) [12]. Это способствует образованию гранулем. В дополнение к ответу Th1-активированные В-лимфоциты секретируют антитела IgG, специфичные к возбудителю. Иммунные комплексы (гиперчувствительность типа III) ведут к активации системы комплемента, альвеолярных макрофагов, реакций воспаления в легких на ранних этапах ГП. Реакция развивается уже через 4–8 ч после экспозиции аллергена. Образование иммунных комплексов (ИК) происходит *in situ* в интерстиции при взаимодействии ингалируемого антигена и IgG. Локальная депозиция ИК вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, характеризующееся нейтрофильным альвеолитом и повышением сосудистой проницаемости. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги. Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают провоспалительные и токсичные продукты, такие как кислородные радикалы, гидролитические ферменты, производные арахидоновой кислоты и другие цитокины. Эти медиаторы приводят к дальнейшему повреждению и некрозу клеток и матричных компонентов интерстиция, усиливают острый воспалительный ответ организма и вызывают приток лимфоцитов

и моноцитов, которые в дальнейшем поддерживают реакции гиперчувствительности замедленного типа. В патогенезе заболевания задействованы практически все типы воспалительных клеток, включая эозинофилы и тучные клетки. Медиаторы, выделяемые этими клетками, в частности интерлейкины и трансформирующий фактор роста β , потенциально поддерживают воспаление и являются инициаторами ремоделирования легочной ткани.

У людей, подвергающихся действию антигена, может развиваться лимфоцитарный альвеолит, но он, как правило, остается бессимптомным [11] и предполагает развитие иммунной толерантности [3]. Частично это опосредуется регуляторными Т-клетками (Tregs), специфическим набором CD4⁺ Т-клеток, которые подавляют активацию иммунной системы и предотвращают повреждение тканей и аутоиммунные реакции [13]. Однако при ГП изолированные регуляторные Т-клетки Tregs неспособны подавить активированную пролиферацию Т-клеток, что может способствовать персистирующей инфильтрации лимфоцитами, часто наблюдаемой при хроническом течении болезни [11]. Другие особенности, связанные с хроническим ГП, включают увеличение CD4⁺ Т-клеток и соотношения CD4⁺/CD8⁺, сдвиг дифференцировки Т2-клеток в сторону Th2 с истощением пула CD8⁺ [12]. Экспериментальные модели ГП продемонстрировали роль клеток Th17 и IL-17 [14], а также фиброцитов в отложении коллагена и развитии легочного фиброза [15].

Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами (4-й тип), включают CD4⁺ Т-клеточную гиперчувствительность замедленного типа и CD8⁺ Т-клеточную цитотоксичность. Реакции замедленного типа развиваются через 24–48 ч после экспозиции антигена. Цитокины, высвободившиеся в результате иммунокомплексного повреждения, особенно TNF- α , индуцируют экспрессию адгезивных молекул на клеточных мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что значительно увеличивает последующую миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. Отличительной особенностью реакций замедленного типа является активация макрофагов гамма-интерфероном, секретируемым активированными лимфоцитами CD4⁺.

Биологическая сущность и направленность иммунного воспаления заключается в разрушении и удалении из организма конкретного аллергена. Одной из форм локализации аллергенов является формирование гранулем. Они состоят из содержащего аллергены метаплазированного макрофага, который окружен слоем иммунных лимфоцитов и другими клеточными элементами. Исход гранулем зависит от способности макрофага разрушить аллерген. При хроническом течении ГП развивается фиброзирование. При благоприятном течении процесса иммунная реакция имеет черты защиты и по мере выполнения своих основных эффекторных функций, направленных на локализацию, изоляцию и разрушение антигена, супрессорные механизмы тормозят продолжение иммунной реакции, что клинически реализуется выздоровлением или ремиссией. При истощении супрессорных

механизмов формируется затяжной иммунный ответ, приобретающий патологические черты (нередко с включением аутоиммунных механизмов), что клинически проявляется хронически текущим заболеванием с формированием фиброза.

Основным условием развития ГП является ингаляция антигенного материала определенных размеров в достаточной дозе и в течение определенного времени, чтобы произошла фиксация антигена в мелких дыхательных путях и альвеолах [1–3, 16].

Продолжающаяся антигенная стимуляция поддерживает развитие реакций замедленного типа, ведет к формированию гранул и активации фибробластов ростовыми факторами, а в итоге – к избыточному синтезу коллагена и интерстициальному фиброзу [16].

Судя по последним данным литературы, среди тех, кто подвергается действию антигенной нагрузки, заболевает примерно 5–15% [17]. Тот факт, что большинство людей, подвергшихся воздействию антигена, не болеют ГП, предполагает наличие, кроме внешних факторов генетической предрасположенности, особенностей иммунного ответа. Вместе с тем до настоящего времени однозначных доказательств не получено [3]. Большинство исследований сосредоточено на полиморфизмах молекул главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA-DR и DQ3), которые участвуют в презентации антигенов и распознавании соответствующим Т-клеточным рецептором на поверхности CD4⁺ Т-клеток [3, 4]. В пользу положения о роли наследственных факторов свидетельствуют описанные семейные случаи заболевания [17]. Антигены главного комплекса гистосовместимости класса I также возможно участвуют в патогенезе ГП. У пациентов с ГП были выявлены полиморфизмы в генах комплекса гистосовместимости класса I HLA-A2, иммунопротеасомной каталитической субъединице β типа 8 (PSMB8), которая расщепляет белки с образованием антигенных пептидов для презентации цитотоксическим Т-клеткам и транспортным белкам, связанным с антигенпроцессинговыми (TAP) генами, ответственными за загрузку пептидов на главный комплекс гистосовместимости [18]. Эти данные подчеркивают роль наследственности и важность механизмов презентации антигена в патогенезе ГП.

В настоящее время популярна гипотеза о «двух попаданиях», рассматривающая роль генетической предрасположенности (первый удар), который в сочетании с воздействием провоцирующего антигена (второй удар) приводит к развитию болезни [19].

Молекулы МНС класса II, по-видимому, являются первичным локусом восприимчивости к ГП, за ними следуют полиморфизмы генов, потенциально участвующих в изменении гомеостаза легких и заживлении ран, а также генные мутации, связанные с теломерами. Недавно было обнаружено, что полиморфизмы генов сурфактантных белков 1*/78*SFTPA1* и *SFTPA2* увеличивают риск ГП, тогда как гидрофобные белки сурфактантов *SFTPB* и *SFTPC* были связаны со снижением риска заболевания [20].

Как известно, у пациентов с ГП может развиваться прогрессирующий легочный фиброз. Механизмы этого не полностью выяснены, и могут включать среди прочего наличие распространенных и редких вариантов генов, ответственных за рекрутирование фиброцитов, активацию фибробластов, приводящих к неконтролируемой продукции внеклеточного матрикса и дисбалансу регуляторных цитокинов в сторону Th2. При некоторых фиброзных заболеваниях, в т. ч. при хронических формах ГП с формированием фиброза легочной ткани, было обнаружено истощение и аномальное укорочение теломер [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

По особенностям клинического течения и длительности заболевания выделяют острый и хронический варианты болезни (Соглашение ATS/ERS, 2020) [1].

Термин «острый» указывает на ГП с продолжительностью менее 6 мес. и относится к клиническим проявлениям болезни с острым началом и бурным течением.

Клинически симптомы острого ГП сходны с «гриппоподобным симптомокомплексом», который включает в себя лихорадку, озноб, слабость, кашель, одышку. Симптомы обычно разрешаются в течение нескольких дней, однако часто повторяются вновь после нового контакта с «виновным» антигеном. Острая форма диагностируется довольно редко, и правильный диагноз во многом зависит от настороженности врача. Большинство больных с острым течением ГП могут полностью выздороветь при условии элиминации аллергена.

Продолжающийся более 6 мес. ГП относят к хронической его форме, развивающейся при длительном воздействии ингалируемого антигена в невысоких дозах. При этом имеется риск прогрессирования болезни и формирования фиброза легочной ткани, вплоть до сотового легкого.

Учитывая, что фиброз легочной ткани наблюдается не у всех пациентов с ГП, а примерно в 18% случаев хронического течения болезни, в последние годы было предложено выделять ГП с фиброзным фенотипом, а также ГП с нефиброзным (или воспалительным) фенотипом [1]. Это важно, т. к. они имеют свои особенности патогенеза, клинического течения и исходов заболевания, определяющих патогенетические подходы к терапии.

Наши собственные наблюдения касаются 280 детей от 8 мес. до 16 лет, больных ГП, в т. ч. 70 пациентов первого года жизни. По нашим наблюдениям, болезнь развивается в различные возрастные периоды, включая период новорожденности. У самого маленького пациента болезнь дебютировала в 2 мес. жизни.

При этом обычно заболевали дети, имеющие предрасположенность к аллергическим реакциям. Отягощенность по аллергическим заболеваниям в семьях детей с ГП мы отметили у 74%. У большинства больных удавалось проследить причинно-следственный фактор, приведший к болезни.

У всех наблюдавшихся нами детей имело место хроническое течение болезни. У большинства из них (76%) в дебюте присутствовали острые эпизоды болезни с высокой температурой, одышкой, кашлем, выделением мокроты. Лишь у 24% детей начало болезни было постепенным, одышка длительное время оставалась незамеченной. При этом эпизоды острых атак или отсутствовали, или возникали через несколько месяцев от дебюта болезни. Истинный характер заболевания у большинства детей устанавливался не сразу, пациенты, как правило, наблюдались по поводу обструктивного бронхита, бронхиальной астмы, пневмонии. От дебюта заболевания до установления правильного диагноза проходило от 2 мес. до 5 лет. Только у 14% больных в течение первых 2 мес. было заподозрено интерстициальное заболевание легких, и больные были направлены в специализированные пульмонологические отделения.

Клиническая картина ГП у детей не имеет специфических признаков. Основным симптомом является одышка в покое, усиливающаяся при физическом и эмоциональном напряжении, плаче или смехе ребенка. Мы наблюдали одышку у большинства наших пациентов. Частым симптомом является кашель, как правило, мучительный, непродуктивный или со скудной слизистой мокротой. Цианоз – менее постоянный и более поздний признак заболевания. Часто он возникает или усиливается при физической нагрузке, а у детей до года при кормлении.

Физикальные изменения со стороны легких при ГП в той или иной степени присутствуют у всех больных. Практически у всех пациентов прослушиваются нежные крепитирующие «целлофановые» хрипы. Этот аускультативный признак отражает наличие альвеолита и обусловлен разлизанием альвеол на вдохе. Количество хрипов увеличивается при обострении заболевания. Нередко у детей с ГП выслушиваются разнокалиберные влажные и сухие хрипы, что является свидетельством вовлечения в патологический процесс бронхиального дерева.

Важными внелегочными симптомами болезни являются слабость, утомляемость, плохая переносимость физической нагрузки. Как правило, с первых недель болезни у больных детей отмечается значительная потеря массы тела, в последующем – отставание в физическом развитии. У некоторых детей при ГП быстро, в течение года, формируется деформация пальцев – утолщение концевых фаланг по типу «барабанных палочек», ногти в форме «часовых стекол» («пальцы Гиппократ»). Этот признак при интерстициальных болезнях легких считается прогностически неблагоприятным. Однако в детском возрасте при положительной динамике заболевания может наблюдаться регресс деформации пальцев и ногтевых фаланг.

По нашим наблюдениям, заболевание у детей с ГП может протекать с различной степенью тяжести. У большинства детей периоды относительного благополучия могут чередоваться с обострениями до 4–6 раз в год, которые обычно провоцируются присоединением

респираторной инфекции. При прогрессировании болезни эпизоды обострений становятся более тяжелыми и длительными.

Нельзя не заметить, что у детей раннего возраста ГП имеет клинические особенности. Процесс у большинства детей раннего возраста, как правило, начинается остро, сопровождается выраженной одышкой, кашлем, хрипами в легких, гипертермией, интоксикацией. Тяжесть клинических проявлений в дебюте заболевания настолько выражена, что обычно требуется госпитализация детей в отделения реанимации и неотложной терапии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Диагностика ГП представляет определенные сложности, т. к. ГП не имеет специфических и патогномоничных признаков. Ни один из диагностических критериев не является определяющим. Диагностика ГП строится на основании комплекса анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических, функциональных данных, а в некоторых случаях для верификации диагноза может потребоваться биопсия легочной ткани.

Периферическая нейтрофилия, лимфопения и повышение неспецифических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), часто отмечаются при остром ГП или во время обострения заболевания. Повышение уровня γ -глобулинов нередко наблюдается при хронических формах ГП. До 50% пациентов с ГП имеют повышенный уровень ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов. Однако эти показатели для ГП не считаются специфичными [21].

Иммунологические исследования при ГП в основном сосредоточены на выявлении специфических IgG к «виновному» антигену [22, 23].

Обнаружение специфических IgG в плазме крови является важным маркером заболевания, позволяющим не только выявить сенсibilизацию к возможному причинно-значимому аллергену, но и разработать для каждого пациента конкретные элиминационные мероприятия. Наличие в плазме крови пациентов специфических IgG (преципитинов), указывающее на воздействие аллергенов, в сочетании с данными анамнеза, клиническими симптомами болезни подтверждает диагноз «ГП». Вместе с тем их отсутствие не исключает диагноз «ГП», ложноотрицательные результаты могут наблюдаться как при остром, так и при хроническом ГП [3].

С другой стороны, нельзя не принимать во внимание, что выявление IgG (преципитатов) лишь указывает на контакт с аллергеном, а не на само заболевание ГП.

Кроме того, как правило, в клинической практике тестируют ограниченное количество потенциальных антигенов, что может не выявить причинно-значимых для данного больного.

У наблюдавшихся нами детей с ГП методом Immunopap были выявлены IgG к грибам рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, антигенам попугая, голубя. У большинства пациентов с ГП (95,7%) выявлены повышенные

титры специфических IgG. При этом уровень специфических IgG в плазме крови не коррелировал с активностью и тяжестью заболевания.

Сенсибилизация к одному-единственному антигену наблюдалась редко, чаще выявлялась полисенсибилизация к грибам 3–4-го типов, иногда в сочетании с сенсибилизацией к антигенам птиц.

При ГП могут отмечаться сопутствующие IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа. Умеренное повышение уровня общего IgE обнаруживалось у большинства наших пациентов, средний уровень IgE составил 142 МЕ. Сенсибилизация с участием специфических IgE чаще всего выявлялась к бытовым аллергенам, реже к пыльцевым и грибковым аллергенам.

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) является наиболее точным и чувствительным методом визуализации ГП, патологические изменения при этом выявляются более чем у 90% пациентов [3, 4]. Следует отметить, что КТ-картина существенно различается при разных вариантах течения и стадиях заболевания. При остром течении наиболее частыми находками являются изменения в виде снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», инфильтративные облаковидные тени [24–28]. Очаговые или диффузные области «матового стекла», соответствующие интерстициальной инфильтрации, наиболее часто располагаются в периферических или центральных отделах легких [25, 27]. Наряду с симптомом матового стекла, часто выявляются небольшие центрилобулярные узелки, мозаичная перфузия и симптом «захвата воздуха» [27]. Размеры узелков обычно не превышают 3–5 мм в диаметре, преобладают в средней и верхних долях и гистологически представляют интерстициальный пневмонит с перибронхиолярным расположением [25, 27]. Мелкоочаговые узелковые тени могут быть настолько выраженными и обильными, что иногда имитируют картину милиарного туберкулеза. Мозаичная перфузия, видимая на КТ-изображениях, происходит из-за шунтирования крови в плохо вентилируемых областях легких в результате обструкции бронхов и бронхиол [25]. В 13% случаев при ГП выявляются тонкостенные кисты, имеющие размеры до 25 мм в диаметре [29].

Рентгенологические и КТ-изменения при остром течении ГП обычно разрешаются в течение 4–6 нед. при отсутствии повторного контакта с «виновным» аллергеном.

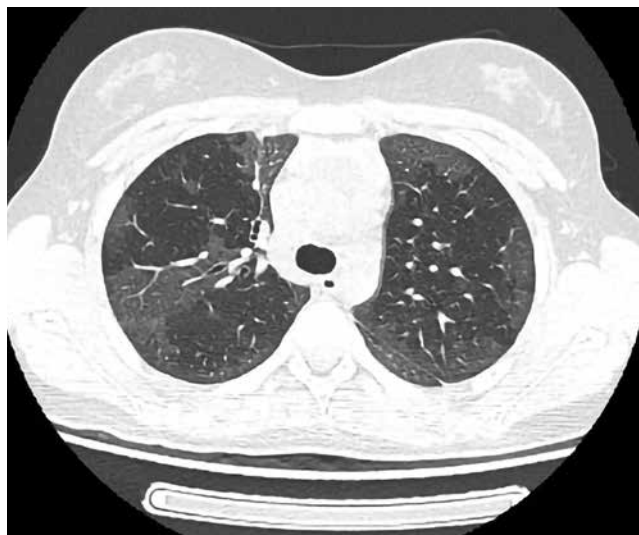
При тяжелом хроническом течении заболевания деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются признаки консолидации легочной ткани, интерстициального фиброза, полостных образований, тракционные бронхоэктазы, уменьшение размеров легочных полей, при далеко зашедших стадиях формируется картина «сотового легкого». Изменения чаще локализуются в субплевральных отделах или перибронхиально [25].

Свидетельства активного периода заболевания, такие как центрилобулярные узелковые тени и признаки

«матового стекла», также часто выявляются при хроническом течении ГП [27].

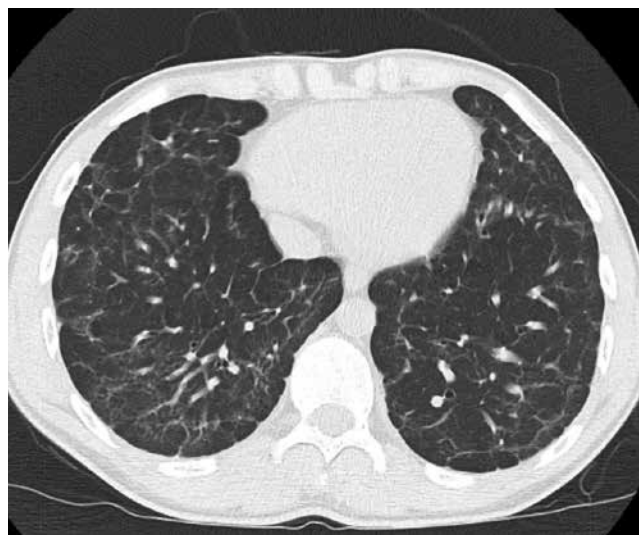
У большинства находящихся под нашим наблюдением детей с хроническим течением ГП были обнаружены изменения интерстиция по типу «матового стекла» (рис. 1). Распространенный фиброз легочной ткани у наблюдавшихся нами детей с ГП наблюдался только у отдельных тяжелых пациентов с хронической формой ГП (рис. 2). Часто встречались локальные фиброзные изменения в различных отделах легких: средней доле и верхних отделах легких, реже в базальных отделах. У некоторых больных выявлялись дисковидные ателектазы, инфильтрация плевры, высокое стояние купола

- **Рисунок 1.** Компьютерная томограмма легких, ребенок 8 лет с гиперсенситивным пневмонитом острого течения
- **Figure 1.** Lung CT scan of an 8-year-old child with acute hypersensitivity pneumonitis



Примечание. Выявлена сенсибилизация к аллергенам птиц. Интерстициальные изменения легочной ткани по типу «матового стекла».

- **Рисунок 2.** Компьютерная томограмма легких у пациента 16 лет с гиперсенситивным пневмонитом хронического течения
- **Figure 2.** Lung CT scan of a 16-year-old patient with chronic hypersensitivity pneumonitis



Примечание. Сенсибилизация к миксту аллергенов плесневых грибов. Признаки фиброза легочной ткани, формирование сотового легкого.

диафрагмы и снижение ее подвижности, признаки легочной гипертензии. У большинства пациентов с ГП выявлялись рентгенологические признаки бронхиальной обструкции.

Наиболее чувствительным функциональным изменением является снижение показателя диффузионной способности легких вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений и обеднения микроциркуляторного русла [23].

Нарушение газообмена обычно отражает гипоксемия в покое, усугубляющаяся при физической нагрузке. Падение десатурации в период 6-минутного теста ходьбы позволяет объективно оценить степень гипоксии и дыхательной недостаточности.

Существенные изменения у больных с ГП претерпевают показатели функции внешнего дыхания. В отличие от большинства других интерстициальных заболеваний легких у пациентов с ГП имеются сочетанные изменения функции внешнего дыхания по обструктивному и рестриктивному типу. Отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) [30], снижение коэффициента Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), увеличение остаточного объема легких (ООЛ) и его доли в общей емкости легких (ОЕЛ). По нашим наблюдениям, у некоторых больных (11%) увеличение ООЛ является стабильным, что свидетельствует о формировании эмфиземы. Вместе с тем у больных с тяжелым течением ГП имеют место выраженные рестриктивные нарушения. При наличии распространенного фиброза легких отмечается стойкое снижение ЖЕЛ до 42,7%, ОЕЛ – до 64,5%.

Следует подчеркнуть, что основное значение определения функциональных показателей внешнего дыхания при ГП заключается в определении тяжести, мониторинге течения, возможного прогрессирования заболевания и реакции на проводимую терапию.

Данные ЭХО-кардиографии могут свидетельствовать о формировании легочного сердца у большинства пациентов с ГП уже на ранних сроках заболевания. При этом отмечается увеличение давления в легочной артерии выше 35 мм рт. ст., расширение правых отделов сердца.

Бронхоскопия: клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у взрослых больных с ГП характеризуется увеличением общего количества воспалительных клеток с преобладанием доли лимфоцитов более 50% и уменьшением соотношения CD4/CD8, типичным фенотипом лимфоцитов является CD8⁺/CD56⁺/CD57⁺/CD10⁻ [31].

Гистологическая оценка легочной ткани для диагностики ГП, как правило, не требуется и используется только при затруднении постановки диагноза. Тем не менее биопсия легких до настоящего времени остается «золотым» стандартом диагностики многих форм диффузных болезней легких, хотя на практике этот метод применяется довольно редко из-за высокого риска осложнений [7].

Морфологическая картина острого и при обострении хронического ГП характеризуется появлением в утолщенных участках интерстиция клеточных скоплений

и гранулем. В утолщенной интерстиции межальвеолярных перегородок выявляются фибробласты. В иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы вовлекаются стенки альвеол, бронхов и бронхиол [7]. ГП гистологически характеризуется классической триадой бронхиолоцентрического интерстициального пневмонита, хронического бронхиолита и плохо сформированных неказеозных гранулем [1], хотя все элементы триады представлены не всегда. Все признаки при ГП присутствуют примерно в 75% случаев, и любой из них может преобладать [32]. Воспалительный инфильтрат состоит в основном из лимфоцитов, могут также присутствовать плазматические клетки и гистиоциты [33, 34]. Хронический бронхиолит может привести к ассоциированной лимфоидной гиперплазии, перибронхиолярной метаплазии, фиброзу бронхиальной стенки и очагам обычного пневмонита [33, 34]. Характерны скопления пенистых макрофагов в перибронхиолярном воздушном пространстве [33, 34]. Гранулемы, которые встречаются в 80% хирургических биопсий легких при ГП, состоят из гистиоцитов или многоядерных гигантских клеток, часто содержащих неспецифические цитоплазматические включения, характеризующиеся как тела Шаумана. Неказеозные гранулемы, как правило, расположены в интерстиции [33, 34].

При развитии легочной гипертензии отмечается гипертрофия артерий и артериол. Васкулит при ГП встречается крайне редко и лишь при фатальном исходе заболевания. В воспалительный процесс также могут вовлекаться плевра, средостение и даже дыхательная мускулатура.

При хроническом течении ГП обнаруживают фибротические изменения различной выраженности. Иногда фиброз ассоциирован с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, плохо очерченными гранулемами. В этом случае диагноз «ГП» также можно предположить по данным морфологического исследования. Часто наблюдается мозаичность процесса, т. е. в разных участках легких одновременно наблюдаются морфологические изменения, отражающие разные этапы патогенеза, начиная от неспецифического воспаления и заканчивая фиброзированием легочной ткани. Морфологически отмечается значительное повреждение аэрогематического барьера легких, замещение кровеносных капилляров волокнистой соединительной тканью. В результате повреждения эластических волокон формируются микрокисты. Могут обнаруживаться гранулемы. Гистологически хроническая форма ГП может быть сходна с фиброзом при неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1].

Особенности, которые помогают отличить ГП от других ИБЛ, включают бронхиолоцентрическое ослабление воспаления/фиброза, перибронхиолярную метаплазию, наличие гранулем и лимфоидный инфильтрат вдали от областей фиброза [35]. Тщательный поиск этих вспомогательных результатов, особенно в биопсиях, взятых из двух разных долей, помогает установить диагноз.

Однако гистологические изменения при хроническом ГП часто не отличаются от таковых при других хронических интерстициальных заболеваниях легких. Так называемый неспецифический легочный фиброз может быть конечным проявлением универсальных реакций при интерстициальных болезнях легких. При далеко зашедших стадиях отмечаются изменения архитектоники легочной паренхимы по типу «сотового легкого». Таким образом, в стадии «сотового легкого» специфичность морфологических изменений при ГП утрачивается! По нашему мнению, биопсию легких у детей следует проводить в исключительных случаях, когда диагноз «ГП» вызывает сомнения, а от его верификации зависит выбор терапии и прогноз жизни пациента.

Дифференциальный диагноз «ГП» проводится с заболеваниями легких, вызванными инфекционным агентом (острый бронхит, бронхиолит, пневмония), бронхолегочной дисплазией, пороками бронхов и легких, бронхиальной астмой. При этом важно учитывать, что в 18–25% случаев возможно сочетание ГП и бронхиальной астмы. Причем у большинства детей приступы бронхиальной астмы предшествуют появлению симптомов ГП.

Рентгенологические изменения при ГП нередко требуют дифференциации с милиарным туберкулезом, другими интерстициальными болезнями легких, прежде всего идиопатическими интерстициальными пневмониями (в т. ч. синдромом Хаммена – Рича), саркоидозом, гистиоцитозом Х, идиопатическим легочным гемосидерозом, некротизирующими легочными васкулитами (гранулематозом Вегенера, микроскопическим полиангиитом, синдромом Гудпасчера), синдромом Черджа – Стросса. ГП следует дифференцировать также с аллергическим бронхолегочным аспергилезом. В плане дифференциального диагноза следует рассматривать онкологические поражения легких и лимфопролиферативные заболевания.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Ключевую роль в ведении пациентов с ГП играет исключение контакта с причинно-значимым аллергеном.

Основой медикаментозной терапии ГП до настоящего времени являются глюкокортикостероиды (ГКС), противовоспалительное действие которых основано на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, препятствии высвобождению цитокинов, супрессии иммунного ответа.

Терапия системными ГКС назначается пациентам с острым и хроническим течением болезни, в особенности тем, у кого имеют место персистирующие симптомы (одышка, кашель, потеря веса, слабость), нарушение легочной функции, гипоксемия или рентгенологическое подтверждение обширного вовлечения легких в процесс.

Нами использовался преднизолон в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки (максимальная доза 40 мг в день). Рассчитанная доза, как правило, назначалась пациенту на срок от 4 до 8 нед. Затем при достижении клинического

эффекта она постепенно снижалась до поддерживающей (10–15 мг/сут), которую пациент получал в течение 3–6 мес.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при ГП патогенетически обоснованно, оправданно и клинически эффективно. Следует подчеркнуть, что ИГКС при ГП является назначением off-label. Вместе с тем наш собственный опыт их назначения в средних и высоких дозах (от 500 до 1500 мкг/сут по будесониду) в течение длительного времени, как правило, не менее 1 года, имел у детей с ГП отчетливый положительный клинический эффект [9]. При клинических или функциональных проявлениях бронхообструктивного синдрома оправдано назначение комбинированных ИГКС в сочетании с бронхолитиками (флутиказон + сальметерол, будесонид + формотерол).

Положительный эффект от применения системных и ингаляционных ГКС в течение первого месяца лечения ГП является благоприятным прогностическим признаком.

При отсутствии клинического и функционального эффекта от терапии ГКС назначаются иммуномодулирующие или цитостатические препараты. Иммуномодулирующие препараты используются в качестве терапии второй линии, при отсутствии ответа на ГКС или в качестве дополнительного к ним вспомогательного средства при тяжелом или быстро прогрессирующем течении заболевания. Иммуномодулирующие препараты, используемые у пациентов с ГП, включают азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолат мофетил. Общепринятых схем терапии нет [36]. Мы использовали в терапии ГП у детей циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут x 2 раза в неделю, длительность курса лечения определялась индивидуально, но обычно составляла не менее 3–6 мес. [9].

У пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) и прогрессирующим легочным фиброзом требуется своевременное назначение антифибротической терапии. Основные надежды в терапии ИЗЛ в последние годы связаны с двумя препаратами: пирфенидон и нинтеданиб. Клинические исследования последних лет показали, что пирфенидон и нинтеданиб замедляли снижение функции легких и улучшали выживаемость пациентов с идиопатическим фиброзом легких и другими ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом [37–39].

С учетом индивидуальных особенностей пациента и клинического течения болезни показано назначение симптоматической терапии: бронхолитические препараты при наличии клинических и функциональных признаков обструкции, кислородотерапия (в зависимости от выраженности дыхательной недостаточности могут быть использованы увлажненный кислород или кислородные концентраторы), антибиотикотерапия (при присоединении бактериальной инфекции).

Перспективными направлениями терапии ГП являются разработка и использование новых, более эффективных антифибротических препаратов, ингибиторов цитокинов, препаратов сурфактанта, генной терапии.

Большинство пациентов с различными формами ГП имеют благоприятный прогноз, функция легких может восстановиться практически полностью.

Тяжелое прогрессирование болезни было отмечено лишь у отдельных пациентов. Они сформировали диффузный легочный фиброз и легочно-сердечную недостаточность. Катастрофическое течение болезни явилось причиной летального исхода у 2 наблюдавшихся нами детей в возрасте 12 и 15 лет. У одного пациента 17 лет возникла необходимость трансплантации легких [40].

Основными причинами неблагоприятного исхода при ГП являются отсутствие элиминации причинно-значимых аллергенов, поздняя диагностика болезни и неадекватная терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гиперсенситивный пневмонит у детей является тяжелой инвалидизирующей патологией. Это заболевание, которое может дебютировать уже в первые месяцы жизни ребенка и принимать хроническое течение, встречается гораздо чаще, чем диагностируется. Вместе с тем своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют добиться стабилизации процесса, предотвратить прогрессирование болезни и улучшить прогноз заболевания.



Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2023

Принята в печать / Accepted 05.05.2023

Список литературы / References

- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J., Myers J.L., Kreuter M., Vasakova M. et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36–e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>.
- Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. *Пульмонология.* 2021;(1):88–99. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99>.
- Авдеев С.Н. Hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonologiya.* 2021;(1):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99>.
- Selman M., Pardo A., King T.E Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):314–324. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0513CI>.
- Vasakova M., Selman M., Morell F., Sterclova M., Molina-Molina M., Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):301–308. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0541PP>.
- Fernandez Perez E.R., Kong A.M., Raimundo K., Koelsch T.L., Kulkarni R., Cole A.L. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):460–469. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-288OC>.
- Buchvald F., Petersen B.L., Damgaard K., Deterding R., Langston C., Fan L.L. et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(11):1098–1107. <https://doi.org/10.1002/ppul.21479>.
- Clement A., Nathan N., Epaud R., Fauroux B., Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(22):1750–1172. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-22>.
- Jordan L.E., Guy E. Paediatric feather duvet hypersensitivity pneumonitis. *BMI Case Rep.* 2015;2015.bcr2014207956. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207956>.
- Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. *Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте.* М.: Медпрактика-М; 2021. 368 с.
- Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. *Clinical variants of interstitial lung diseases in childhood.* Moscow: Medpraktika-M; 2021. 368 p. (In Russ.)
- Higashino-Kameda M., Yabe-Wada T., Matsuba S., Takeda K., Anzawa K., Mochizuki T. et al. A critical role of Dectin-1 in hypersensitivity pneumonitis. *Inflamm Res.* 2016;65(3):235–244. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0910-1>.
- Girard M., Israël-Assayag E., Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2011;37(3):632–639. <https://doi.org/10.1183/09031936.00055210>.
- Barrera L., Mendoza F., Zuñiga J., Estrada A., Zamora A.C., Melendro E.I. et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):44–55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-093OC>.
- Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006;441(7090):235–238. <https://doi.org/10.1038/nature04753>.
- Simonian P.L., Roark C.L., Wehrmann F., Lanham A.K., Diaz del Valle F., Born W.K. et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol.* 2009;182(1):657–665. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.657>.
- García de Alba C., Buendia-Roldán I., Salgado A., Becerril C., Ramírez R., González Y. et al. Fibrocytes contribute to inflammation and fibrosis in chronic hypersensitivity pneumonitis through paracrine effects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(4):427–436. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1334OC>.
- Ohshimo S., Bonella F., Guzman J., Costabel U. Hypersensitivity Pneumonitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):537–556. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2012.08.008>.
- Hirschmann J.V., Pipavath S.N.J., Godwin J.D. Hypersensitivity Pneumonitis: historical, Clinical, and Radiologic Review. *Radiographics.* 2009;29(7):1921–1938. <https://doi.org/10.1148/rg.297095707>.
- Aquino-Galvez A., Camarena A., Montañó M., Juárez A., Zamora A.C., González-Avila G. et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol.* 2008;84(2):173–177. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.01.002>.
- Fiddler C., Parfrey H. Hypersensitivity pneumonitis. In: Thillai M. *Clinical Handbook of Interstitial Lung Disease.* London: Taylor & Francis Group, LLC International Standard Book; 2018. 547 p.
- Gandhi C.K., Chen C., Amatya S., Yang L., Fu C., Zhou S. et al. SNP and haplotype interaction models reveal association of surfactant protein gene polymorphisms with hypersensitivity pneumonitis of mexican population. *Front Med.* 2021;7:588404. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.588404>.
- King T.E. *Classification and clinical manifestations of hypersensitivity pneumonitis.* 2009.
- Hilman B.C., Amaro-Galvez R. Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children. *Pediatr Resir Rev.* 2004;5(2):101–107. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2004.01.001>.
- Morisset J., Johansson K.A., Jones K.D., Wolters P.J., Collard H.R., Walsh S.L.F. et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(8):1036–1044. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1986OC>.
- Lacasse Y., Selman M., Costabel U., Dalphin J.-C., Ando M., Morell F. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):952–958. <https://doi.org/10.1164/rccm.200301-137OC>.
- Patel R.A., Sellami D., Gotway M.B., Golden J.A., Webb W.R. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24(6):965–970. <https://doi.org/10.1097/00004728-200011000-00025>.
- Мизерницкий Ю.Л. (ред.). *Атлас рентгенодиагностики острых и хронических неспецифических заболеваний легких у детей.* М.: Медпрактика-М; 2014. 276 с.
- Mizernitskiy Yu.L. (ed.). *Atlas of X-ray diagnostics of acute and chronic nonspecific lung diseases in children.* Moscow: Medpraktika-M; 2014. 276 p. (In Russ.)
- Silva C.I.S., Müller N.L., Fujimoto K., Kato S., Ichikado K., Taniguchi H. et al. Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: High-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imaging.* 2007;22(3):221–229. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000213588.52343.13>.
- Dias O.M., Baldi B.G., Pennati F., Aliverti A., Chate R.C., Sawamura M.V.Y. et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(1):5–13. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1395282>.
- Franquet T., Hansell D.M., Senbanjo T., Remy-Jardin M., Müller N.L. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(4):475–478. <https://doi.org/10.1097/00004728-200307000-00003>.
- Gimenez A., Storrer K., Kuranishi L., Soares M.R., Ferreira R.G., Pereira C.A.C. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2018;73(4):391–392. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210035>.

31. Travis W.D. *Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to patterns of lung injury*. 2007.
32. Costabel U., Bonella F., Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):151–163. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.12.004>.
33. Myers J.L. Hypersensitivity pneumonia: The role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod Pathol*. 2012;25(1):558–67. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.152>.
34. Grunes D., Beasley M.B. Hypersensitivity pneumonitis: A review and update of histologic findings. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):888–895. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201337>.
35. Trahan S., Hanak V., Ryu J.H., Myers J.L. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest*. 2008;134(1):126–132. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0033>.
36. Bush A., Cunningham S., de Blic J., Barbato A., Clement A., Epaud R. et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70(11):1078–1084. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207349>.
37. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A., Fischer A., Bendstrup E., Wells C.D. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):2015–2024. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1647040>.
38. Deterding R.R., DeBoer E.M., Cidon M.J., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Young L.R. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1219–1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0544Cl>.
39. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Современные принципы и перспективы медикаментозной терапии интерстициальных заболеваний легких у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;(3):18–22. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/1647>. Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. Modern principles and prospects for drug therapy of interstitial lung diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;(3):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/1647>.
40. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Грознова О.С. Трансплантация легких у подростка с легочным фиброзом в исходе интерстициальной болезни легких (гиперсенситивного пневмонита). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;(6):287–293. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-287-293>. Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L., Shatoxa P.A., Groznova O.S. Lung transplantation in an adolescent with pulmonary fibrosis as a result of interstitial lung disease (hypersensitivity pneumonitis). *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;(6):287–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-287-293>.

Информация об авторах:

Лев Наталия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; n.lev@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Information about the authors:

Natalia S. Lev, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; n.lev@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru

Особенности установки параметров настройки процессора у пациентов с глухотой с различными типами электродной решетки кохлеарного импланта

А.Е. Пашкова^{1✉}, aepashkova@yandex.ru, В.И. Попадюк², К.И. Воеводина¹, И.В. Наумова¹, И.М. Кириченко², А.В. Пашков^{1,3}

¹ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

Введение. На результаты кохлеарной имплантации у пациентов с двусторонней сенсоневральной глухотой оказывает влияние множество факторов, в т. ч. конструкция электродной решетки импланта. Расположение электродов импланта по отношению к нейронам спирального ганглия влияет на уровни восприятия слуховых ощущений пациента на электростимуляцию.

Цель. Оценить зависимость показателей порогов регистрации потенциала действия слухового нерва и уровней комфортной стимуляции от типа электродной решетки у пациентов с развитыми речевыми навыками.

Материалы и методы. Обследовано 26 пациентов с двусторонней сенсоневральной глухотой, являющихся пользователями систем кохлеарной имплантации. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) с прямой электродной решеткой (n = 14); 2) с перимодиолярной электродной решеткой (n = 12). Все пациенты являлись учащимися общеобразовательных учреждений и не предъявляли жалоб на нарушения разборчивости речи. У всех обследуемых проводили тест разборчивости речи и регистрацию потенциала действия слухового нерва на электростимуляцию. Далее проводили анализ взаимосвязи порогов регистрации потенциала действия слухового нерва и уровней комфортной стимуляции.

Результаты. Для обеих групп пациентов с развитыми речевыми навыками отмечена взаимосвязь профилей порогов регистрации потенциала действия слухового нерва и порогов максимально комфортной стимуляции. Для пациентов из первой группы (прямая электродная решетка) различия значений между исследуемыми параметрами составляли $30,6 \pm 6,1\%$. У пациентов из второй группы (перимодиолярная электродная решетка) различия в значениях порогов регистрации потенциала действия слухового нерва и уровней комфортной стимуляции составляли $2,4 \pm 2,1\%$.

Выводы. Перимодиолярная электродная решетка расположена ближе к нейронам спирального ганглия, что может объяснить большую взаимосвязь значений порогов регистрации потенциалов действия слухового нерва и уровней комфортной стимуляции. Данную закономерность необходимо учитывать при программировании процессора системы кохлеарной имплантации.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, глухота, слуховой нерв, слуховые потенциалы, слухоречевая реабилитация

Для цитирования: Пашкова А.Е., Попадюк В.И., Воеводина К.И., Наумова И.В., Кириченко И.М., Пашков А.В. Особенности установки параметров настройки процессора у пациентов с глухотой с различными типами электродной решетки кохлеарного импланта. *Медицинский совет.* 2023;17(12):192–199. <https://doi.org/10.21518/ms2023-166>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of processor fitting in patients with different types of cochlear implant electrode array

Aleksandra E. Pashkova^{1✉}, aepashkova@yandex.ru, Valentin I. Popadyuk², Ksenia I. Voevodina¹, Irina V. Naumova¹, Irina M. Kirichenko², Aleksandr V. Pashkov^{1,3}

¹ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia

² People's Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

Abstract

Introduction. The results of cochlear implantation in patients with bilateral sensorineural hearing loss are influenced by many factors, including the type of electrode array. The location of the electrodes in relation to neurons of spiral ganglion affects on levels of perception of the patient's hearing sensations.

Aim. To evaluate the dependence of electrically evoked compound action potential (ECAP) thresholds values and comfortable levels depends on electrode array type.

Materials and methods. 26 patients with bilateral sensorineural hearing loss with cochlear implantation systems were examined. The patients were divided into 2 groups: 1) patients with a straight electrode array (n = 14); 2) patients with a perimodiolar

electrode array (n = 12). We tested speech intelligibility and ECAP thresholds. The difference in the values of both parameters was estimated.

Results. For both groups of patients, the relationship between the threshold's profiles of ECAP thresholds and maximum comfortable stimulation levels was detected. For patients from the first group (straight electrode array), the differences in values between the studied parameters were $30.6 \pm 6.1\%$. In patients from the second group, the differences in the values of the thresholds for ECAP thresholds and the levels of comfortable stimulation ranged $2.4 \pm 2.1\%$.

Conclusion. The perimodiolar electrode array is located closer to the neurons of the spiral ganglion, which may explain the greater relationship between the values of the ECAP thresholds and the levels of comfortable stimulation. This pattern must be considered when programming the processor of the cochlear implantation system.

Keywords: cochlear implantation, deafness, auditory nerve, evoked potentials, speech rehabilitation

For citation: Pashkova A.E., Popadyuk V.I., Voevodina K.I., Naumova I.V., Kirichenko I.M., Pashkov A.V. Features of processor fitting in patients with different types of cochlear implant electrode array. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):192–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-166>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение ранней диагностики нарушений позволяет проводить кохлеарную имплантацию (КИ) детям с подтвержденной глухотой, обеспечивая потенциально высокие результаты слухоречевой реабилитации за счет пластичности мозга в раннем детском возрасте [1, 2]. Система кохлеарной имплантации – это электронное устройство, которое устанавливают в улитку внутреннего уха при глубокой потере слуха, связанной с поражением волосковых клеток (сенсоневральная глухота). В отличие от нормально функционирующего слухового анализатора, где звук передается через сенсорные волосковые клетки к волокнам слухового нерва, система КИ доставляет кодированную звуковую информацию непосредственно к слуховому нерву путем электростимуляции нейронов спирального ганглия слухового нерва, минуя поврежденные волосковые клетки улитки [3]. На результаты КИ, помимо возраста пациента на момент проведения операции и его индивидуальных особенностей, может влиять множество факторов анатомического, аудиологического, хирургического и технического характера. Одним из аспектов, связанных одновременно с несколькими из вышеперечисленных факторов, является конструкция электродной решетки импланта. Электрод является одним из критических компонентов системы КИ, поскольку он непосредственно контактирует со структурами внутреннего уха. Установка электродной решетки влияет на восприятие электростимуляции слуховым нервом [4]. По мере развития хирургических и технических решений были разработаны конструкции электродных решеток прямого типа, располагающихся вдоль боковой стенки улитки, и перимодиолярного типа с эффектом памяти формы, прилегающих к модиюлулу улитки. На протяжении нескольких десятилетий компании – производители систем КИ развивают конструкции обоих типов. Считается, что прямая электродная решетка стимулирует окончания нервных волокон слуховых нейронов в органе Корти [5] и является эффективной у пациентов с различными аномалиями, когда измененная анатомия улитки не подходит для установки

перимодиолярного электрода. Перимодиолярная электродная решетка стимулирует непосредственно нейроны спирального ганглия за счет прилегания к модиюлулу. Теоретически перимодиолярный тип электрода предполагает более низкие уровни стимуляции и расширенный динамический диапазон (значения пороговых и комфортных уровней стимуляции электродов) [6]. В проведенных исследованиях, включающих компьютерное моделирование, показано, что, когда электрод располагается вдали от нейронов или вблизи дегенерированных нейронных окончаний, требуется сравнительно более высокий уровень тока (значения уровней комфортной стимуляции), при этом происходит возбуждение более широкой области, что, в свою очередь, приводит к спектральному искажению получаемой звуковой информации [7]. R.K. Shepherd et al. [8] регистрировали электрически вызванные коротколатентные слуховые потенциалы (ЭКСП) у кошек, изменяя положение электродной решетки. Их результаты показали, что порог возникновения ЭКСП снижается по мере перемещения электродной решетки от боковой стенки к модиюлулу.

В клинической практике большое внимание уделяют изучению у пациентов взаимосвязи результатов электрофизиологических и поведенческих (психофизических) показателей. Электрически вызванный потенциал действия слухового нерва (Electrically Evoked Compound Action Potential – ECAP) широко используют в клинике как объективный тест для создания настроечных карт процессора КИ при установке параметров максимально комфортного уровня стимуляции для каждого из каналов стимуляции импланта. Данный тест наиболее востребован в отношении пациентов, которые не могут достоверно продемонстрировать устойчивую реакцию на звуковосприятие, – маленькие дети и пациенты с сочетанной неврологической патологией [9]. В некоторых исследованиях показано, что порог возникновения ECAP, уровни звуковосприятия и комфорта были в среднем ниже у пациентов с перимодиолярным типом решетки системы КИ по сравнению с пациентами с прямой электродной решеткой, при этом для апикальной, медиальной и базальных областей различия менялись [10, 11].

Другими исследованиями данные выводы подтверждены не были [12, 13]. Такие противоречивые результаты могут быть вызваны тем, что в исследования было включено небольшое количество лиц, в т. ч. с большой гетерогенностью, а также были выбраны для сравнения только несколько электродных контактов для представления места расположения электрода.

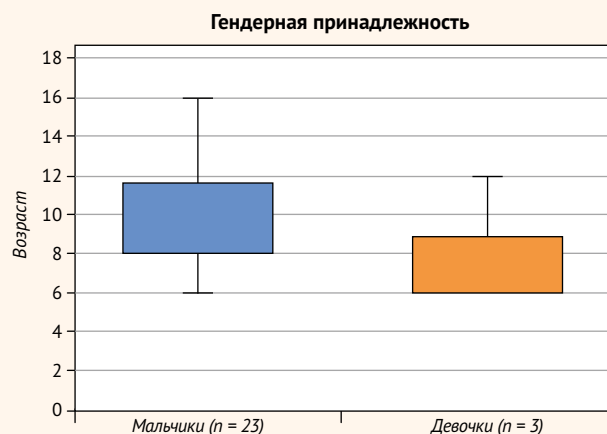
Наше исследование проведено для групп пациентов с меньшей гетерогенностью – оценивали показатели у лиц с сопоставимым уровнем развития речевых навыков и уровнем межэлектродного сопротивления, а также учитывали значения для каждого канала электродной решетки.

Цель исследования – оценить зависимость показателей порогов ЕСАР и уровней комфорта стимуляции от типа электродной решетки у пациентов с развитыми речевыми навыками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 26 пациентов с глухотой с развитыми речевыми навыками (учащиеся общеобразовательных учреждений) без жалоб на звуковосприятие или разборчивость речи и опытом использования системы КИ более 1 года с датой последней настройки процессора не позднее чем 1 мес. к моменту проведения исследования. Критериями невключения пациентов в исследование явились: двусторонняя кохлеарная имплантация, неполное введение электродной решетки в улитку внутреннего уха, отключение одного или нескольких электродов, разборчивость речи в свободном звуковом поле менее 80%. Тесты регистрации порогов ЕСАР и речевую аудиометрию проводили в один день. Всем испытуемым операция КИ была проведена на одно ухо в различных центрах в период с 2010 по 2020 г. По гендерному признаку пациенты были распределены следующим образом: девочки – 11,5% ($n = 3$), мальчики – 88,5% ($n = 23$), возраст исследуемых составлял от 6 до 17 лет ($\text{mean } 10,73 \pm 3,5$). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рисунке.

- **Рисунок.** Распределение пациентов по полу и возрасту
- **Figure.** Age and sex distribution of patients



Примечание: Возраст мальчиков – 6–17 лет ($n = 23$), девочек – 6–12 лет ($n = 3$)

46,2% пациентов с перимодиолярной электродной решеткой ($n = 12$) использовали систему Nucleus от производителя Cochlear (Австралия) с процессором Nucleus 6. Систему Med-El (Австрия) с процессором Sonnet 2 использовали 53,8% пациентов ($n = 14$) с прямой решеткой. Все электроды имплантов были активны и при стимуляции вызывали слуховые ощущения. Таким образом, в исследовании были проанализированы параметры настройки 26 ушей в двух группах с перимодиолярной и прямой электродными решетками. Для электрофизиологических измерений порог возникновения ЕСАР был получен на всех электродах систем Cochlear (22 электрода) и Med-El (12 электродов) посредством штатных модулей автоматической регистрации ЕСАР, установленных в ПО обоих производителей. Порогом ЕСАР считают минимальное значение стимула, который вызывает данный ответ.

Чтобы изучить влияние типа электродной решетки, были проведены электрофизиологические и психофизиологические тесты.

Для определения разборчивости речи всем пациентам проводили речевую аудиометрию с речевым процессором в свободном звуковом поле с использованием клинического аудиометра Interacoustics AC40 (Дания). В качестве речевого материала использовали тесты для соответствующей возрастной группы с применением акустических громкоговорителей SP-90, частотного диапазона 125–8000 Гц, расположенных под углом 45° на расстоянии 1 м от микрофона речевого процессора. Уровень фонового шума не превышал 60 дБ.

Далее испытуемым регистрировали пороги возникновения ЕСАР в автоматическом режиме при помощи соответствующих модулей ПО производителей систем кохлеарной имплантации. Тест регистрации порогов ЕСАР содержит алгоритм подачи нарастающих электрических стимулов с регистрацией потенциала действия слухового нерва, где функции стимуляции/регистрации осуществляют рядом расположенные электроды импланта. При возникновении зарегистрированного потенциала действия слухового нерва на тестирующем канале алгоритм прекращает стимуляцию данного электрода и фиксирует результат порога возникновения ЕСАР посредством регрессионного анализа и переходит к тестированию следующего канала. Дизайн исследования предполагал провести регистрацию порогов ЕСАР для всех каналов системы.

Порог комфортной стимуляции («уровень комфорта») для каждого канала означает максимальное значение заряда (выражен в токовых единицах – относительная единица измерения для каждого производителя), которое система подает на слуховой нерв, вызывая у пациента слуховые ощущения. Конфигурация настроечной карты имеет много параметров, среди которых установленные уровни комфорта являются наиболее критичными, т. к. формируют картину звуковосприятия согласно частотному диапазону, который кодируют. Поскольку в анализ включали данные настроечных карт пациентов с хорошей разборчивостью речи и отсутствием жалоб,

коррекцию данного параметра в рамках текущего исследования не проводили.

Таким образом, в массив данных для сравнения были включены значения параметров комфорта стимуляции для каждого канала системы как одного из критичных параметров настройки процессора, обеспечивающего динамический диапазон звуковосприятия и значения порогов ЕСАР, как электрофизиологическую характеристику слухового нерва. Различия между значениями параметров сравнивали в токовых единицах и процентном соотношении, т. к. в дальнейшем предполагалось сравнивать относительную разницу (в процентах) у систем от разных производителей с различными единицами измерения стимулов.

Статистический анализ проводили с помощью программы IBM Статистический пакет социальных наук (SPSS Statistics Subscription) версия 25.0.0. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка ($p\text{-value} \geq 0,05$). Применяли описательные статистики с вычислением среднего, стандартного отклонения, минимума, максимума.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с прямым типом электродной решетки отмечены различия значений между пороговыми ЕСАР и уровнями комфорта (табл. 1).

● **Таблица 1.** Соотношение значений порогов регистрации ЕСАР и уровней комфортной стимуляции у пациентов с прямым типом электродной решетки

● **Table 1.** The relation between ECAP thresholds and comfort stimulation levels in patients with direct electrode array

Прямой тип электродной решетки							
№ электрода	Показатели	Среднее	N	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Разность среднего, %
Пара 1	ЕСАР12	12,127	14	4,053	7,28	19,96	24,736
	MCL12	16,113	14	5,646	14,28	14,21	
Пара 2	ЕСАР11	11,077	14	2,789	7,42	18,51	37,859
	MCL11	17,826	14	3,158	13,27	22,72	
Пара 3	ЕСАР10	12,389	14	2,130	8,95	15,62	32,574
	MCL10	18,374	14	2,978	14,36	23,42	
Пара 4	ЕСАР9	13,781	14	3,648	7,68	18,19	28,854
	MCL9	19,371	14	3,122	13,45	24,85	
Пара 5	ЕСАР8	14,176	14	3,322	7,71	21,75	27,685
	MCL8	19,604	14	3,342	13,47	25,57	
Пара 6	ЕСАР7	12,860	14	2,648	9,29	17,39	32,083
	MCL7	18,935	14	3,254	14,60	24,10	
Пара 7	ЕСАР6	10,721	14	2,727	7,58	14,95	39,764
	MCL6	17,798	14	3,491	13,27	23,40	
Пара 8	ЕСАР5	10,607	14	1,627	7,63	13,45	38,220
	MCL5	17,169	14	2,896	13,41	22,72	
Пара 9	ЕСАР4	11,223	14	2,138	7,72	14,48	34,240
	MCL4	17,066	14	2,583	13,48	23,46	
Пара 10	ЕСАР3	13,466	14	3,305	9,15	18,19	23,059
	MCL3	17,501	14	2,873	13,81	23,40	
Пара 11	ЕСАР2	13,775	14	3,505	7,95	18,58	22,668
	MCL2	17,813	14	3,061	13,63	23,84	
Пара 12	ЕСАР1	12,599	14	2,248	9,67	17,75	25,805
	MCL1	16,981	14	2,114	14,19	21,12	

Примечание. MCL (Maximal Comfort Level) является условным обозначением для комфортных уровней стимуляции у производителя систем КИ Med-EL.

В исследовании проводили сравнение параметров порогов регистрации ЕСАР и уровней комфортной стимуляции на каналах систем от различных производителей КИ, для чего данное соотношение мы оценивали в процентах. Первоначально были подсчитаны средние значения для порогов ЕСАР (ЕСАР_{ср.}) и уровней комфортной стимуляции (КОМФ_{ср.}) у всех пациентов с данным типом решетки. Процентное соотношение между данными средними значениями было рассчитано для каждого канала по формуле:

$$\text{Разность среднего, \%} = 100 - (\text{ЕСАР}_{\text{ср.}} \cdot 100 / \text{КОМФ}_{\text{ср.}})$$

Далее вычислили общее среднее значение: для систем КИ с прямым типом электродной решетки различия средних значений порогов регистрации слухового нерва (ЕСАР) и комфортных уровней стимуляции составили 30,6%.

Аналогично было проведено вычисление разности среднего для систем КИ с перимодиолярной электродной

решеткой. Данные, которые были включены в расчеты, представлены ниже (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что для перимодиолярного типа электродной решетки типична ситуация, когда пороги регистрации ЕСАР превышают уровни комфорта, при этом значения сравниваемых параметров (пороги ЕСАР и уровни комфорта) имеют близкие значения. В нашем исследовании среднее значение различий оцениваемых показателей составило 2,4%.

Сводные данные по различиям между порогами регистрации потенциала действия слухового нерва и уровней комфортной стимуляции, в зависимости от типа электродной решетки у пациентов с развитыми речевыми навыками, приведены ниже (табл. 3).

Полученные данные показывают меньшее различие между значениями показателей порогов регистрации потенциала действия слухового нерва и уровней комфортной стимуляции для систем КИ с перимодиолярным типом электродной решетки.

● **Таблица 2.** Соотношение значений порогов регистрации ЕСАР и уровней комфортной стимуляции у пациентов с перимодиолярным типом электродной решетки

● **Table 2.** The relation between ECAP thresholds and comfort stimulation levels in patients with perimodiolar electrode array

Перимодиолярный тип электродной решетки							
№ электрода	Показатели	Среднее	N	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Разность среднего, %
Пара 1	ЕСАР22	148,473	12	18,424	119,00	181,00	0
	MCL22	153,093	12	13,151	130,00	172,00	
Пара 2	ЕСАР 21	156,841	12	16,446	135,00	184,00	0,667
	MCL21	155,836	12	14,555	139,00	183,00	
Пара 3	ЕСАР 20	157,009	12	16,838	137,00	186,00	-3,521
	MCL20	158,602	12	15,347	143,00	188,00	
Пара 4	ЕСАР 19	161,852	12	20,015	137,00	190,00	0
	MCL19	156,210	12	14,339	140,00	182,00	
Пара 5	ЕСАР 18	158,863	12	18,602	136,00	191,00	-3,597
	MCL18	157,931	12	15,256	140,00	187,00	
Пара 6	ЕСАР 17	159,555	12	20,119	135,00	190,00	-1,439
	MCL17	157,301	12	13,996	141,00	180,00	
Пара 7	ЕСАР 16	157,409	12	20,407	134,00	193,00	-2,069
	MCL16	158,883	12	10,952	142,00	171,00	
Пара 8	ЕСАР 15	161,520	12	22,164	136,00	199,00	-4,138
	MCL15	160,038	12	10,372	144,00	174,00	
Пара 9	ЕСАР 14	157,922	12	26,204	116,00	191,00	-4,138
	MCL14	163,095	12	11,416	146,00	176,00	
Пара 10	ЕСАР 13	160,993	12	16,455	140,00	193,00	-4,636
	MCL13	167,940	12	12,255	149,00	183,00	
Пара 11	ЕСАР 12	164,526	12	21,711	141,00	199,00	-2,759
	MCL12	167,445	12	15,823	149,00	190,00	

● **Таблица 2 (окончание).** Соотношение значений порогов регистрации ЕСАР и уровней комфортной стимуляции у пациентов с перимодиолярным типом электродной решетки

● **Table 2 (ending).** The relation between ECAP thresholds and comfort stimulation levels in patients with perimodiolar electrode array

Перимодиолярный тип электродной решетки							
№ электрода	Показатели	Среднее	N	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Разность среднего, %
Пара 12	ЕСАР 11	166,856	12	21,003	146,00	199,00	-4,054
	MCL11	168,783	12	15,405	154,00	194,00	
Пара 13	ЕСАР 10	165,162	12	19,453	143,00	196,00	-5,298
	MCL10	169,569	12	13,778	154,00	191,00	
Пара 14	ЕСАР 9	173,686	12	17,960	145,00	196,00	-5,733
	MCL9	170,416	12	12,513	154,00	190,00	
Пара 15	ЕСАР 8	170,929	12	15,583	143,00	193,00	-3,068
	MCL8	171,480	12	13,830	154,00	187,00	
Пара 16	ЕСАР 7	166,829	12	15,532	146,00	196,00	-3,822
	MCL7	168,237	12	14,633	146,00	185,00	
Пара 17	ЕСАР 6	158,370	12	18,326	137,00	196,00	-1,274
	MCL6	166,184	12	15,932	139,00	184,00	
Пара 18	ЕСАР 5	161,526	12	17,858	141,00	199,00	-2,649
	MCL5	163,088	12	17,495	132,00	185,00	
Пара 19	ЕСАР 4	154,679	12	20,484	131,00	199,00	-2,027
	MCL4	160,007	12	20,751	122,00	187,00	
Пара 20	ЕСАР 3	151,235	12	28,026	101,00	196,00	0,602
	MCL3	162,522	12	22,933	116,00	189,00	
Пара 21	ЕСАР 2	156,115	12	24,788	113,00	190,00	-1,124
	MCL2	166,869	12	21,636	121,00	182,00	
Пара 22	ЕСАР 1	172,396	12	16,327	152,00	199,00	1,630
	MCL1	170,931	12	19,964	128,00	185,00	

Примечание. CL (Comfort Level) является условным обозначением для комфортных уровней стимуляции у производителя систем КИ Cochlear.

ВЫВОДЫ

Так как в исследовании сравнивали электродные решетки разных производителей, абсолютные значения единиц стимуляции оценить не представляется возможным. Тем не менее различие в изучаемых показателях, выраженное в процентах (табл. 3), наглядно показывает меньшую разность в отношении систем с перимодиолярной электродной решеткой. Данный вывод очень важен для клинической практики программирования процессора КИ. Регистрация порогов ЕСАР является наиболее частым объективным тестом, который используют для установки первоначальных уровней комфортной стимуляции [14]. В связи с этим представление о взаимосвязи типа электродной решетки и ожидаемых уровнях комфортной стимуляции является особенно ценным в отношении пациентов, которые не могут предъявить устойчивую обратную связь на получаемые слуховые ощущения:


● **Таблица 3.** Различия средних значений в процентах между уровнями порогов ЕСАР и комфортной стимуляции у пациентов с различными типами электродной решетки

● **Table 3.** Mean percentage differences between ECAP thresholds and comfort stimulation levels in patients with different electrode arrays

Группа пациентов	Средняя разность значений между ЕСАР _{ср.} и КОМФ _{ср.} , %	Стандартное отклонение
Прямой тип электродной решетки	30,6	6,1
Перимодиолярный тип электродной решетки	2,4	2,1

в первую очередь это маленькие дети и пациенты с сочетанной неврологической патологией. В ходе анализа полученных данных обращает на себя внимание известная ранее закономерность – порог ЕСАР сравнительно

ниже в апикальной области (электроды с 22 у Cochlear и с 1 у Med-El) и выше в базальной части улитки (электрод 1 и 12 соответственно). Такие результаты могут быть объяснены двумя причинами. Одной из них является близость электрода к модиолусу, а другой – плотность и целостность сохранных клеток спирального ганглия в области расположения электродных контактов. Таким образом, более близкое расстояние между модиолусом и электродом может привести к более низкому порогу ЕСАР. Изучение данных компьютерной томографии (КТ) показывает, что перимодиолярная электродная решетка фактически расположена ближе к модиолусу, чем прямая, у взрослых пользователей КИ [15]. Большая сохранность нейронов в апикальной области при сенсоневральной глухоте также может привести к более низкому порогу ЕСАР по сравнению с другими областями. Отдельно подчеркиваем, что в настоящем исследовании оценивали пороги регистрации ЕСАР на момент проведения

речевых тестов, поскольку значения ЕСАР в первые 6 мес. с момента операции сравнительно более высокие за счет несформированного синхронного ответа на непрерывную стимуляцию от системы КИ [16]. Таким образом, изученные параметры, взаимосвязь значений порогов ЕСАР и уровней комфортной стимуляции в зависимости от типа электродной решетки являются важной характеристикой эффективной настройки процессора. Однако необходимо учитывать и дополнительные факторы, определяющие восприятие пациентом слуховых ощущений на электростимуляцию: одно- или двусторонняя установка системы КИ, степень сохранности нейронов спирального ганглия, анатомические особенности улитки и ряд других. Все эти факторы необходимо учитывать при программировании процессора кохлеарного импланта. 

Поступила / Received 22.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.05.2023

Принята в печать / Accepted 10.05.2023

Список литературы / References

- Jensen M.J., Isaac H., Hernandez H., Oleson J., Dunn C., Gantz B.J., Hansen M.R. Timing of Acoustic Hearing Changes After Cochlear Implantation. *Laryngoscope*. 2022;132(10):2036–2043. <https://doi.org/10.1002/lary.29984>.
- Дайхес Н.А., Пашков А.В., Петров С.М., Шукина А.А., Янов Ю.К. Модифицированный способ регистрации стапедального рефлекса у имплантированных пациентов при настройке речевого процессора. *Российская оториноларингология*. 2007;(3):19–21. Режим доступа: https://entru.org/files/j_rus_LOR_3_2007.pdf.
- Dykes N.A., Pashkov A.V., Petrov S.M., Shchukina A.A., Yanov Yu.K. A modified method for registering the stapedial reflex in implanted patients when setting up a speech processor. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2007;(3):19–21. (In Russ.) Available at: https://entru.org/files/j_rus_LOR_3_2007.pdf.
- Тавартиладзе Г.А., Гвелесиани Т.Г., Цыганкова Е.Р., Дайхес Н.А., Яблонский С.В., Пашков А.В. *Раннее выявление и коррекция нарушений слуха у детей первых лет жизни*. М.; 2010. 34 с.
- Tavartkiladze G.A., Gvelesiani T.G., Tsygankova E.R., Daikhes N.A., Yablonsky S.V., Pashkov A.V. *Early detection and correction of hearing disorders in children of the first years of life*. Moscow; 2010. 34 p. (In Russ.)
- Wanna G.B., Noble J.H., Carlson M.L., Gifford R.H., Dietrich M.S., Haynes D.S. et al. Impact of electrode design and surgical approach on scalar location and cochlear implant outcomes. *Laryngoscope*. 2014;124(6):1–7. <https://doi.org/10.1002/lary.24728>.
- Skarzynski H., Lorens A., Matusiak M., Porowski M., Skarzynski P.H., James C.J. Partial deafness treatment with the nucleus straight research array cochlear implant. *Audiol Neurotol*. 2012;17(2):82–91. <https://doi.org/10.1159/000329366>.
- Gstoettner W.K., Adunka O., Franz P., Hamzavi J.J., Plenck H.J., Susani M. et al. Perimodiolar electrodes in cochlear implant surgery. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(2):216–219. <https://doi.org/10.1080/000164801300043569>.
- Hughes M.L. A re-evaluation of the relation between physiological channel interaction and electrode pitch ranking in cochlear implants. *J Acoust Soc Am*. 2008;124(5):2711–2714. <https://doi.org/10.1121/1.2990710>.
- Shepherd R.K., Hatsushika S., Clark G.M. Electrical stimulation of the auditory nerve: the effect of electrode position on neural excitation. *Hear Res*. 1993;66(1):108–120. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(93\)90265-3](https://doi.org/10.1016/0378-5955(93)90265-3).
- Клячко Д.С., Пашков А.В., Гадалева С.В., Наумова И.В. Электрически вызванный потенциал действия слухового нерва. Обзор литературы. *Российская оториноларингология*. 2018;(4):99–120. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-99-120>.
- Klyachko D.S., Pashkov A.V., Gadaleva S.V., Naumova I.V. The electrically evoked compound action potential of the auditory nerve. Literature review. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(4):99–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-99-120>.
- Parkinson A.J., Arcaroli J., Staller S.J., Arndt P.L., Cosgriff A., Ebinger K. The nucleus 24 contour cochlear implant system: adult clinical trial results. *Ear Hear*. 2002;23(1):41–48. <https://doi.org/10.1097/00003446-200202001-00005>.
- Cohen L.T., Saunders E., Clark G.M. Psychophysics of a prototype perimodiolar cochlear implant electrode array. *Hear Res*. 2001;155(1–2):63–81. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(01\)00248-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(01)00248-9).
- Hughes M.L., Abbas P.J. Electrophysiologic channel interaction, electrode pitch ranking, and behavioral threshold in straight versus perimodiolar cochlear implant electrode arrays. *J Acoust Soc Am*. 2006;119(3):1538–1547. <https://doi.org/10.1121/1.2164969>.
- Telmesani L.M., Said N.M. Effect of cochlear implant electrode array design on auditory nerve and behavioral response in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(5):660–665. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.008>.
- Browning L.M., Nie Y., Rout A., Heiner M. Audiologists' preferences in programming cochlear implants: A preliminary report. *Cochlear Implants Int*. 2020;21(4):179–191. <https://doi.org/10.1080/14670100.2019.1708553>.
- Huang T.C., Reitzen S.D., Marrinan M.S., Waltzman S.B., Roland J.T. Modiolar coiling, electrical thresholds, and speech perception after cochlear implantation using the nucleus contour advance electrode with the advance off stylet technique. *Otol Neurotol*. 2006;27(2):159–166. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000187047.58544.d0>.
- Gordon K.A., Papsin B.C., Harrison R.V. Activity-dependent developmental plasticity of the auditory brain stem in children who use cochlear implants. *Ear Hear*. 2003;24(6):485–500. <https://doi.org/10.1097/01.AUD.0000100203.65990.D4>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Е. Пашкова, В.И. Попадюк

Концепция и дизайн исследования – А.Е. Пашкова, В.И. Попадюк

Написание текста – К.И. Воеводина, И.В. Наумова, А.В. Пашков

Сбор и обработка материала – А.Е. Пашкова, И.В. Наумова, И.М. Кириченко

Обзор литературы – И.В. Наумова, А.В. Пашков

Перевод на английский язык – И.М. Кириченко, А.В. Пашков

Анализ материала – А.Е. Пашкова, В.И. Попадюк, К.И. Воеводина

Статистическая обработка – К.И. Воеводина, И.В. Наумова

Редактирование – И.В. Наумова, А.В. Пашков

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Е. Пашкова, В.И. Попадюк

Contribution of authors:*Concept of the article* – Aleksandra E. Pashkova, Valentin I. Popadyuk*Study concept and design* – Aleksandra E. Pashkova, Valentin I. Popadyuk*Text development* – Ksenia I. Voevodina, Irina V. Naumova, Aleksandr V. Pashkov*Collection and processing of material* – Aleksandra E. Pashkova, Irina V. Naumova, Irina M. Kirichenko*Literature review* – Irina V. Naumova, Aleksandr V. Pashkov*Translation into English* – Irina M. Kirichenko, Aleksandr V. Pashkov*Material analysis* – Aleksandra E. Pashkova, Valentin I. Popadyuk, Ksenia I. Voevodina*Statistical processing* – Ksenia I. Voevodina, Irina V. Naumova*Editing* – Irina V. Naumova, Aleksandr V. Pashkov*Approval of the final version of the article* – Aleksandra E. Pashkova, Valentin I. Popadyuk**Информация об авторах:**

Пашкова Александра Елефтьеревна, научный сотрудник отдела оториноларингологии и сурдологии Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2404-8477>; aepashkova@yandex.ru

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., заведующий кафедрой оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>; lorval04@mail.ru

Воеводина Ксения Игоревна, лаборант отдела оториноларингологии и сурдологии Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0249-1662>; ksuvoko@mail.ru

Наумова Ирина Витальевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела оториноларингологии и сурдологии Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0559-4878>; irinanaumova22@gmail.com

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>; loririna@yandex.ru

Пашков Александр Владимирович, заведующий отделом оториноларингологии и сурдологии Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>; avpashkov.mail@gmail.com

Information about the authors:

Aleksandra E. Pashkova, Researcher of the Department of Otorhinolaryngology and Surdology of the Research Institute of Pediatrics and Child Health of the Scientific and Clinical Center No. 2, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2404-8477>; aepashkova@yandex.ru

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

Ksenia I. Voevodina, Laboratory Assistant of the Department of Otorhinolaryngology and Surdology of the Research Institute of Pediatrics and Child Health of the Scientific and Clinical Center No. 2, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0249-1662>; ksuvoko@mail.ru

Irina V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Otorhinolaryngology and Surdology of the Research Institute of Pediatrics and Child Health of the Scientific and Clinical Center No. 2, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0559-4878>; irinanaumova22@gmail.com

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

Aleksandr V. Pashkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology and Surdology of the Research Institute of Pediatrics and Child Health of the Scientific and Clinical Center No. 2, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>; avpashkov.mail@gmail.com

Особенности диагностики и терапии лихорадочного синдрома у детей раннего возраста

И.Н. Холодова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>, chin5@yandex.ru

Т.М. Творогова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>, tvort@mail.ru

Д.И. Холодов², darkxols@gmail.com

Ю.В. Васильев³, <https://orcid.org/0000-0001-5102-1774>, yvw@mail.ru

Г.Е. Зайденварг¹, gaev-z@rambler.ru

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

² Детская городская поликлиника №94; 125362, Россия, Москва, ул. Вишневая, д. 20, корп. 2

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

В данной статье авторы поднимают вопрос о лечении лихорадочных состояний у детей раннего возраста. При этом акцент делается на определении лихорадочных состояний, этиопатогенезе, возможностях современной диагностики с учетом различных типов конституции у детей. Авторы приводят собственные данные, опираясь на многолетний опыт наблюдения за детьми основных трех конституциональных типов по М.С. Маслову. Обсуждаются особенности терапии лихорадки у детей, показания и противопоказания к назначению жаропонижающих препаратов, делается акцент на побочных действиях и противопоказаниях этих средств для младенцев. В последние годы внимание многих врачей обращено к теории и практике биорегуляторной медицины, представляющей раздел современной медицины, использующий опыт применения средств природного происхождения. Приводятся данные российских и международных исследователей, доказывающих целесообразность и эффективность лечения симптомов лихорадки данными препаратами. Особое внимание уделено препарату Вибуркол, который можно применять детям, начиная с рождения, что, несомненно, является важным, т. к. именно для детей первого года жизни необходимы безопасные и эффективные средства в связи с повышенной чувствительностью к токсическому действию всех лекарственных средств. Показано, что применение суппозитория Вибуркол у детей целесообразно, позволяет добиться желаемого эффекта без какого-либо токсического и побочного действия. Авторы, ссылаясь на международный и российский опыт, рекомендуют Вибуркол для лечения лихорадки, возбудимости, тревожности, патологического прорезывания зубов, а также при подготовке и ведении детей при вакцинации.

Ключевые слова: ранний возраст, младенцы, лихорадка, биорегуляторная медицина, суппозитории Вибуркол

Для цитирования: Холодова И.Н., Творогова Т.М., Холодов Д.И., Васильев Ю.В., Зайденварг Г.Е. Особенности диагностики и терапии лихорадочного синдрома у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(12):200–208. <https://doi.org/10.21518/ms2023-233>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of diagnosis and therapy of febrile syndrome in young children

Irina N. Kholodova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>, chin5@yandex.ru

Tatiana N. Tvorogova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>, tvort@mail.ru

Dmitriy I. Kholodov², darkxols@gmail.com

Yuri V. Vasilyev³, <https://orcid.org/0000-0001-5102-1774>, yvw@mail.ru

Galina E. Zaydenvarg¹, gaev-z@rambler.ru

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

² Children's City Polyclinic No. 94; 20, Bldg. 2, Vishnevaya St., Moscow, 125362, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

In this article, the authors raise the issue of the treatment of febrile conditions in young children. At the same time, the emphasis is on the definition of feverish conditions, etiopathogenesis, and the possibilities of modern diagnostics, taking into account various types of constitution in children. The authors provide their own data, based on many years of experience in monitoring children of the main three constitutional types according to M.S. Maslov. The features of fever therapy in children, indications and contraindications to the appointment of antipyretic drugs are discussed, emphasis is placed on side effects and contraindications of these drugs for infants. In recent years, the attention of many doctors has been drawn to the theory and practice of bioregulatory medicine, which is a branch of modern medicine that uses the experience of using natural remedies. The data

of Russian and international researchers proving the expediency and effectiveness of treating fever symptoms with these drugs are presented. Special attention is paid to the drug Viburcol, which can be used for children starting from birth, which is undoubtedly important, since it is for children of the first year of life that safe and effective means are needed due to increased sensitivity to the toxic effects of all medicines. It is shown that the use of Viburcol suppositories in children is advisable, allows you to achieve the desired effect without any toxic and side effects. The authors, referring to international and Russian experience, recommend Viburcol for the treatment of fever, excitability, anxiety, pathological teething, as well as in the preparation and management of children during vaccination.

Keywords: early age, infants, fever, bioregulatory medicine, Viburcol suppositories

For citation: Kholodova I.N., Tvorogova T.M., Kholodov D.I., Vasiliev Yu.V., Zaydenvarg G.E. Features of diagnosis and therapy of febrile syndrome in young children. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(12):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-233>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадочный синдром, или лихорадка (febris, pyrexia), – это неспецифическая защитная приспособительная реакция организма человека, которая выработана в процессе эволюции, представляет индивидуальный ответ организма на болезнь или повреждение, при котором пирогены являются триггерными факторами [1–3]. Для того чтобы сохранить организм как целое, происходит временное смещение установочной точки температурного гомеостаза на более высокий уровень, при этом механизмы терморегуляции остаются прежними. «Установочная точка» терморегуляции – это когда температура тела при достижении равенства теплопродукции и теплоотдачи составляет 37 °С. Такая температура способствует поддержанию температуры мозга и других тканей тела на относительно постоянном уровне. Отвечая на воздействие пирогенов и других повреждающих факторов, происходит изменение температурного гомеостаза и центр терморегуляции целенаправленно перестраивает «установочную точку» на более высокий уровень температуры тела [3–5].

ПРАВИЛА ИЗМЕРЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ

Необходимо учитывать, что измерение температуры в разных точках человеческого тела фиксирует различные показатели, например измерение в подмышечной впадине у здоровых взрослых людей находится в пределах 36,4–37,2 °С, при оральном измерении – 37,2–37,7 °С, при ректальном и вагинальном – 36,6–37,9 °С. У детей, в силу их возрастных анатомо-физиологических особенностей и различных фоновых состояний, подмышечная температура во многом зависит от состояния кожных покровов и тонуса сосудов подкожной клетчатки. Время измерения температуры должно быть не менее 5–7 мин. Также необходимо учитывать, что колебания показателей нормальной температуры у здорового человека могут составлять в течение суток от 0,5 до 1 °С, с максимальным повышением в вечернее время, при этом в утренние часы (5–6 ч) температура тела имеет минимальные значения, а максимальные – ровно через 12 ч [6]. Но такой ритм колебаний наблюдается исключительно при лихорадке и не фиксируется при перегревании.

ПАТОГЕНЕЗ

Пирогены являются основными факторами, которые во много определяют патогенез развития лихорадки. Различают экзогенные пирогены: экзотоксины стафилококков и стрептококков, эндотоксин грамотрицательных бактерий, белковые вещества колибактерий, вирусы и продукты их жизнедеятельности и др., которые стимулируют синтез в макрофагальных и иных мезенхимальных клетках эндогенных пирогенов (INF-гамма, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, интерфероны и др.). Они, в свою очередь, запускают продукцию простагландинов в области переднего гипоталамуса [7]. Именно простагландины E-1 и E-2, ц-АМФ и белковые трансмиттеры являются главными медиаторами: они заставляют нейроны эталонного центра терять кальций, отчего повышается контрольная точка температурного гомеостаза. Изменение температурной контрольной точки гипоталамуса воспринимается как нормальная реакция, что вызывает сужение сосудов, сброс крови от периферии для того, чтобы уменьшить потерю тепла, иногда появляется дрожь, которая увеличивает продукцию тепла [6].

У взрослых и детей грудного возраста механизм подъема температуры при лихорадке разный: у взрослых – это в основном ограничение теплоотдачи. У детей же основное значение имеет усиление недрожательного термогенеза в буром жире (например, в комочках Биша, в средостении, вдоль аорты и крупных сосудов, вдоль позвоночника и др.) [8]. Подогрев области спинального осциллятора теплой кровью, оттекающей от соседней бурой жировой клетчатки, предупреждает дрожь. Маленькие дети при лихорадке быстро начинают терять вес, это связано с тем, что лихорадка у них – более энергоемкий процесс [6, 9]. Риск развития кетоацидоза повышается при быстром липолизе и нарушении обмена пуринов, что усугубляет клинические проявления лихорадки, поэтому часто родители отмечают неприятный запах тела ребенка или запах ацетона во время повышения температуры. Особенно это касается детей с нервно-артритическим типом конституции, у которых при лихорадке часто отмечаются ацетонемические состояния, что требует выпаивания таких детей щелочными растворами.

Выделяют следующие периоды в развитии лихорадочного синдрома [6, 8]:

- **Statum incrementi** (первая стадия лихорадки) – длится не более 3–4 ч при типичном течении заболевания средней тяжести, возможно появление озноба;
- **Statum fastigii** (стадия стояния температуры, акматическая фаза) – достигнута следующая установочная точка. Процесс терморегуляции осуществляется по обычным механизмам, характеризующим норму. Обычно теплопродукция и теплоотдача уравновешены, кожные сосуды расширены, что сопровождается повышением температуры кожных покровов, озноб и дрожь исчезли; ЧД учащено; диурез снижен. Различают лихорадку субфебрильную (до 38 °C), слабую (до 38,5 °C), умеренную (до 39 °C), высокую (до 41 °C), гиперпиретическую (выше 41 °C). Длительность такой стадии может быть от нескольких часов до нескольких недель;
- **Statum decrementi** (стадия угасания, падения температуры) – возникает при прекращении поступления экзогенных и уменьшении продукции эндогенных пирогенов под действием естественных или ятрогенных антипиретиков (жаропонижающая терапия). В этот момент усиливается теплоотдача, т. к. установочная точка смещается вниз, а температура кожи и крови воспринимаются гипоталамусом как повышенная. Данная стадия сопровождается процессами усиленного потоотделения, перспирации и диуреза. Снижение температуры может быть постепенным, литическим (в течение нескольких суток) и быстрым, критическим (за 1–2 ч). При критическом снижении температуры за счет резкого расширения кожных кровеносных сосудов может возникнуть коллапс.

В настоящее время выделяют **инфекционную и неинфекционную лихорадку**. Причиной **неинфекционной лихорадки** могут быть центральные механизмы (неврогенная гипертермия), что является особенно характерным для детей с нервно-артритическим типом конституции, психогенные факторы, различные иммунные болезни (например, склеродермия, периодическая болезнь и др.), эндокринные заболевания (гипертиреоз), лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, ожоги, травмы, даже медикаментозная терапия может спровоцировать появление лихорадки (введение гиперосмолярных растворов, гормонотерапия) и другие факторы.

Любой из вышеперечисленных причинных факторов лихорадки, несмотря на общие механизмы нарушения терморегуляции, имеет специфические особенности патогенеза и клинической картины [7, 10]. В основе развития патогенеза неинфекционной лихорадки лежит снижение теплоотдачи без усиления теплопродукции.

Инфекционная лихорадка является защитной реакцией, которая сформировалась в процессе эволюции в ответ на действие экзогенных и эндогенных пирогенов, например эндотоксин грамотрицательных и грамположительных бактерий. Вирусы, риккетсии, спирохеты не обладают собственными эндотоксинами, они вызывают лихорадку, стимулируя синтез эндогенных пирогенов клетками самого макроорганизма [7]. Характеризуется данный вид лихорадки увеличением выработки антител,

интерферона, стимуляцией фагоцитарной активности нейтрофилов, повышением обезвреживающей функции печени, увеличением почечного кровотока. Необходимо понимать, что лихорадка при истощении компенсаторных механизмов или при гиперергическом ответе может быть причиной развития патологических состояний.

ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Согласно отечественным клиническим рекомендациям [1], жаропонижающие препараты ранее здоровым детям старше 3 мес. назначают в случае, если температура тела у ребенка превышает 39,0 °C (измеренная ректально) или 38,5 °C (измеренная субаксиллярно) и/или при ломящих болях в мышцах и головной боли. Детям из групп риска по развитию фебрильных судорог, с тяжелым заболеванием легочной или сердечно-сосудистой системы и первых 3 мес. жизни антипиретики назначают при температуре тела, измеренной субаксиллярно, выше 38,0 °C. Детям с неотягощенным преморбидным фоном лихорадка в пределах 38–39 °C, при отсутствии выраженных явлений токсикоза, не требует применения антипиретиков [1, 10].

Понимание быстрого развития неблагоприятных последствий лихорадки требует **выделения групп риска** детей, у которых она может привести к развитию серьезных осложнений. В эту группу должны быть включены дети:

- в возрасте до 3 мес. жизни при наличии температуры тела выше 38 °C, т. к. незрелость центра терморегуляции может повлиять на развитие неуправляемой гипертермии;
- дети до 5 лет, особенно от 6 мес. до 3 лет, входящие в группу риска по развитию фебрильных судорог;
- все дети с фебрильными судорогами в анамнезе;
- все дети с тяжелыми декомпенсированными заболеваниями [5].

Важно помнить, что чем младше ребенок, тем опаснее для него быстрый подъем температуры с высоким риском развития симптомов нейротоксикоза.

Во всех вышеперечисленных ситуациях у врача есть расширенные показания для назначения жаропонижающих средств.

Существует разделение лихорадки [6]:

- по длительности: острая (до 2 нед.), подострая (до 6 нед.), хроническая (свыше 6 нед.);
- по степени повышения температуры: субфебрильная (до 38 °C), умеренная (до 39 °C), высокая (до 41 °C), гипертермическая (свыше 41 °C);
- по типу температурной кривой:
 - постоянная (суточные колебания температуры до 1 °C)
 - послабляющая (суточные колебания до 2 °C)
 - неправильная, или атипичная (суточные колебания различны и не закономерны)
 - изнуряющая, представляющая собой сочетание послабляющей и неправильной лихорадки с суточными размахами более 2–3 °C
 - перемежающаяся (кратковременные периоды высокой температуры сочетаются с периодами апиреksии)

■ возвратная (чередование лихорадочных приступов от 2 до 7 дней с периодами апиреksии).

В каждом конкретном случае врач принимает решение об объеме необходимой антипиретической терапии с учетом конституциональных особенностей, раннего анамнеза, преморбидного фона и характера основного заболевания.

При лечении лихорадки необходимо назначить такое жаропонижающее средство, которое будет максимально уменьшать неблагоприятные симптомы лихорадки, не нарушая физиологические процессы организма. До начала проведения лечебных мероприятий следует, по возможности, определить основные конституциональные особенности детского организма (табл. 1) для лучшего понимания происходящих процессов [11].

Знание конституциональных особенностей ребенка помогает понять, почему у детей с лимфатико-гипопластическим типом – «розовая» лихорадка, а с нервно-артритическим типом конституции лихорадка, как правило, «бледная», у детей с экссудативно-катаральным типом – во многом зависит от исходного состояния кожных покровов. Соответственно, в комплекс мер, уравнивающих механизмы «теплопродукции – теплоотдачи», в первом случае должны входить физические методы охлаждения и седативные средства; во втором – периферические спазмолитики и ганглиоблокаторы (но-шпа, папаверин, пипольфен, бензогексоний), в третьем – антигистаминные препараты.

В случае если у ребенка, независимо от степени выраженности гипертермии, отмечается ухудшение состояния в виде озноба, миалгии, нарушенного самочувствия, бледности кожных покровов и других проявлений токсикоза («бледная стадия развития лихорадки») антипиретическая терапия должна быть назначена незамедлительно.

Если же у ребенка с неотягощенным преморбидным фоном температурная реакция имеет благоприятный характер («розовая стадия развития лихорадки»), не превышает 38,5–39 °C и не оказывает отрицательного влияния на общее состояние ребенка, то от использования жаропонижающих лекарственных средств следует воздержаться. В этих случаях показано обильное питье и использование физических методов охлаждения.

В клинических рекомендациях, одобренных Союзом педиатров России [1], по стратегии применения антипиретиков у детей обозначены эффективные и безопасные лекарственные средства – препаратами выбора являются парацетамол и ибупрофен. В тех случаях когда назначение парацетамола противопоказано или малоэффективно, ибупрофен может быть использован в качестве стартовой терапии. Рекомендованные разовые дозы: парацетамола – 10–15 мг/кг массы тела, ибупрофена – 5–10 мг/кг. Повторное использование жаропонижающих препаратов возможно не ранее чем через 4–5 ч после первого приема.

Парацетамол (ацетаминофен), блокируя ЦОГ (циклооксигеназу) в ЦНС и воздействуя на центры боли

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика основных конституциональных типов у детей [11]

● **Table 1.** Clinical characteristics of the main constitutional types found in children [11]

Клинические признаки	Основные конституциональные типы		
	Нервно-артритический	Лимфатико-гипопластический	Аллергический (атопический и экссудативно-катаральный)
Телосложение	Астеническое, нормостеническое	Гиперстеническое	Различные варианты
Темперамент (по Гиппократу)	Холерик, сангвиник	Флегматик	Сангвиник, меланхолик
Течение раннего неонатального периода	Транзиторная гипертермия на 3–5-е сут., большая потеря массы к 3–5-м сут.	Транзиторная гипотермия в 1-е часы, гипогликемия на 1–2-е сут., затяжная желтуха	Токсическая эритема, шелушение кожи, экссудативные проявления, опрелости
Исходный вегетативный тонус	Симпатикотония/эйтония	Ваготония	Эйтония/ваготония
Вегетативная реактивность	Симпатикотоническая, гиперсимпатикотоническая	Симпатикотоническая, симпатикоастеническая	Симпатикоастеническая, асимпатикотоническая
Особенность температурной реакции	Гипертермия при воспалительных процессах, возможен термоневроз	Субфебрилитет, часто затяжной характер	Лабильный признак, чаще – субфебрилитет
Кожные покровы	Сухие, горячие, смуглые	Влажные, прохладные, бледные	В зависимости от клинических проявлений, часто – дисхромия
Цвет волос	Темный	Светлый, рыжий	Светлый
Зрачки	Относительно широкие	Относительно узкие	Лабильный признак
Сердечный ритм	Чаще тахикардия	Чаще брадикардия	Лабильный признак
Верхние дыхательные пути	Сухость слизистых	Гипертрофия лимфоидной ткани	Лабильный признак
Желудочно-кишечный тракт	Часто срыгивания, рвота, спастические запоры	Спастические/чаще атонические запоры	Запоры чередуются с поносами

и терморегуляции, снижает температуру, не вызывая побочных эффектов, характерных для НПВС. Однако парацетамол противопоказан при повышенной чувствительности к данному препарату и в случае генетического отсутствия или снижения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и редуктазы глутатиона, что может привести к развитию лекарственной гемолитической анемии. У больных с нарушением функции почек и хроническими заболеваниями печени наблюдается задержка выведения препарата и его метаболитов [6, 10, 12]. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного действия препарата и слабый антипиретический эффект при использовании парацетамола в случае наличия выраженного воспаления. Препаратом выбора тогда будет ибупрофен.

Жаропонижающая эффективность ибупрофена в разовой дозе 5 мг/кг выше, чем у парацетамола в дозе 10 мг/кг. Ибупрофен проявляет также двойное анальгетическое действие (центральное и периферическое). У данного препарата описаны и побочные действия: подавляя активность ЦОГ-1 и угнетая синтез простагландина E₂, защищающего слизистую оболочку желудка, он может вызвать желудочно-кишечное кровотечение; снижая уровень образования простациклинов и тромбоксанов – нарушает регуляцию процессов гемостаза и микроциркуляции [6, 10, 12, 13].

Отечественные педиатры в качестве стартовой жаропонижающей терапии все еще иногда используют ацетилсалициловую кислоту и анальгин, которые из-за серьезных побочных эффектов во многих странах либо не рекомендуются к применению у детей в возрасте до 1–15 лет, либо вообще исключены из национальных фармакопей. К числу серьезных осложнений, развивающихся на фоне приема НПВС, следует отнести желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, гематологические сдвиги (нарушение агрегации тромбоцитов, гипогранулоцитоз в результате угнетения костномозгового кроветворения), гипогликемию, острую почечную недостаточность, анафилаксию, развитие синдрома Рея при использовании аспирина [12–14].

При выявлении «бледной лихорадки» целесообразно комбинировать прием жаропонижающих лекарственных средств вместе с сосудорасширяющими препаратами (папаверин, дибазол, папазол). Из числа сосудорасширяющих препаратов чаще используется папаверин в разовой дозе 5–20 мг в зависимости от возраста.

При стойкой лихорадке, сопровождающейся нарушением общего состояния и признаками токсикоза, а также при гипертермическом синдроме необходимо парентеральное введение комбинации антипиретиков и сосудорасширяющих, антигистаминных (или нейролептиков) препаратов в возрастных дозировках.

Таким образом, при лечении лихорадки самое главное – определить ее причину, выявить симптомы риска развития осложнений и в случае необходимости назначить безопасные и эффективные антипиретики [3]. Необходимо подчеркнуть, что дети раннего возраста,

особенно младенцы, даже условно здоровые, чувствительны к токсическому воздействию химиотерапевтических препаратов в связи с физиологической морфофункциональной незрелостью органов и систем. Именно она подчас определяет развитие побочных и токсических реакций на препараты, с одной стороны, и неадекватную реакцию на лихорадку – с другой в виде быстро наступающей гипертермии с возможным развитием судорог. Соответственно, обсуждая возможные препараты для снижения лихорадки у детей раннего возраста, которые позволят оказать ребенку реальную помощь и до минимума свести риск развития побочных и нежелательных эффектов, стоит обратить внимание на средства биорегуляторной медицины, которые используются в течение многих лет и имеют большую доказательную базу своей эффективности [15, с. 157; 16, 17]. Данные препараты производят из натуральных природных компонентов: растений, минеральных веществ, микроэлементов и т. п. Они созданы согласно разработанной методике производства еще в XIX в. немецким врачом-исследователем Х.-Х. Ганеманом путем последовательного разведения и динамизации компонентов. Активным началом в них служат не концентрированные вещества, а их микродозы, которые, поступая в организм, не вызывают токсического воздействия на организм, а, наоборот, стимулируют его собственные защитные системы к ответу на патологическое воздействие. Во многих зарубежных и российских работах показано, что назначение средств биорегуляторной медицины приводит к быстрому получению адекватного клинического эффекта, характеризуется практически полным отсутствием противопоказаний и побочных эффектов, а в сочетании с приемом аллопатических препаратов способствует снижению их дозы [18, 19].

Проведенные экспериментальные работы на клетках и с лабораторными животными продемонстрировали противовирусное, иммуномодулирующее, цитопротективное действие биорегуляторных средств [20]. Учитывая, что их применение снижает фармакологическую нагрузку, не оказывает токсического воздействия, это позволяет рекомендовать их для лечения детей раннего возраста [19, 20].

В опубликованных ранее работах была показана эффективность и безопасность при лечении ОРИ и лихорадки различных биорегуляторных препаратов, в т. ч. Вибуркола. При легком и среднетяжелом течении респираторных инфекций возможно использование данных препаратов без применения аллопатических средств, что в значительной степени уменьшает лекарственную нагрузку на организм больного ребенка и предотвращает развитие нежелательных реакций [17, 21–23].

В терапии лихорадки у детей возможно использование детских суппозиторий Вибуркол, разрешенных к применению с 0 лет. Вибуркол как комплексное биорегуляторное средство обладает жаропонижающим, дезинтоксикационным и противовоспалительным свойствами благодаря комплексному составу компонентов: 5 растительных и 1 минеральный (табл. 2), содержащихся в невысоких физиологических концентрациях.

● **Таблица 2.** Характеристика компонентов препарата Вибуркол (адаптировано из [23])

● **Table 2.** Description of the components of Viburcol (adapted from [23])

Растение	Компонент	Показания к назначению
	Ромашка (Chamomilla recutita) D1	<ul style="list-style-type: none"> • Воспаления органов дыхания. • Температура. • Боли при прорезывании зубов, воспаления и спазмы органов пищеварения. • Диарея. • Повышенная возбудимость, агрессивность
	Белладонна (красавка) (Atropa belladonna) D2	<ul style="list-style-type: none"> • Жар, пот, гиперемия. • «Розовая» лихорадка. • Воспаления миндалин, органов дыхания, пищеварительного тракта, мочевой системы, мозговых оболочек, кожи и суставов
	Луговой прострел (Pulsatilla pratensis) D2	<ul style="list-style-type: none"> • Воспаление дыхательных путей, расстройства пищеварительного тракта. • Цистит. • Отит. • Корь, паротит. • Головные боли. • Плаксивость
	Подорожник большой (Plantago major) D3	<ul style="list-style-type: none"> • Воспаление. • Головные боли. • Недержание мочи, диарея. • Кожные высыпания
	Дулькамара (Solanum Dulcamara, Паслен горький) D4	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции в сочетании с лихорадкой. • Воспаления органов дыхания, пищеварительного тракта, мочевой системы, кожи, суставов, вызванные холодом и сыростью
	Кальций карбонат (Calcium carbonicum Hahnemannii) D8	<ul style="list-style-type: none"> • Конституциональное средство. • Нарушение фосфорно-кальциевого метаболизма. • Хронические воспаления кожи и слизистых. • Аллергия на молоко

Эффективность и безопасность препарата Вибуркол представлена в различных исследованиях, например в исследовании R. Gottwald 1999 г. с участием 321 ребенка с ОРИ. Продемонстрирована хорошая переносимость препарата, т. к. он не метаболизируется в организме и не оказывает токсической нагрузки. Кроме того, он способствует восстановлению процессов саморегуляции в организме, активизации процессов детоксикации и нормализации нарушенных функций [24]. Каждый компонент, входящий в состав препарата, оказывает

благоприятные свойства на организм (табл. 2), а их комплексное содержание придает Вибурколу противовоспалительное, дезинтоксикационное, жаропонижающее, успокаивающее, обезболивающее и спазмолитическое действия¹. Необходимо отметить, что присутствие в препарате минерала *кальция карбоната* позволяет применять его у детей лимфатико-гипопластической конституции. Именно такие дети относятся к категории часто болеющих, и именно для них характерен затяжной субфебрилитет после инфекций, что доставляет особое беспокойство родителям [24]. Назначение Вибуркола в остром периоде заболевания способно прервать затяжное течение лихорадки и ее последствий у детей любой конституции благодаря своему комплексному составу. Стоит обратить внимание на то, что применение Вибуркола не провоцирует резкого снижения температуры тела, т. к. препарат не обладает прямым жаропонижающим эффектом. Вибуркол активизирует естественные защитные механизмы организма, нормализуя температуру тела и поддерживая ее нормальные значения без подавления собственной иммунной системы ребенка [24]. Препарат не подавляет воспалительную реакцию, а способствует биологически целесообразному ее течению, действуя через ИЛ-1, Th1-ответ, что приводит к восстановлению иммунологической реактивности и оптимизации течения острого воспаления без его хронизации.

Также в исследовании С.Б. Ерофеевой показано, что побочные эффекты – аллергические реакции при назначении суппозиторий Вибуркол встречаются редко. Препарат можно рекомендовать для применения в любом возрасте, беременность также не является противопоказанием к его назначению [25].

Действие Вибуркола изучалось в отечественных и зарубежных клинических исследованиях. Одно из первых исследований было проведено в Германии [26] – многоцентровое проспективное контролируемое когортное исследование, в котором сравнили эффективность и переносимость препаратов Вибуркол и ацетаминофена (парацетамол) при симптоматическом лечении острых лихорадочных состояний у детей. В исследовании участвовали 767 пациентов с симптомами ОРИ. В основной группе – 361 ребенок, назначали суппозитории Вибуркол; в контрольной группе – 406 детей, проводили терапию ацетаминофеном. Критериями эффективности лечения были: динамика температуры тела, степень тяжести лихорадки, выраженность клинической симптоматики (спазмы, общее беспокойство и нарушение сна, крики/плач, затруднения при еде/питье, время улучшения симптоматики лихорадочного состояния). Кроме того, оценивали общий результат терапии, побочные эффекты, проводилась общая оценка переносимости и удовлетворенности лечением как пациентом, так и врачом. В результате проведенного лечения наблюдалось выраженное улучшение по всем выбранным параметрам в обеих группах. Доказано, что Вибуркол не уступал ацетаминофену по жаропонижающему эффекту, подтвердил эффективность и безопасность при симптоматическом

¹ Инструкция медицинского назначения. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/viburkol-729>.

лечении заболеваний, сопровождающихся лихорадкой. При его использовании не отмечались те побочные явления и риски, которые характерны для ацетаминофена. Для обеих групп отмечен высокий комплаенс с пациентами и врачами: «очень хорошие» или «хорошие» результаты для 93% пациентов в группе Вибуркола Н и 99% пациентов в группе ацетаминофена [26].

В работе S. Zenner, Z.S. Metelmann даны обоснование и оценка эффективности применения суппозитория Вибуркол у 3 009 младенцев и детей раннего возраста (большинство в возрасте 1 года или меньше) с симптомами гриппа и простуды (n = 2173), с признаками общей нервозности и беспокойства (n = 341), абдоминальными судорогами (n = 127), болью (n = 291) и различными другими диагнозами (n = 77). В результате исследования в 82,7% случаев неинфекционной патологии эффективность терапии суппозиториями Вибуркол была оценена как «очень хорошая» или «хорошая», в 12,2% – как «удовлетворительная», в 4,6% – улучшений не наблюдалось, а в 0,5% случаев наблюдалось ухудшение состояния. У пациентов с инфекционной патологией в 86,5% случаев лечение было оценено как «очень хорошо» и «хорошо». Побочных действий от применения Вибуркола отмечено не было. Исследователи рекомендуют данный препарат для лечения фебрильного и нефебрильного беспокойства, гриппозных инфекций, различных болей как у младенцев, так и у детей более старшего возраста [27].

Одно из последних российских исследований было посвящено изучению влияния средств биорегуляторной медицины на симптомы острой респираторной инфекции, в т. ч. и на лихорадку. В период эпидемического подъема ОРИ проводилось про- и ретроспективное исследование в течение 2 лет, в котором участвовало 70 больных детей с ОРИ средней степени тяжести в возрасте от 6 до 12 лет. В 1-й группе дети получали Грипп-Хель и Энгистол, во 2-й – Энгистол и Вибуркол. Результатами данной работы были выводы по дифференцированному назначению вышеперечисленных средств. Так, в случае преобладания в клинике ОРИ лихорадочного синдрома была предпочтительнее комбинация «Энгистол + Вибуркол», при этом Энгистол является в основном средством, направленным на создание противовирусной, противовоспалительной

защиты организма, а Вибуркол в большей степени проявляет жаропонижающий эффект [28].

Также, учитывая собственный опыт практической деятельности с данным препаратом, мы рекомендуем суппозитории Вибуркол для применения детям из групп риска по развитию осложненного течения поствакцинального периода (дети с морфофункциональной незрелостью, белково-энергетической недостаточностью 1–2-й ст., страдающие аллергическими заболеваниями, имеющие в анамнезе поствакцинальные осложнения и др.) с целью повышения адаптации к прививке за счет входящего компонента *Calcium carbonicum Hahnemannii*, который позиционируется как адаптационное средство для детей раннего возраста. Кроме того, важно наличие у Вибуркола успокаивающего и противовоспалительного эффекта. Обычно препарат назначается за три дня до прививки, в день прививки и 3 дня после прививки по 1 суппозиторию два раза в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат Вибуркол представляет собой эффективную и безопасную альтернативу или дополнение к стандартной медикаментозной терапии умеренно выраженной гипертермии. Препарат не оказывает подавляющего влияния на иммунный ответ, хорошо переносится, что подтверждено множеством исследований и собственным опытом. Вибуркол можно рекомендовать для лечения лихорадочных состояний у детей различного возраста, в т. ч. новорожденных. Основным назначением препарата при ОРИ является лихорадка до 38,5 °C, когда показаний для назначения НПВС нет. Выраженный противовоспалительный эффект Вибуркола позволяет рекомендовать его к приему после снижения гипертермии жаропонижающими препаратами для предотвращения повторного подъема температуры. Для детей первого года жизни это незаменимое средство для купирования негативных проявлений и улучшения процесса патологического прорезывания зубов.

Поступила / Received 25.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2023
Принята в печать / Accepted 18.06.2023

Список литературы / References

- Баранов А.А., Багненко С.Ф., Намазова-Баранова Л.С., Шайтор В.М., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей*. М.; 2015. 10 с. Режим доступа: <https://www.dkkb-krasnodar.ru/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8/%D0%9F%D0%A0%D0%98%20%D0%9E%D0%A1%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%99%20%D0%9B%D0%98%D0%A5%D0%9E%D0%A0%D0%90%D0%94%D0%9A%D0%95%20%D0%A3%20%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%99.pdf>. Baranov A.A., Bagненко S.F., Namazova-Baranova L.S., Shaytor V.M., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. *Federal clinical guidelines for providing emergency medical care for acute fever in children*. Moscow; 2015. 10 p. (In Russ.) Available at: [https://www.dkkb-krasnodar.ru/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8/%D0%9F%D0%A0%D0%98%D0%9E%D0%A1%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%99%20%D0%9B%D0%98%D0%A5%D0%9E%D0%A0%D0%90%D0%94%D0%9A%D0%95%20%D0%A3%20%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%99.pdf](https://www.dkkb-krasnodar.ru/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8/%D0%9F%D0%A0%D0%98%20%D0%9E%D0%A1%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%99%20%D0%9B%D0%98%D0%A5%D0%9E%D0%A0%D0%90%D0%94%D0%9A%D0%95%20%D0%A3%20%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%99.pdf).
- Геппе Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии. *РМЖ*. 2003;(1):31–37. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Predstavleniya_o_mehanizmah_lihoradki_u_detey_i_principah_gharoponighayushey_terapii. Geppe N.A., Zaitseva O.V. Ideas about the mechanisms of fever in children and the principles of antipyretic therapy. *RMJ*. 2003;(1):31–37. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Predstavleniya_o_mehanizmah_lihoradki_u_detey_i_principah_gharoponighayushey_terapii.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;(3):153–159. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>. Lokshina E.E., Zaitseva O.V., Zaitseva S.V. Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.

4. Ключников С.О. Лихорадка и применение жаропонижающих препаратов у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012;(4):121–125. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/324/2012_4_3476.pdf. Klyuchnikov S.O. Fever and the use of antipyretic drugs in children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2012;(4):121–125. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/324/2012_4_3476.pdf.
5. Локшина Э.Э. Современный взгляд на рациональную терапию лихорадки у детей. *РМЖ*. 2013;(2):103–107. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qzyylj>. Lokshina E.E. A contemporary view of rational therapy for fever in children. *RMJ*. 2013;(2):103–107. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qzyylj>.
6. Пикуза О.И., Закирова А.М. *Лихорадка у детей*. Казань: КГМУ; 2013. 56 p. Режим доступа: https://kazangmu.ru/files/prop_det_bol/Lichoradka.pdf. Pikuz O.I., Zakirova A.M. *Fever in children*. Kazan: Kazan State Medical University; 2013. 56 p. (In Russ.) Available at: https://kazangmu.ru/files/prop_det_bol/Lichoradka.pdf.
7. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Заплатников А.Л. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу. *РМЖ*. 2013;(2):51–56. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qzyyhn>. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Zaplatnikov A.L. Fever in children: from symptom to diagnosis. *RMJ*. 2013;(2):51–56. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qzyyhn>.
8. Барсукова М.В., Ключников С.О. Некоторые особенности применения жаропонижающих препаратов у детей. *РМЖ*. 2012;(2):58–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pascup>. Barsukova M.V., Klyuchnikov S.O. Some features of paediatric administration of antipyretics. *RMJ*. 2012;(2):58–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pascup>.
9. Кокорева С.П., Головачева Т.В., Макарова А.В., Илунина Л.М. Длительные фебрильные лихорадки у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;(5):62–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kxzzwj>. Kokoreva S.P., Golovacheva T.V., Makarova A.V., Ilunina L.M. Prolonged febrile fevers in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2009;(5):62–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kxzzwj>.
10. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Холодова И.Н. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу. *Медицинский совет*. 2017;(1):212–218. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-212-218>. Zakharova I.N., Platnikov A.L., Tvorogova T.M., Kholodova I.N. Fever in children: from symptom to diagnosis. *Meditinskiiy Sovet*. 2017;(1):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-212-218>.
11. Холодова И.Н., Захарова И.Н. Возвращаясь к прошлому, или поговорим о конституции человека. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;(1):20–24. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_1/vozvrashchayas-k-proshlomu-ili-pogovorim-o-konstitutsii-cheloveka. Kholodova I.N., Zakharova I.N. Going back to the past, or Talk about the constitution of man. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016;(1):20–24. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_1/vozvrashchayas-k-proshlomu-ili-pogovorim-o-konstitutsii-cheloveka.
12. Гатторно М. Аутоиммунные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;(2):55–64. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>. Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current Pediatrics*. 2014;(2):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>.
13. Дворецкий Л.И. Лихорадящий больной. Место и польза антипиретиков. *РМЖ*. 2011;(18):1–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/terapiya/Lihoradyaschiy_bolnoy_Mesto_i_polyza_antipiretikov. Dvortskiy L.I. A feverish patient. The place and use of antipyretics. *RMJ*. 2011;(18):1–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/terapiya/Lihoradyaschiy_bolnoy_Mesto_i_polyza_antipiretikov.
14. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(21):13926–13931. <https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>.
15. Коноплева Е.В. *Клиническая фармакология*. М.: Издательство Юрайт; 2019. Часть 1, 661 с. Режим доступа: <https://urait.ru/bcode/530746>. Konopleva E.V. *Clinical pharmacology*. Moscow: Yurayt Publishing House; 2019. Part 1, 661 p. (In Russ.) Available at: <https://urait.ru/bcode/530746>.
16. Коноплева Е.В. Биорегуляционная терапия в лечении лихорадки и гипертермии. *Лечащий врач*. 2019;(6):56–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bioregulyatsionnaya-terapiya-v-lechenii-lihoradki-i-gipertermii>. Konopleva E.V. Bioregulation therapy in the treatment of fever and hyperthermia. *Lechaschi Vrach*. 2019;(6):56–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bioregulyatsionnaya-terapiya-v-lechenii-lihoradki-i-gipertermii>.
17. Холодова И.Н., Сырцева Т.Н., Холодов Д.И. Профилактика и лечение ОРИ – комплексный подход. *Медицинский совет*. 2019;(2):61–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-61-67>. Kholodova I.N., Syrieva T.N., Kholodov D.I. An integrated approach to the prevention and treatment of ARI. *Meditinskiiy Sovet*. 2019;(2):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-61-67>.
18. 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 Y.A., Morozova N.V., Mozhukhina M.V., Kholodov D.I. Can the physiological process of teething in babies be abnormal? *Meditinskiiy Sovet*. 2016;(1):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-30-35>.
19. Коноплева Е.В. Биорегуляционный подход в комплексной терапии простудных заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2018;(1):15–17. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2018/spv2018_1/bioregulyatsionnyy-podkhod-v-kompleksnoy-terapii-prostudnykh-zabolevaniy. Konopleva E.V. Bioregulatory approach in the complex therapy of colds. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2018;(1):15–17. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2018/spv2018_1/bioregulyatsionnyy-podkhod-v-kompleksnoy-terapii-prostudnykh-zabolevaniy.
20. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2005;(10):831–835. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rwrfkx>. Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Ershov F.I. Contemporary approaches to improving the effectiveness of therapy and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum*. 2005;(10):831–835. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rwrfkx>.
21. Glatthaar-Saalmüller B., Weiser M., Borner M. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. *Biologische Medizin*. 2002;31(4):194–195. Available at: https://www.researchgate.net/publication/289884844_Euphorbium_compositum_Viruses_of_upper_respiratory_tract_inhibited.
22. Холодова И.Н., Захарова И.Н. Возможности биорегуляционной медицины в лечебных программах у детей. *РМЖ*. 2018;(11):92–95. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vozmognosti_bioregulyacionnoy_mediciny_v_lechebnyh_programmah_u_detey. Kholodova I.N., Zakharova I.N. Possibilities of bioregulatory medicine in the treatment of young children. *RMJ*. 2018;(11):92–95. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vozmognosti_bioregulyacionnoy_mediciny_v_lechebnyh_programmah_u_detey.
23. Санталова Г.В., Плахотникова С.В. Респираторные вирусные инфекции: подходы к терапии с позиции клинико-патогенетических аспектов заболевания. *Медицинский совет*. 2022;(1):36–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-1-36-41>. Santalova G.V., Plakhotnikova S.V. Respiratory viral infections: approaches to therapy from the perspective of clinical and pathogenetic aspects of the disease. *Meditinskiiy Sovet*. 2022;(1):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-1-36-41>.
24. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children. Results of postmarketing clinical study. *Biomed Med*. 1999;28(6):308–312. Available at: <https://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items%20%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Agitation%20with%20and%20without%20F.pdf>.
25. Ерофеева С.Б. Вибуркол – препарат выбора для лечения острых инфекционно-воспалительных состояний в педиатрической практике. *Фарматека*. 2016;(11):51–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wiujpp>. Erofeeva S.B. Viburkol – the drug of choice for the treatment of acute infectious and inflammatory conditions in pediatric practice. *Farmateka*. 2016;(11):51–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wiujpp>.
26. Muller-Krampe B., Gottwald R., Weiser M. Symptomatic treatment of acute feverish infants with a modern homeopathic preparation. *Biologische Medizin*. 2002;31(2):79–85. Available at: https://www.researchgate.net/publication/289953699_Symptomatic_treatment_of_acute_feverish_infants_with_a_modern_homeopathic_preparation.
27. Zenner S., Metelmann H. Praxiserfahrungen miteinander homöopathischen Zapfenpräparat. *Therapeutikum*. 1991;5(1–2):63–68.
28. Санталова Г.В., Гасилина Е.С., Бородулина Е.А. Эффективность использования антигомтоксических препаратов при острых респираторных инфекциях у детей (практический опыт). *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;(4):60–64. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/effektivnost-ispolzovaniya-antigomotoksicheskikh-preparatov-pri-ostrykh-respiratornykh-infektsiyakh. Santalova G.V., Gasilina E.S., Borodulina E.A. Efficiency of antihomotoxic medicines in acute respiratory infections cases in children (experience). *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016;(4):60–64. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/effektivnost-ispolzovaniya-antigomotoksicheskikh-preparatov-pri-ostrykh-respiratornykh-infektsiyakh.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Холодова, Т.М. Творогова, Г.Е. Зайденварг

Написание текста – И.Н. Холодова, Ю.В. Васильев

Сбор и обработка материала – Д.И. Холодов

Обзор литературы – Д.И. Холодов

Перевод на английский язык – Ю.В. Васильев

Анализ материала – И.Н. Холодова, Г.Е. Зайденварг

Редактирование – Т.М. Творогова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Холодова, Ю.В. Васильев

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Kholodova, Tatiana N. Tvorogova, Galina E. Zaydenvarg

Text development – Irina N. Kholodova, Yuri V. Vasilyev

Collection and processing of material – Dmitriy I. Kholodov

Literature review – Dmitriy I. Kholodov

Translation into English – Yuri V. Vasilyev

Material analysis – Irina N. Kholodova, Galina E. Zaydenvarg

Editing – Tatiana N. Tvorogova

Approval of the final version of the article – Irina N. Kholodova, Yuri V. Vasilyev

Информация об авторах:

Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; chin5@yandex.ru

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

Холодов Дмитрий Игоревич, врач-педиатр, заведующий филиалом №1, Детская городская поликлиника №94; 125362, Россия, Москва, ул. Вишневая, д. 20, корп. 2; darkxols@gmail.com

Васильев Юрий Валерианович, к.м.н., доцент кафедры общей гигиены, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; SPIN-код: 2532-2885; Author ID: 711790; yvw@mail.ru

Зайденварг Галина Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; gaev-z@rambler.ru

Information about the authors:

Irina N. Kholodova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; chin5@yandex.ru

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

Dmitriy I. Kholodov, Pediatrician, Head of Branch No. 1, Children's City Polyclinic No. 94; 20, Bldg. 2, Vishnevaya St., Moscow, 125362, Russia; darkxols@gmail.com

Yuri V. Vasilyev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Hygiene, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; yvw@mail.ru

Galina E. Zaydenvarg, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; gaev-z@rambler.ru

Стресс и стресс-связанные расстройства у детей

Е.С. Акарачкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>, nevrurus@mail.ru

Д.В. Блинов^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>, blinov2010@googlemail.com

Л.В. Климов⁶, <https://orcid.org/0000-0003-1314-3388>, dr.klimov@mail.ru

О.В. Котова^{1,7}, <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>, ol_kotova@mail.ru

Е.В. Царева^{1,8}, <https://orcid.org/0000-0002-6419-8779>, tsareva.ev@unisongroup.ru

¹ Международное общество «Стресс под контролем»; 115573, Россия, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40

² Реабилитационный центр Rehaline; 143581, Россия, Московская обл., Истринский район, Истра, с. Павловская Слобода, ул. Лесная, д. 8

³ Институт превентивной и социальной медицины; 127006, Россия, Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10

⁴ Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; 143081, Россия, Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111

⁵ Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза; 123056, Россия, Москва, ул. 2-я Брестская, д. 5

⁶ Клиника «Интегритас»; 109240, Россия, Москва, ул. Верхняя Радищевская, д. 12/19, стр. 1

⁷ Медицинский институт Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3

⁸ Сомнологическая служба «Унисон»; 123290, Россия, Москва, 1-й Магистральный тупик, д. 5а

Резюме

Стрессы в детском возрасте оказывают влияние не только на текущее состояние здоровья ребенка, но и на его психо-социальное и соматическое функционирование в более зрелом возрасте, что приводит к серьезным долгосрочным последствиям, а также увеличению частоты использования медицинских ресурсов. Умение врача выявить клинические проявления стресса у ребенка с соматическими заболеваниями или на диспансерном осмотре, с одной стороны, важно для назначения адекватной терапии, помогает определить профилактическую тактику ведения ребенка со стресс-связанными последствиями, а также сформировать актуальный комплекс мероприятий по повышению стрессоустойчивости и формированию адекватных адаптационных резервов и реакций на всех уровнях организма. С другой стороны, важно выявлять детей в состоянии хронического стресса (т. н. точки невозврата), у которых имеет место высокий риск развития психосоматических заболеваний. Также в статье обсуждаются основы здорового образа жизни ребенка, реализация которых позволяет не только повысить адаптационные возможности, но и существенно минимизировать последствия хронического стресса. Например, разбираются такие рекомендации, как полноценное и правильное питание, регулярная физическая активность в сочетании с отдыхом, обучение навыкам преодоления трудностей. Однако авторы подчеркивают, что самым сложным моментом всех рекомендаций является непосредственная их реализация как самим ребенком, так и его окружением (родители, педагоги). Поэтому вопросы приверженности назначаемой терапии и лечебно-профилактическим мероприятиям становятся очень актуальными, особенно в ситуациях, когда их выполнение сопряжено с субъективными и объективными трудностями. Авторы попытались предложить некоторые пути преодоления последних.

Ключевые слова: подростки, адаптация, профилактика, лечение, магний, пидолат магния, цитрат магния, сон, физическая активность, питание

Для цитирования: Акарачкова Е.С., Блинов Д.В., Климов Л.В., Котова О.В., Царева Е.В. Стресс и стресс-связанные расстройства у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(12):210–220. <https://doi.org/10.21518/ms2022-016>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stress and stress-associated disorders in children

Elena S. Akarachkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>, nevrurus@mail.ru

Dmitry V. Blinov^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>, blinov2010@googlemail.com

Leonid V. Klimov⁶, <https://orcid.org/0000-0003-1314-3388>, dr.klimov@mail.ru

Olga V. Kotova^{1,7}, <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>, ol_kotova@mail.ru

Elena V. Tsareva^{1,8}, <https://orcid.org/0000-0002-6419-8779>, tsareva.ev@unisongroup.ru

¹ Stress Under Control, International Society of Stress; 40, Musa Jalil St., Moscow, 115573, Russia

² “Rehaline” Rehabilitation Centre; 8, Lesnaya St., Pavlovskaya Sloboda, Istra, Istra District, Moscow Region, 143581, Russia

³ Institute of Preventive and Social Medicine; 4–10, Sadovaya-Triumfalnaya St., Moscow, 127006, Russia

⁴ Lapino Clinical Hospital as part of Mother and Child Group of Companies; 111, 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Moscow Region, 143081, Russia

⁵ Haass Moscow Medical and Social Institute; 5, 2nd Brestskaya St., Moscow, 123056, Russia

⁶ Integritas Clinic; Bldg. 1, 12/19, Verkhnyaya Radishchevskaya St., Moscow, 109240, Russia

⁷ Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University; Bldg. 3, 21, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

⁸ Unison Somnological Service; 5a, 1st Magistralnyy Tupik, Moscow, 123290, Russia

Abstract

Stress in childhood affects not only the current health status of children, but also their psychosocial and somatic functioning at a more mature age, which leads to grave consequences in the long term, as well as higher frequencies of use of healthcare financial resources. The ability of a physician to identify clinical manifestations of stress in children with somatic diseases or during dispensary examination, on the one hand, is important for prescribing adequate therapy, helps determine a preventive approach to the management of children with stress-related consequences, and also to form a relevant set of actions to increase their stress resistance and create an adequate adaptive reserve and reactions at all levels of the body. On the other hand, it is important to identify children under chronic stress (the so-called point of no return), who have a high risk of developing psychosomatic diseases. The article also discusses the basics of a healthy lifestyle for children that makes it possible to not only increase adaptive capabilities, but also essentially mitigate the effects of chronic stress. For example, it addresses recommendations such as complete and proper nutrition, regular physical activity combined with rest, coping skills training. However, the authors emphasize that the most difficult part of all recommendations is their direct fulfilment by children themselves and by their environment (parents, teachers). Therefore, the issues of compliance with the prescribed therapy and preventive actions become very important, especially in situations where their fulfilment is associated with subjective and objective difficulties. The authors tried to suggest some ways of overcoming the latter.

Keywords: adolescents, adaptation, prevention, treatment, magnesium, magnesium pidolate, magnesium citrate, sleep, physical activity, nutrition

For citation: Akarachkova E.S., Blinov D.V., Klimov L.V., Kotova O.V., Tsareva E.V. Stress and stress-associated disorders in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):210–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-016>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В представлении взрослых жизнь детей кажется счастливой и беззаботной, лишенной тревог и волнений. Но это заблуждение. Даже очень маленькие дети могут испытывать волнение и стресс, в т. ч. от факторов, которые взрослым часто не кажутся значимыми. Стрессы и негативные жизненные события у детей и подростков вызывают физическое и психическое неблагополучие, недомогание и снижают их способность к самоконтролю. В последние годы появилась тенденция отождествлять стресс с нервным напряжением. Но стресс – это не просто волнение или нервное напряжение, поскольку в стрессорный ответ вовлекается целый ряд органов и систем организма. Стресс – это системный нейроэндокринный ответ, в который в первую очередь вовлекаются симпатическая нервная и эндокринная системы [1–2]. Их активация при остром стрессе приводит к мобилизации ресурсов, чтобы справиться с воздействием стрессоров. Но данные эффекты начинают представлять риск для здоровья, если они поддерживаются в течение длительного периода, случаются часто или с высокой интенсивностью, приводя к развитию соматических, поведенческих и психических расстройств [3].

ОБЩИЕ ПРИЧИНЫ (ИСТОЧНИКИ) СТРЕССА У СОВРЕМЕННЫХ ДЕТЕЙ

Большая часть источников стресса у детей давно известна [4], однако в последние два года добавились новые источники, обусловленные пандемией COVID-19:

1) Важные (значимые) жизненные изменения:

- психотравмирующие события,
- личностные потери,
- хронические конфликты в семье,
- агрессивность отца,
- развод родителей,
- потеря работы и другие виды стресса у родителей,

- расставание с близкими друзьями,
 - переезд семьи,
 - хронические заболевания или инвалидность родителей,
 - ограничение свободы передвижения,
 - необходимость ограничить контакты,
 - необходимость носить маску.
- 2) Трудности взаимоотношений в социуме (хронические и нерешенные конфликты, которые характеризуются трудностями взаимоотношений и являются причинами значимого персонального стресса).
- 3) Условия учебы и академический стресс:
- загруженность ребенка уроками,
 - конфликты с учителями,
 - школьные дидактогении,
 - расставание с родителями (у дошкольников),
 - смена формата занятий на удаленный,
 - трудности со входом в электронные учебные приложения.
- 4) Окружающие (средовые факторы):
- экологические стрессы,
 - страх заболеть COVID-19,
 - негативная информация из СМИ и соцсетей,
 - недостаточность и/или плохое качество питания,
 - недостаток сна.

Конечно, у одного ребенка может быть сочетание нескольких стрессоров, что не только усугубляет дезадаптацию и вызывает хронизацию стресса, но и мешает реализовать лечебно-профилактические рекомендации по повышению стрессоустойчивости и снижению бремени психосоматических последствий стресса. Например, ухудшение качества и состава современной пищи, которую ребенок потребляет изо дня в день, негативно влияет на организм. Эти влияния постоянны и гораздо мощнее снижают стрессоустойчивость по сравнению с другими факторами. Питательные вещества, витамины и микроэлементы должны поступать в организм с пищей, и их

соотношение должно быть сбалансировано. Но при современном образе жизни часто этого не происходит. И постепенно начинают страдать нормальная работа мозга, регуляция настроения и адаптация к стрессам, в т. ч. академическим, которые у детей неизбежны.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СТРЕССА

Стрессорный фактор (стрессор) активирует мозг и тело с целью адаптации и достижения аллостаза¹. Основные изменения, которые составляют стрессорную реакцию, включают мышечное напряжение, изменение кровотока, снижение иммунной активности, повышение бдительности, настороженности, тревожности [4]. Но в условиях длительного влияния стрессорных факторов нарушается эндокринный, гормональный и вегетативный баланс, что приводит к дезадаптации (срыву адаптации).

Не всегда легко распознать, когда ребенок пребывает в состоянии стресса. Однако можно выделить основные проявления стресса у детей и подростков:

- перепады настроения и раздражительность;
- повышенная тревожность, чувство опасения и чрезмерная бдительность;
- повышенная утомляемость;
- нарушения сна;
- ночное недержание мочи;
- физический дискомфорт, в т. ч. боли в животе, груди, спине и головные боли;
- трудности с дыханием в сочетании с тетанией, парестезиями в области ладоней, стоп и периорально, сведением мышц ног и рук;
- суетливость и проблемы с концентрацией внимания, что резко снижает успеваемость;
- ребенок становится замкнутым или много времени проводит в одиночестве, избегает контактов как со сверстниками, так и со своими близкими, в т. ч. родителями.

Перечисленные симптомы различны по интенсивности, и в целом их можно рассматривать как проявление нарушенной адаптации.

Важно! Стресс может представлять опасность и становится проблемой, когда у ребенка нарушается адаптация и имеет место неэффективное управление стрессом, а также развивается аллостатическое напряжение.

ДИАГНОСТИКА СТРЕССА И КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

Учитывая, что большинство пациентов и их родителей не желают получать диагноз стресс-связанных расстройств, таких как тревога и депрессия, роль педиатра или подросткового врача – выявить и правильно оценить имеющиеся симптомы стресса у пациента, по возможности назначить лечение, а также служить образовательным ресурсом и при необходимости направлять к неврологам и психиатрам для назначения специфической терапии.

На практике врач часто сталкивается с тем, что за фасадом соматических жалоб стоят тревога и/или депрессия,

которые игнорируются, что приводит к назначению симптоматической терапии, что, в свою очередь, усугубляет психическое расстройство [3]. Поэтому самым первым шагом является оценка состояния ребенка и всесторонняя диагностика для исключения более тяжелых психических, в т. ч. психотических, расстройств, при наличии которых ребенок должен быть отправлен к неврологу, психологу и/или психиатру. Со стрессом могут быть связаны следующие симптомы, жалобы и действия ребенка:

- 1) преходящие соматические жалобы на боли разного характера в разных участках тела, не имеющие органической подоплеки, и невозможность справиться с ними при помощи традиционно применяемых БАД и безрецептурных препаратов, а также нарастание соматической симптоматики, не подтвержденной обследованиями (например, частые рвоты, склонность к диарее, чрезмерная худоба, особенно для девочек);
- 2) наличие фобий;
- 3) навязчивости, ритуалы;
- 4) невротические реакции (тикоидные гиперкинезы, энурез);
- 5) резкие изменения в поведении и эмоциональном фоне, не связанные с внешними обстоятельствами или не соответствующие этим обстоятельствам по силе (т. н. гиперреакция);
- 6) нарушение поведения (расторможенность, ажитированность или подавленность, дурашливость, обидчивость, отсутствие чувства дистанции);
- 7) агрессия, направленная на себя или окружающих;
- 8) ограничение социальных контактов со сверстниками;
- 9) говорливость или, наоборот, чрезмерная молчаливость, вязкость речи, отсутствие адекватного ответа на вопрос;
- 10) младшие подростки, думая о самоубийстве, начинают раздаривать свои игрушки, более старшие подростки ведут себя так, будто собираются в дальнюю дорогу: приводят в порядок дела, убирают в комнате, кто-то пишет прощальные письма, кто-то раздает долги, учебники, конспекты, вещи;
- 11) увлечение социальными сетями и мессенджерами, в т. ч. нахождение в специфических группах, противодействие родительскому контролю активности ребенка в социальных сетях;
- 12) наличие следов от инъекций на руках;
- 13) резкая смена поведения ребенка.

Каждый из перечисленных пунктов является основанием для консультации невролога и психиатра. Признаки и проявления у детей разных возрастов, наличие которых требует консультации невролога или психиатра, представлены в *табл. 1*.

В МКБ-10 стресс, его последствия и расстройства адаптации (V класс «Психические расстройства») относятся к разряду тревожных расстройств и являются клиническим отражением патологической тревоги [5]:

- F40-F48 «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства»;
- F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации»;
- F43.0 «Острая реакция на стресс».

¹ Аллостаз – активный процесс адаптации и поддержания гомеостаза. Буквально этот термин означает «достижение стабильности через изменения».

● **Таблица 1.** Проявления у ребенка, переживающего стресс, требующие консультации невролога и/или психиатра, в зависимости от возраста [10]

● **Table 1.** Manifestations in a child who undergo stress, requiring consultation with a neurologist and/or psychiatrist, depending on age [10]

Возраст	Симптомы
До 1 года	Постоянный плач, неспособность матери успокоить ребенка на руках. Ранний дебют аффективно-респираторных приступов
1–3 года	Отказ от еды/сна, агрессия по отношению к матери, аутоагрессия, навязчивый онанизм, другие навязчивости (сосание пальца, обгрызание ногтей)
3–7 лет	Нарушение развития речи (логоневроз), наличие или появление энуреза, жалобы на боли в животе, чересчур сильная избирательность в еде/отказ от еды, частые рвоты
7–12 лет	Разнообразные соматические жалобы (головокружения, головная боль, боль в животе), тики, энурез, признаки импульсивного поведения, наличие синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (СДВГ)
12 лет и старше	Резкое снижение веса. Частые рвоты. Ограничения в питании или нарушения питания (приверженность веганству, сыроедению и т. п.). Отсутствие прямого контакта «глаза в глаза». Нарушение контакта с родителями и сверстниками, зависимость от гаджетов/социальных сетей

У большинства пациентов возникающие рецидивы тревоги сопровождаются соматическими проявлениями. Это беспокоит пациентов и их родителей, вынуждая обращаться за доступной помощью к врачам общей практики. Поэтому некоторые коды МКБ-10 были адаптированы к применению врачами терапевтических специальностей [3].

■ G90.8 «Другие расстройства вегетативной нервной системы»;

■ G47.0 «Инсомния».

ПОСЛЕДСТВИЯ СТРЕССА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Механизмы адаптации к стрессам у детей и подростков несовершенны. Субъективное восприятие стресса в сочетании с индивидуальными (генетические, биологические, психологические) различиями в поведении может приводить к развитию отставленных по времени негативных соматических, а также психологических и поведенческих последствий стресса, требующих наблюдения неврологом и/или психиатром (табл. 1).

- 1) **Соматические последствия стресса.** При длительном или многократно повторяющемся стрессе развиваются или обостряются хронические соматические заболевания. Распространенность психосоматических расстройств у детей и подростков в России высокая и колеблется от 30 до 68% от числа всех детей и подростков, обращающихся в поликлиники [6].
- 2) **Психические расстройства.** Тревога – наиболее частое последствие как экстремальных, так и затянувшихся хронических стрессов. Чувство тревоги в период стресса могут испытывать и здоровые дети. Однако

хронический или экстремальный стресс способствует формированию патологической тревоги, которая всегда приводит к подавлению (истощению), а не усилению адаптационных возможностей организма. Тревожные расстройства на протяжении первых двух десятилетий жизни связаны с нарушением формирования адаптации в обществе, а также развития когнитивной и поведенческой сферы (неуспеваемость в школе и отсутствие профессиональных достижений/несостоятельность) [7].

Важно! Тревога может маскировать депрессию раннего возраста, а приступообразные страхи могут быть проявлением эндогенных психических расстройств. Депрессивные расстройства дебютируют в более позднем возрасте (11–12 лет) и возникают, как правило, вторично, после появления тревоги. Более склонны к депрессивным расстройствам дети, у которых имеются проблемы взаимоотношений со сверстниками, постоянная тревога, отсутствие социальной поддержки, негативные переживания в раннем детстве, проблемы с поведением в детском и подростковом возрасте, а также наличие депрессии у родителей. Чувство одиночества в детстве предсказывает ухудшение социального функционирования в подростковом возрасте, а это, в свою очередь, может являться основанием для депрессии уже в зрелом возрасте [8].

Клинически депрессия у детей может проявляться в виде следующих симптомов и их сочетаний:

- высокой степени общей и школьной дезадаптации (психосоматические расстройства в сочетании с негативным отношением к школе и учителям, плохой успеваемостью, конфликтами со сверстниками),
- негативной эмоциональности (тревожность, сложность межличностных отношений, в т. ч. и внутрисемейных, низкая самооценка, подверженность стрессам, печаль, чувство одиночества, ссоры между братьями и сестрами),
- множества проблем с поведением (агрессивность, невнимательность, гиперактивность),
- высокой эмоциональной реактивности (уязвимость, возбуждение, раздражительность),
- плохих социальных навыков (низкий уровень общения, сотрудничества, напористости, ответственности, сопереживания, активного участия в жизни, самообладания),
- низкого уровня стрессоустойчивости, т. е. низкого чувства компетентности (низкий уровень оптимизма и самоэффективности, адаптируемости) и принадлежности к обществу (низкий уровень доверия, низкая социальная поддержка, чувство дискомфорта, низкая терпимость к трудностям).

Важно! Наличие у пациента суицидальных мыслей, продуктивной симптоматики или психические заболевания в анамнезе – основание для консультации и ведения пациента исключительно психиатром.

Нарушения поведения могут проявляться как злоупотреблением психоактивными веществами, так и насилием, пищевыми расстройствами или склонностью к аварийному поведению (связано с высокой вероятностью травматизации и аварийных ситуаций).

Важно! У ребенка с последствиями стресса может наблюдаться феномен алекситимии, что в значительной степени затрудняет понимание клинической картины врачом и усложняет комплаентность. Алекситимия – психологическая характеристика личности, включающая следующие особенности:

- затруднение в определении и описании (вербализации) собственных эмоций и эмоций других людей;
- затруднение в различении эмоций и телесных ощущений;
- снижение способности к символизации, в частности к фантазии;
- фокусирование преимущественно на внешних событиях в ущерб внутренним переживаниям;
- склонность к конкретному, утилитарному, логическому мышлению при дефиците эмоциональных реакций.

Все перечисленные особенности могут проявляться в равной степени, или одна из них может преобладать [9].

Профилактика стресса основана на управлении и контроле стресса, что повышает приспособительные (адапционные) возможности и включает в себя:

- 1) развитие базовых навыков профилактики стресса (диафрагмальное дыхание, адекватное чувство юмора, умение давать выход своим эмоциям);
- 2) участие и внимание родителей;
- 3) полноценный сон (возрастзависимые рекомендации по длительности сна представлены в табл. 2);
- 4) регулярная физическая активность;
- 5) адекватное питание;
- 6) медикаментозная профилактика.

Все это в итоге способствует повышению уровня самоконтроля и формированию и/или улучшению навыков преодоления стресса (копинг-стратегии) [4]. Комплекс включает следующие блоки.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ

- 1) Каждый день уделяйте время вашему ребенку, даже когда ребенок становится старше, он нуждается в вашем внимании.
- 2) Сделайте пребывание ребенка с вами доступным, чтобы он мог поговорить или просто побыть с вами в одной комнате.
- 3) Не пытайтесь заставить ребенка говорить, если он не желает это делать, даже если вы знаете, что он чем-то обеспокоен. Иногда дети чувствуют себя лучше, когда вы просто проводите время рядом с ними.
- 4) Создайте безопасную развивающую среду [10].

Главное для родителей – не упустить момент, когда ребенок начинает обсуждать свои проблемы вне семьи и делает это с посторонними (сверстники, социальные сети). Доступность и открытость родителей поможет предостеречь ребенка от потенциально стрессовых ситуаций и подготовить его к ним, научить находить наиболее безболезненные для него способы выхода из проблемных ситуаций: «Например, пусть ваш сын или дочь знает заранее, что идет на прием к врачу. Вы должны обсудить с ним, что будет происходить там и с какой целью.

● **Таблица 2.** Рекомендуемая длительность сна в часах у детей в зависимости от возраста [16]

● **Table 2.** Recommended duration of sleep (hours) in children, depending on age [16]

Возраст	Рекомендуется	Минимум	Максимум
Новорожденные (0–3 мес.)	14–17	11–13	18–19
Младенцы (4–12 мес.)	12–15	10–11	16–18
Ранний детский возраст (1–2 года)	11–14	9–10	15–16
Дошкольники (3–5 лет)	10–13	8–9	14
Младший школьный возраст (6–13 лет)	9–11	7–8	12
Подростки (14–17 лет)	8–10	7	11

В младшем возрасте требуется более детальное обсуждение, чем с детьми старшего возраста и подростками».

Ребенку важна уверенность, поэтому напомните ему, «что вы уверены в том, что он сможет справиться с ситуацией».

Если ребенок отказывается или ему трудно обсуждать с вами свои проблемы, попробуйте поговорить о ваших собственных. Это покажет, что вы готовы решать сложные вопросы, когда ребенок будет готов с вами обсуждать свои проблемы.

Конечно, у большинства родителей есть навыки, как справиться со стрессом своего ребенка. Но когда у ребенка изменяется поведение, что вызывает значительные проблемы в школе, или появляются симптомы, которые вызывают беспокойство как у родителей, так и у педагогов, и при этом ребенок не желает говорить о них, стоит обратиться к врачу. Воспользоваться профессиональной помощью необходимо, когда любое изменение в поведении сохраняется и тем самым вызывает серьезное беспокойство родителей [10].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОДЕЙСТВИЮ СТРЕССУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Стресс у детей и подростков, ассоциированный с продолжающейся пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, представляет собой значимую проблему в педиатрии, детской неврологии и психиатрии – ведь пандемия затронула их на различных уровнях: медицинском, социальном, семейном и индивидуальном. Дети и подростки могут быть более восприимчивы к психосоциальным последствиям пандемии по сравнению с другими социальными группами, поскольку они находятся в критическом периоде развития, связанном с повышенным риском развития психических расстройств, таких как тревога и депрессия [11]. Ведущие общественные организации ВОЗ и ЮНИСЕФ подготовили рекомендации по противодействию стрессовым факторам пандемии, действующим на детскую популяцию². Необходимо уделить

² Helping children cope with stress during the 2019-nCoV outbreak. WHO. 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/helping-children-cope-with-stress-print.pdf?sfvrsn=2>; How teenagers can protect their mental health during COVID-19: 6 strategies for teens facing a new (temporary) normal. UNICEF. 24 August 2020. Available at: <https://www.unicef.org/coronavirus/how-teenagers-can-protect-their-mental-health-during-coronavirus-covid-19>.

внимание профилю питания, включая микронутриенты-адаптогены, улучшающие функционирование клеток в условиях стресса при вирусной инфекции [12–15].

Поскольку дети могут реагировать на стресс по-разному, например, быть более тревожными, замкнутыми или, наоборот, возбужденными, у части может иметь место энурез и т. д., родителям следует при любых проявлениях реакции на стресс дать понять ребенку, что его поддерживают, выслушать его и оказать больше внимания, чем в обычных условиях.

В реалиях карантина необходимо создать ребенку условия для возможно более полноценных игры и отдыха. Следует по возможности не разлучать детей с их родителями и близкими. Если разлука произошла (например, госпитализация родителей), следует успокоить ребенка и обеспечить регулярный контакт (например, по телефону или в мессенджерах).

По возможности следует придерживаться обычного порядка дня и расписания учебы, безопасных игр и отдыха.

Ребенка следует в доступной форме проинформировать о пандемии, пояснять, что происходит в текущий момент, и дать им четкую информацию о том, как уменьшить риск заражения.

Полезно сообщить подростку следующее:

- 1) Признайте, что ваше беспокойство совершенно нормально. Если закрытие школ и тревожные новости вызывают у вас чувство тревоги, вы не единственный. На самом деле, именно так вы и должны себя чувствовать. Ваша тревога поможет вам принять решения, которые вы должны принять прямо сейчас: не проводить время с другими людьми или в больших группах, мыть руки и не прикасаться к лицу. Это чувство тревоги поможет обезопасить не только вас, но и окружающих. Если вас беспокоят симптомы болезни, важно поговорить об этом с родителями. Важно помнить, что COVID-19 протекает у детей легче, чем у взрослых, и есть все шансы выздороветь.
- 2) Создавайте отвлекающие факторы. Найдите хобби, смотрите любимые фильмы, читайте хорошие книги в условиях карантина.
- 3) Найдите новые способы общения с друзьями. Найдите те способы общения в интернете, которые отличаются от того, как вы делали это раньше. Однако не следует иметь неограниченный доступ к гаджетам и социальным сетям: рекомендуется совместно с родителями определить график экранного времени.
- 4) Сосредоточьтесь на себе. В период самоизоляции самое время научиться делать что-то новое, например начать играть на музыкальном инструменте.
- 5) Прислушайтесь к своим чувствам. Нарушение планов приносит невероятное разочарование. Лучший способ справиться – это пройти через это. Если вы сможете позволить себе погрузиться, вы быстрее начнете чувствовать себя лучше.
- 6) Будьте добры к себе и другим. Сейчас, как никогда раньше, мы должны быть внимательны к тому, чем мы делимся или что говорим (в т. ч. в интернете

и соцсетях), что может ранить других. Если вы стали свидетелем того, как издеваются над вашим другом, обратитесь к нему и постарайтесь оказать поддержку. Если ничего не делать, у человека может возникнуть ощущение, что все против него или что все равнодушно. Ваши слова могут изменить ситуацию.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОБЛЮДЕНИЮ РЕЖИМА СНА

Ребенку, как и любому человеку, нужно спать столько часов, сколько требуется организму (табл. 2). При этом формирование полноценного ночного сна заканчивается к 2 годам. Потребность в дневном сне постепенно сокращается к 4–6 годам [10, 16].

Стрессы часто приводят к нарушениям сна. Даже после краткосрочного стресса, на фоне которого имел место плохой сон в течение нескольких ночей, ребенок может сосредотачивать свое внимание на неспособности спать, тем самым закрепляя проблему.

Тревожные нарушения также сопровождаются нарушениями сна, хронизация которых чаще встречается у девочек. На фоне тревожности нарушается засыпание и до 50% детей с тревогой отмечают ранние пробуждения. Днем у ребенка могут отмечаться эмоциональная лабильность, раздражительность, гиперактивность и снижение концентрации внимания.

В подростковом возрасте нарушения сна могут проявляться в виде инсомнии первой и второй трети ночи. Ранние пробуждения на фоне поверхностного сна сочетаются с дневной сонливостью.

Отдельного внимания заслуживают ночные страхи и кошмары: у мальчиков встречаются чаще в детстве, у девочек – в подростковом периоде. У младших детей могут проявляться в виде животных и сказочных персонажей, а также в виде похищения ребенка или подтрунивания над ним сверстников. В более старшем возрасте ночные кошмары чаще содержат сюжеты из ТВ или видео.

Сон также может быть нарушен в результате синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) или синдрома беспокойных ног и др., что требует обязательного обращения к врачу.

В России при расстройствах сна в педиатрической практике применяются: глицин, тиоридазин, магний-содержащие, растительные и гомеопатические препараты. За рубежом нет лекарственных средств, одобренных для медикаментозной коррекции инсомнии у детей. В основе всех рекомендаций лежит необходимость лечить основное заболевание и соблюдать гигиену сна для достижения засыпания и пробуждения в установленное время и непрерывности ночного сна. Необходимо помнить, что чем младше ребенок, тем продолжительнее его ночной сон и выше потребность в дневном сне [17].

Для нормализации сна, в первую очередь ребенка, необходимо научиться соблюдать правила гигиены сна, которые позволяют улучшить наступление сна:

■ Ложиться спать и вставать в одно и то же время, в т. ч. с помощью будильника. Также важно избегать отклонения времени пробуждения по выходным дням более 2 ч.

- Не ложиться спать в рассерженном состоянии.
- Выработать определенный ритуал засыпания (например, прогулка перед сном, теплая ванна).
- Можно использовать водные процедуры перед сном – теплый душ (комфортной температуры) до ощущения легкого мышечного расслабления. Использование контрастных водных процедур, излишне горячих или холодных ванн не рекомендуется.
- Использовать кровать только для сна, а не для того, чтобы есть, читать, лежать.
- Поддерживать стабильный режим питания, желательное сохранение завтрака и ограничение приема пищи за 2–3 ч до сна.
- Не следует перед сном разрешать ребенку в качестве отдыха после выполнения домашнего задания играть в компьютерные игры/пользоваться гаджетами, т. к. они обладают возбуждающим действием.
- Уменьшить стрессовые ситуации, умственную нагрузку, особенно в вечернее время.
- Регулярно заниматься физическими упражнениями в утреннее или дневное время или организовать физическую нагрузку вечером, но не позднее чем за 3 ч до сна (для детей, склонных к вечернему биоритму, желательно завершение спортивных мероприятий до 17:00).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Во всем мире 81% детей и подростков, посещающих школу, испытывают недостаток физической активности³. В то же время регулярная физическая активность позволяет развить:

- здоровые скелетно-мышечные ткани,
- здоровую сердечно-сосудистую систему,
- нервно-мышечную регуляцию, нормальную координацию и контроль за движениями,
- поддерживать здоровый вес тела,
- снять напряжение, повысить адаптацию и стрессоустойчивость [10].

■ К тому же занятия физкультурой могут способствовать социальному развитию детей и подростков благодаря предоставлению им возможностей для самовыражения, формирования уверенности в себе, социального взаимодействия и интеграции. Считается также, что физически активные молодые люди с большей готовностью принимают здоровые формы поведения (например, не употребляют табак, алкоголь и наркотики) и демонстрируют более высокие результаты в школе.

Для детей и подростков физическая активность предполагает игры, состязания, занятия спортом, оздоровительные мероприятия, физкультуру или плановые упражнения в рамках семьи, школы и спортивных организаций. Для укрепления сердечно-сосудистой системы, скелетно-мышечных тканей и снижения риска неинфекционных заболеваний рекомендуется следующая практика физической активности.

- Дети, подростки и молодые люди должны заниматься ежедневно физической активностью от умеренной до высокой интенсивности в общей сложности не менее 60 мин. Эти занятия также можно распределять менее продолжительными блоками на протяжении всего дня (например, два раза в день по 30 мин).
- Физическая активность продолжительностью более 60 мин в день приносит дополнительную пользу для их здоровья.
- Большая часть ежедневной физической активности должна быть аэробной. Физическая активность высокой интенсивности, включая упражнения по развитию скелетно-мышечных тканей, должна проводиться как минимум три раза в неделю⁴.

Для детей аэробные нагрузки – это ходьба, бег, велосипедные или лыжные прогулки по пересеченной местности, групповые игры, теннис, тренировки в плавательном бассейне, ритмичные танцы, аквааэробика и другие виды фитнеса. Другими словами, детям рекомендуется физическая активность в виде интервальных тренировок (циклические смены умеренной и интенсивной нагрузки).

Эти рекомендации подходят для всех детей и молодых людей, независимо от пола, расы, этнической принадлежности или уровня дохода.

Для детей, ведущих пассивный образ жизни, рекомендуется прогрессивное повышение активности для достижения в итоге указанной выше цели. Следует начинать с небольших объемов физической активности и постепенно увеличивать продолжительность, частоту и интенсивность. Необходимо также иметь в виду, что для детей, не занимающихся на данный период времени физкультурой, активность в объемах ниже рекомендуемых уровней принесет больше пользы, чем полное ее отсутствие. По возможности дети и подростки с инвалидностью также должны следовать этим рекомендациям, которые врач может скорректировать по подходящему типу и объему физической активности в соответствии с учетом их инвалидности.

Важно! До занятий за 1–1,5 ч и 1 ч после занятий должен быть полноценный прием пищи, сбалансированной по количеству потребляемых углеводов, жиров и белков, в т. ч. и в виде специально разработанных спортивных белково-углеводных питательных смесей. Если ребенок голоден или от последнего приема пищи прошло более 1,5 ч, к физическим нагрузкам он не допускается во избежание обмороков и других последствий метаболического стресса⁵.

РОЛЬ СЕМЬИ В ПООЩРЕНИИ АКТИВНОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ РЕБЕНКА. РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ

- 1) Ограничьте время пребывания перед любым экраном не более 2 ч в день, особенно за 2–3 ч перед сном. Для детей до 2 лет телевизор, компьютер,

³ Информационный бюллетень. Цели в области устойчивого развития: задачи в области здравоохранения. ВОЗ. 2017. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341196/WHO-EURO-2021-2382-42137-58354-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

⁴ Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. ВОЗ. 2020. Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789244599976_rus.pdf?sequence=3.

⁵ Акарачкова Е.С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012. 48 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/rol-vegetativnoi-nervnoi-sistemy-v-patogeneze-golovnoi-boli-napryazheniya>.

- мобильные устройства (планшетный компьютер, смартфон) должны быть исключены полностью.
- 2) Организованного спорта для детей более старшего возраста недостаточно. Поощряйте детей быть активными ежедневно: ходить пешком, кататься на велосипеде, прыгать через скакалку и т. д.
 - 3) В школу дети должны ходить пешком, даже если это не очень близко от дома, а не ездить на машине.
 - 4) Вместо эскалатора или лифта лучше подниматься пешком по лестнице.
 - 5) Привлекайте детей к домашним делам: покупке продуктов, домашней уборке, расчистке придомовой территории от листьев или снега.
 - 6) Родителям важно обеспечить полную безопасность ребенка при его активных занятиях, особенно при таких видах физической активности, как езда на велосипеде, катание на роликах и скейтборде, игра в футбол. Обязательно используйте средства индивидуальной защиты (наколенники, перчатки, шлемы).
 - 7) Ребенок должен быть одет в удобную спортивную форму и обязательно в спортивной удобной обуви с хорошей супинацией [10].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ ДЕТЕЙ

Как с целью повышения стрессоустойчивости (профилактика стрессов), так и в состоянии стресса современным детям рекомендована нутритивная поддержка организма:

- 1) частое и дробное употребление здоровой пищи с целью обеспечения должного поступления витаминов и микроэлементов,
- 2) снижение потребления поваренной соли, в т. ч. и скрытой (колбаса, сосиски и другие полуфабрикаты), рафинированных продуктов, ортофосфорной кислоты (газированные напитки), а также психостимуляторов и других психоактивных веществ, употребляемых подростками (например, энергетические напитки),
- 3) ограничение потребления полуфабрикатов, фастфуда, которые содержат глутамат и аспарат [18].

Несмотря на то что питание играет косвенную роль в реакции на стресс, правильное питание способствует улучшению общего состояния ребенка. Здоровые пищевые привычки уменьшают подверженность к стрессу. Питательные вещества, витамины и микроэлементы должны поступать в организм с пищей, и их соотношение должно быть сбалансировано. Но в современном образе питания наиболее уязвимым оказалось обеспечение должным количеством минералов и микроэлементов. Лидером стал дефицит магния [19, 20].

Важно! Дефицит Mg^{2+} в центральной нервной системе при стрессе приводит к дисфункции NMDA-рецепторов с последующим повреждением клеток глии и нейронов префронтальной коры, миндалины, гиппокампа и их связей с нижележащими структурами (таламусом, гипоталамусом, гипофизом, ретикулярной формацией):

- 1) формируется гипервозбудимость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси,

- 2) увеличивается транскрипция кортикотропин-рилизинг фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса,
- 3) повышается уровень АКТГ плазмы [21].

Это индуцирует развитие дезадаптации и патологической тревоги при стрессе, что клинически проявляется широким спектром соматических симптомов. У детей при снижении содержания магния значительно выше индекс массы тела и процент содержания жира, а также появляется склонность к повышению артериального давления, растет содержание холестерина и формируется резистентность к инсулину, что в итоге ведет к ожирению, сахарному диабету, гипертонии и метаболическому синдрому [19].

Причины дефицита магния у современных детей разнообразны [22].

Причина 1. Неправильное питание. Дефицит магния в пище приводит к дефициту магния в организме. Многолетнее неправильное питание с использованием большого количества поваренной соли, в т. ч. и скрытой (колбаса, сосиски и другие полуфабрикаты), рафинированных продуктов, в которых резко снижено содержание магния, ортофосфорной кислоты (напитки по типу колы), а также психостимуляторов и других психоактивных веществ (энергетические напитки), активно принимаемых подростками, формирует дефицит магния.

Глутамат и аспарат – основные пищевые добавки, входящие в состав большинства полуфабрикатов и фастфуда, – нарушают усвоение магния из пищи и усиливают его потери, что может усугубить эмоциональные расстройства.

Причина 2. Сезонные колебания. В период с ноября по март содержание магния в организме ребенка снижается.

Причина 3. Стресс. При любых видах стресса дефицит магния усиливается.

Стоит отметить, что дефицит магния также имеет место и у практически здоровых детей, активно занимающихся спортом, что связано с высокой напряженностью и скоростью процессов. Уровень плазматического и эритроцитарного магния у спортсменов часто находится на нижней границе нормы накануне и после соревнований, а также после возрастающих по нагрузке тренировок, что определяет многообразие субклинических соматических нарушений, регрессирующих на фоне последующего восстановительного периода. У спортсменов не бывает монодефицита магния, однако он лидирует среди других элементов.

Детям требуется больше магния, чем взрослым, поскольку идет постоянный рост (около 6 мг/кг массы тела). Особенно необходимо обеспечить ребенку поступление должного количества магния с пищей и водой в период стрессорных воздействий (например, при адаптации ребенка к дошкольным и школьным учреждениям, началу учебного года и т. п.), а также в период с поздней осени до весны. Важно, чтобы в рационе было больше зеленых овощей и фруктов, круп, злаков, а также продуктов, содержащих в первую очередь витамин В6, который способствует усвоению магния из пищи (его много в бананах, запеченном с кожурой картофеле, буром рисе, гречневой крупе); следует также исключить поваренную соль или заменить ее на малое количество морской соли.

МАГНИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ СТРЕССА

Участие ионов Mg^{2+} в патогенезе стресса на клеточном и системном уровнях позволяет применять магнийсодержащие препараты не только для профилактики, но и для лечения последствий стресса.

Для профилактики негативного влияния стресса и повышения стрессоустойчивости восполнение дефицита магния рекомендуется путем применения биоорганических солей магния – пидолата и цитрата в сочетании с витамином В6 (пиридоксин), обладающих доказанной наибольшей биодоступностью. В таком сочетании магний будет лучше усваиваться из желудочно-кишечного тракта. Пиридоксин является основным природным магниофиксатором в организме человека, что приводит к значительному повышению содержания Mg^{2+} в плазме и эритроцитах и сокращает магнизурию [22]. В России магнийсодержащие препараты с доказательной базой, разрешенные к применению в педиатрической практике для восполнения дефицита магния, представлены в виде следующих биоорганических солей: пидолата магния (питьевой раствор), содержит 186 мг лактата магния и 936 мг пидолата магния, что эквивалентно суммарному содержанию Mg^{2+} 100 мг, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Разрешен к приему у детей с 1 года и цитрат магния (таблетированная форма), содержит цитрат магния 618,43 мг, что эквивалентно содержанию Mg^{2+} 100 мг, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Разрешен к приему у детей с 6 лет (масса тела > 20 кг)⁶. Доза препаратов в зависимости от возраста ребенка представлена в *табл. 3* [23–25].

Профилактический прием рекомендуется с конца ноября по начало апреля, когда отмечается наибольший дефицит магния. Устраняя дефицит магния, прием комбинации солей «пидолат магния/цитрат магния» и витамина В6 способствует повышению стрессоустойчивости, улучшению настроения, внимания, памяти, успеваемости, а также самочувствия детей и уменьшению проявлений вегетативной дисфункции [22].

Применение препаратов магния патогномонично для нормокальциевой тетании. Дотация магния в виде пидолата оказывает выраженный положительный эффект на симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости (тетании). Противорецидивное лечение спазмофилии заключается в продолжительном введении препаратов магния. Терапию следует начинать с введения препаратов магния в течение 1–2 нед., после чего (если имеет место кальций-магниева спазмофилия) следует постепенно вводить кальциевые препараты. При назначении важно соблюдать пропорцию Ca:Mg, равную 2:1 (например, 800 мг солей кальция и 400 мг солей магния).

ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

Для пациентов, которые пребывают в стрессе или напряжены, необходим комплексный подход, который включает в себя сбалансированное применение лекарственных средств и немедикаментозных методов:

● **Таблица 3.** Соответствие рекомендуемой суточной потребности магния в зависимости от группы населения [25]

● **Table 3.** Recommended daily magnesium needs depending on the population group [25]

Группа населения	Норма потребления магния, мг/сут	Комбинация пидолата магния/витамина В6 в ампулах, штук	Комбинация цитрата магния/витамина В6 в таблетках, штук
Дети до 12 мес.	55–70	–	–
От 1 года до 3 лет	150	1–1,5	–
От 4 до 6 лет	200	2	–
От 7 до 10 лет	250	2–3	2–3
От 11 до 17 лет	300	3	3
Мужчины	350	3–4	3–4
Женщины	300	3	3
Беременные и кормящие женщины	450	4	4

фармакотерапию, психотерапию (индивидуальную или групповую), поведенческую терапию и т. д.

Психотерапия является предпочтительным методом лечения и профилактики, однако не у всех детей удается добиться улучшения состояния исключительно психологическими методами лечения. В таком случае для коррекции настроения, поведения и функционирования следует использовать фармакотерапию.

Важно! Психотерапия и медикаментозное лечение не являются взаимоисключающими способами терапевтического воздействия, и в ряде случаев именно их сочетание оказывается значительно эффективнее монотерапии.

Фармакотерапия – это важный элемент лечения стресс-связанных расстройств. При наличии патологической тревоги и депрессивных проявлений необходима консультация невролога или психиатра (*табл. 1*). Медикаментозное лечение, подобранное неврологом и психиатром, должно сопровождаться обязательной работой с семьей, коррекцией внутрисемейных проблем. Зачастую требуется параллельно наблюдение и лечение у психолога и/или психиатра матери ребенка.

Психотерапия как метод немедикаментозного воздействия позволяет сформировать навыки стрессоустойчивости в детском и юном возрасте и является мощным защитным фактором против стресс-связанных расстройств в течение жизни. Ее цель – научить пациента саморегуляции и самоконтролю в период стресса. Психотерапия проводится врачом-психотерапевтом после психологического консультирования, которое позволяет отличить нормальный (физиологический) ответ на стрессоры от неадекватного ответа, а также значительно повышает эффективность проводимого медикаментозного лечения [4].

Когнитивная поведенческая терапия (КПТ) в сочетании с релаксационными методиками (мышечное расслабление, глубокое дыхание) используется в терапии большей части страхов, фобий и тревожности у детей, в т. ч. для

⁶ Магне В6. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tj_index_id_1983.htm; Магне В6 Форте. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tj_index_id_87381.htm.

лечения ночных страхов [4]. Сочетание КПТ с психофармакологическим лечением детских тревожных расстройств оказывает долгосрочный положительный эффект [26].

МАГНИЙ В ЛЕЧЕНИИ СТРЕССА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

При лечении детей, пребывающих в состоянии стресса, рекомендован курсовой прием комбинации солей пидолата магния/цитрата магния и витамина В6 в течение не менее месяца (табл. 3). Длительная (от 6 нед.) терапия магнийсодержащими препаратами способна достоверно снижать психические и соматические проявления стресса и тревоги с той же эффективностью, что и применение бензодиазепинов и других анксиолитиков [4, 25].

Препараты магния оказывают положительное влияние в период становления менструальной функции у девочек. Учитывая, что в патогенезе предменструального синдрома (ПМС) лежит серотониновая дисфункция, редуцируемая витамином В6, магний в данном случае необходим для превращения пиридоксина в активную форму витамина В6 – пиридоксальфосфат, а также для редукции симптомов тревоги – облигатного проявления ПМС. Наряду с дефицитом витамина В6, у пациенток с ПМС имеет место также и исходный магниевый дефицит. Двухмесячный прием комбинации солей пидолата магния и витамина В6 нормализует уровень магния в организме, а также способствует редукции симптомов ПМС (плохое настроение, раздражительность, отеки).

Длительный прием (от 6 мес. и более) цитрата магния в дозировке от 6 мг/кг веса – основа устранения дефицита магния. Это, в свою очередь, способствует превентивному лечению головных болей у детей, в т. ч. мигренозной боли, провокатором которой часто служит стресс, и рекомендуется в комплексной терапии при контроле показателей магниевого дефицита (содержание магния в эритроцитах) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, стресс начинается со стрессора, например психологическое давление, конфликт или психотравма, и может закончиться проявлением соматического, поведенческого или психологического напряжения или их сочетанием. Поэтому для многих детей эмоциональные и другие стрессы мешают нормальному физическому функционированию, нарушают психосоциальное благополучие. Стрессы, к которым нет адекватной адаптации, снижают способность к самоконтролю, а также повышают риск развития тревожных и депрессивных расстройств с последующим увеличением частоты обращений за медицинской помощью [10]. Контроль стресса у детей и подростков приобрел особенную актуальность в период продолжающейся пандемии COVID-19.

Поступила / Received 17.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Hellhammer D.H., Hellhammer J. (eds.). *Stress: The brain-body connection. Vol. 174: Key Issues in Mental Health*. Basel: S. Karger AG; 2008. 108 p. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-7969-8>.
- McEwen B.S. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage*. 2009;47(3):911–913. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.071>.
- Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Беляев А.А., Блинов Д.В., Громова О.А., Дулаева М.С. и др. *Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации*. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс; 2020. 138 с. Режим доступа: https://docacademy.ru/wp-content/uploads/2021/03/stress_klinicheskie-rekomendaczii.pdf. Akarachkova E.S., Baidauletova A.I., Belyaev A.A., Blinov D.V., Gromova O.A., Dulavaeva M.S. et al. *Stress: causes and effects, management, and prevention. Clinical guidelines*. St Petersburg: Skifia-print; Moscow: Profmedpress; 2020. 138 p. (In Russ.) Available at: https://docacademy.ru/wp-content/uploads/2021/03/stress_klinicheskie-rekomendaczii.pdf.
- Акарачкова Е.С., Блинов Д.В., Котова О.В., Кадырова Л.Р., Лебедева Д.И., Мельникова И.М. и др. Стресс у детей: как активировать адаптационные резервы у ребенка. *РМЖ*. 2018;6(9):45–51. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Stress_udetey_kak_aktivirovaty_adaptacionnyye_rezervy_urebenka. Akarachkova E.S., Blinov D.V., Kotova O.V., Kadyrova L.R., Lebedeva D.I., Melnikova I.M. et al. Stress in children: how to activate adaptive reserves in children. *RMJ*. 2018;6(9):45–51. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Stress_udetey_kak_aktivirovaty_adaptacionnyye_rezervy_urebenka.
- Fink P., Rosendal M., Olesen F. Classification of somatization and functional somatic symptoms in primary care. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(9):772–781. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01682.x>.
- Лифинцева А.А., Холмогорова А.Б. Семейные факторы психосоматических расстройств у детей и подростков. *Консультативная психология и психотерапия*. 2015;(1):70–83. Режим доступа: <https://psyjournals.ru/mpj/2015/n1/75847.shtml>. Lifintseva A.A., Kholmogorova A.B. Family factors of psychosomatic disorders in children and adolescents. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2015;(1):70–83. (In Russ.) Available at: <https://psyjournals.ru/mpj/2015/n1/75847.shtml>.
- Waszczuk M.A., Zavos H.M., Gregory A.M., Eley T.C. The phenotypic and genetic structure of depression and anxiety disorder symptoms in childhood, adolescence, and young adulthood. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):905–916. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.655>.
- Wittchen H.U., Beesdo K., Bittner A., Goodwin R.D. Depressive episodes – evidence for a causal role of primary anxiety disorders? *European Psychiatry*. 2003;18(8):384–339. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.10.001>.
- Москачова М.А., Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г. Алекситимия и способность к эмпатии. *Консультативная психология и психотерапия*. 2014;(4):98–114. Режим доступа: <https://psyjournals.ru/mpj/2014/n4/74168.shtml>. Moskachova M.A., Kholmogorova A.B., Garanyan N.G. Alexithymia and empathic ability. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2014;(4):98–114. (In Russ.) Available at: <https://psyjournals.ru/mpj/2014/n4/74168.shtml>.
- Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В., Рябконов И.В. *Стресс у детей: причины и последствия, лечение и профилактика*. М.; 2014. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3059>. Akarachkova E.S., Vershinina S.V., Kotova O.V., Ryabokon I.V. *Stress in children: causes and effects, management and prevention*. Moscow; 2014. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3059>.
- Dąbkowska M., Kobińska M., Dziamska A., Prusaczyk M. *Anxiety, Coping Strategies and Resilience among Children and Adolescents during COVID-19 Pandemic: A Systematic Review*. 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.97828>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактивный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(2):191–211. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactive screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2021;14(2):191–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О., Курцер М.А., Чучалин А.Г. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(5):644–655. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and

- therapy. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):644–655. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>.
14. Чучалин А.Г., Торшин И.Ю., Громова О.А. Систематический компьютерный анализ литературы по нутрициальной поддержке вакцинации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(2):249–262. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.096>.
 15. Chuchalin A.G., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Systematic computer analysis of published literature on nutritional support for vaccination. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(2):249–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.096>.
 16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):132–145. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044>.
 17. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gabdulina G.Kh. COVID-19 pandemic: protective role of vitamin D. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):132–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044>.
 18. Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S., Alessi C., Bruni O., Carlos D. et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health*. 2015;1(4):233–243. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.10.004>.
 19. Owens J.A., Rosen C.L., Mindell J.A., Kirchner H.L. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med*. 2010;11(7):692–700. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.015>.
 20. Eby G.A. 3rd, Eby K.L. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):649–660. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.10.051>.
 21. Vanaelst B., Huybrechts I., Michels N., Flórez M.R., Aramendia M., Balcaen L. et al. Hair minerals and metabolic health in Belgian elementary school girls. *Biol Trace Elem Res*. 2013;151(3):335–343. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9573-8>.
 22. Громова О.А. *Магний и пиридоксин: основы знаний*. М.: ПротоТип; 2006. 179 с. Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: basic knowledge*. Moscow: ProtoTip; 2006. 179 p. (In Russ.).
 23. Whittle N., Li L., Chen W.Q., Yang J.-W., Sartori S.B., Lubec G. et al. Changes in brain protein expression are linked to magnesium restriction-induced depression-like behavior. *Amino Acids*. 2011;40(4):1231–1248. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0758-1>.
 24. Акарачкова Е.С. Дефицит магния у детей: лечить нельзя игнорировать. Где поставить запятую? *Фарматека*. 2021;28(9):91–95. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.9.91-95>.
 25. Akarachkova E.S. Magnesium deficiency in children: to treat or ignore? *Farmateka*. 2021;28(9):91–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.9.91-95>.
 26. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. *Микронутриенты в питании здорового и больного человека: справочное руководство по витаминам и минеральным веществам*. М.: Колос; 2002. 424 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21456221>.
 27. Tutelyan V.A., Spirichev V.B., Sukhanov B.P., Kudasheva V.A. *Micronutrients in the diet of a healthy and sick person, vitamin and mineral reference guide*. Moscow: Kolos; 2002. 424 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21456221>.
 28. Walkup J.T., Albano A.M., Piacentini J., Birmaher B., Compton S.N., Sherrill J.T. et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2753–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804633>.
 29. Boyle N.B., Lawton C., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(5):pii:E429. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>.
 30. Evers S. Alternatives to beta blockers in preventive migraine treatment. *Nervenarzt*. 2008;79(10):1135–1143. <https://doi.org/10.1007/s00115-008-2522-2>.
 31. Grazzi L., Andrasik F., Usai S., Bussone G. Magnesium as a preventive treatment for paediatric episodic tension-type headache: results at 1-year follow-up. *Neurol Sci*. 2007;28(3):148–150. <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0808-y>.

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:

Акарачкова Елена Сергеевна, чл.- корр. Российской академии естественных наук, д.м.н., невролог, президент международного общества «Стресс под контролем»; 115573, Россия, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40; заместитель главного врача, реабилитационный центр Reheline; 143581, Россия, Московская обл., Истринский район, Истра, с. Павловская Слобода, ул. Лесная, д. 8; nevrurus@mail.ru

Блинов Дмитрий Владиславович, к.м.н., руководитель по научным и медицинским вопросам, Институт превентивной и социальной медицины; 127006, Россия, Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа; 123056, Россия, Москва, ул. 2-я Брестская, д. 5; врач-невролог, клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; 143081, Россия, Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111; blinov2010@googlemail.com

Климов Леонид Владимирович, к.м.н., невролог, главный врач, клиника «Интегритас»; 109240, Россия, Москва, ул. Верхняя Радищевская, д. 12/19, стр. 1; dr.klimov@mail.ru

Котова Ольга Владимировна, к.м.н., врач-невролог, вице-президент международного общества «Стресс под контролем»; 115573, Россия, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40; доцент, кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии, Медицинский институт Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3; ol_kotova@mail.ru

Царева Елена Вячеславовна, врач-невролог, сомнолог, международное общество «Стресс под контролем»; 115573, Россия, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40; руководитель, сомнологическая служба «Унисон»; 123290, Россия, Москва, 1-й Магистральный тупик, д. 5а; tsareva.ev@unisongroup.ru

Information about the authors:

Elena S. Akarachkova, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, Corr. Member RANS, President of Stress Under Control, International Society of Stress; 40, Musa Jalil St., Moscow, 115573, Russia; Deputy Chief Physician, "Reheline" Rehabilitation Centre; 8, Lesnaya St., Pavlovskaya Sloboda, Istra, Istra District, Moscow Region, 143581, Russia; nevrurus@mail.ru

Dmitry V. Blinov, Cand. Sci. (Med.), Head of Scientific and Medical Affairs, Institute of Preventive and Social Medicine; 4–10, Sadovaya-Triumfalnaya St., Moscow, 127006, Russia; Lecturer, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Haass Moscow Medical and Social Institute; 5, 2nd Brestskaya St., Moscow, 123056, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital as part of Mother and Child Group of Companies; 111, 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Moscow Region, 143081, Russia; blinov2010@googlemail.com

Leonid V. Klimov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Chief Physician, Integritas Clinic; 12/19, Bldg. 1, Verkhnyaya Radishchevskaya St., Moscow, 109240, Russia; dr.klimov@mail.ru

Olga V. Kotova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Vice-President of Stress Under Control, International Society of Stress; 40, Musa Jalil St., Moscow, 115573, Russia; Associate Professor, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University; 21, Bldg. 3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ol_kotova@mail.ru

Elena V. Tsareva, Neurologist, Somnologist, Stress Under Control, International Society of Stress; 40, Musa Jalil St., Moscow, 115573, Russia; Head, Unison Somnological Service; 5a, 1st Magistralnyy Tupik, Moscow, 123290, Russia; tsareva.ev@unisongroup.ru

Отравление углеводородами в педиатрической практике

А.В. Дмитриев¹, Р.А. Гудков¹, Н.В. Федина¹, Т.А. Терехина¹, В.И. Петрова¹, А.Л. Заплатников^{2✉}, 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

В обзоре представлены данные об эпидемиологии отравлений продуктами переработки нефти, их химических и токсикологических характеристиках, клинических и рентгенологических признаках, рассмотрены вопросы лечения и прогноза. Многочисленные исследования показывают широкую распространенность в мире отравлений углеводородами у детей в возрасте до 5 лет. Наибольшее количество сообщений приходит из регионов Ближнего Востока и Южной Азии. Достаточно хорошо изучены механизмы патогенеза и клинические проявления отравления такими нефтяными дистиллятами, как бензин и керосин. В последние два десятилетия для Российской Федерации актуальны отравления жидкостями для розжига, представляющими собой смесь предельных углеводородов. Их токсический эффект при пероральном приеме реализуется преимущественно через развитие аспирационного пневмонита, что клинически проявляется кашлем и дыхательной недостаточностью. Системные эффекты не характерны, а неврологические нарушения связаны в первую очередь с легочной гипоксией. Существенным фактором риска тяжелой аспирации является наличие рвоты, попытки ее вызвать и промывания желудка. Одним из редких, но характерных проявлений поражения легких при отравлении углеводородами является формирование пневматоцеле. Лечение при отравлении углеводородами разработано недостаточно, ведущую роль играет респираторная поддержка, в тяжелых случаях – раннее проведение ИВЛ. Инфузионная терапия не является средством детоксикации, а в случае проведения ее для восполнения физиологической потребности должна проводиться в ограниченном объеме из-за риска отека легких. Эффективность антибиотиков и глюкокортикостероидов не установлена. В большинстве случаев отравление углеводородами заканчивается выздоровлением, летальные исходы отмечаются в редких случаях. Неблагоприятный прогноз может определяться, прежде всего, массивной аспирацией, а также наличием в составе принятой жидкости спиртов, непредельных, галогенированных и ароматических соединений.

Ключевые слова: предельные углеводороды, жидкие парафины, керосин, жидкость для розжига, нефтяные дистилляты, аспирационный пневмонит, липоидная пневмония, бензиновая пневмония, дети

Для цитирования: Дмитриев А.В., Гудков Р.А., Федина Н.В., Терехина Т.А., Петрова В.И., Заплатников А.Л. Отравление углеводородами в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(12):222–230. <https://doi.org/10.21518/ms2023-171>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hydrocarbon poisoning in pediatric practice

Andrey V. Dmitriev¹, Roman A. Gudkov¹, Natalia V. Fedina¹, Tatiana A. Terekhina¹, Valeria I. Petrova¹, Andrey L. Zaplatnikov^{2✉}, zaplatnikov@mail.ru

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia

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

Abstract

The review presents data on the epidemiology of poisoning by petroleum products, their chemical and toxicological characteristics, clinical and radiological signs, and considers issues of treatment and prognosis. Numerous studies show the worldwide prevalence of hydrocarbon poisoning in children under 5 years of age. The largest number of messages comes from the regions of the Middle East and South Asia. The mechanisms of pathogenesis and clinical manifestations of poisoning by such petroleum distillates as gasoline and kerosene are well studied. In the last two decades, poisoning with ignition fluids, which are a mixture of saturated hydrocarbons, has been relevant for the Russian Federation. Their toxic effect upon oral administration is realized mainly through the development of aspiration pneumonitis, which is clinically manifested by cough and respiratory failure. Systemic effects are not typical, and neurological disorders are associated primarily with pulmonary hypoxia. A significant risk factor for severe aspiration is the presence of vomiting, attempts to induce it, and gastric lavage. One of the rare but characteristic manifestations of lung damage in hydrocarbon poisoning is the formation of a pneumatocele. Treatment for hydrocarbon poisoning has not been developed enough; respiratory support plays a leading role, in severe cases, early mechanical ventilation. Infusion therapy is not a means of detoxification, and, if carried out to fill the physiological need, should be carried out in a limited amount due to the risk of pulmonary edema. The effectiveness of antibiotics and glucocor-

ticosteroids has not been established. In most cases, hydrocarbon poisoning ends in recovery, lethal outcomes are observed in rare cases. An unfavorable prognosis can be determined, first, by massive aspiration, as well as the presence of alcohols, unsaturated, halogenated and aromatic compounds in the composition of the liquid taken.

Keywords: marginal hydrocarbons, liquid paraffins, kerosene, ignition fluid, petroleum distillates, aspiration pneumonitis, lipid pneumonia, gasoline pneumonia, children

For citation: Dmitriev A.V., Gudkov R.A., Fedina N.V., Terekhina T.A., Petrova V.I., Zaplatnikov A.L. Hydrocarbon poisoning in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):222–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-171>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиология. Опубликованные исследования и обзоры показывают наибольшую распространенность отравлений жидкими углеводородами в развивающихся странах среди детей в возрасте до 5 лет. Наибольшее количество сообщений исходят из стран Ближнего Востока и Южной Азии. В США и европейских странах проблема отравлений детей углеводородами также является достаточно актуальной. Наиболее значимыми факторами риска признаны низкий социально-экономический уровень жизни, многодетность и проживание в сельской местности или в неблагоустроенных жилищах [1–3]. Различные национальные исследовательские группы обращают внимание на необходимость информирования о риске в отношении семей с детьми, а также профилактических мер в отношении упаковок средств, содержащих углеводороды¹ [2, 4].

Исследования случаев отравления детей углеводородами проводились в различных странах начиная с 70-х годов XX в. Так, в сообщении M. Marandian et al. из Ирана в 1981 г. представлены клинические и патологоанатомические данные по 3462 случаям среди детей за 5 лет наблюдений [5]. Кубинские исследователи P. Marquez Borroto et al. в 1987 г. сообщили о 123 пациентах с отравлением очищенным керосином: 69,9% пострадавших составили дети от 1 до 2 лет, преобладали мальчики (73%), 52,1% – городские и 47,9% – сельские жители, преимущественно из семей с низким доходом [6]. В сообщении египетских исследователей Madboly A.G., Elgendy F.S. проанализированы 72 случая за 2013–2014 гг.: в 66,7% причиной отравления был керосин, в 27,8% – бензин; 76,4% пострадавших были младше пяти лет, а 63,9% – выходцами из сельской местности [7]. Два последовательных исследования из Израиля (1995–1999 гг. и 2010–2020 гг.) представили 446 случаев отравления углеводородами детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет: их средний возраст составил 1,6 года; преобладали арабские бедуины [8, 9]. Сообщение из Индии демонстрирует 42 случая среди детей до 3 лет за период с 2009 по 2013 г. [10]. Многоцентровое исследование, проведенное в Шри-Ланке, представило 304 случая отравления детей керосином, 93% из

них – до 5 лет [4]. Авторами многих перечисленных исследований предполагается, что приведенные данные в значительной мере занижены.

По данным Control Centers' National Poison Data System (NPDS) за 2017 г., в США было зарегистрировано более 27 тыс. случаев отравления углеводородами, треть из них – у детей младше 6 лет [3]. Публикации об отравлении детей продуктами переработки нефти в европейском регионе немногочисленны и относятся преимущественно к прошлому веку [11, 12]. K. Melis et al. наблюдали за период с 1980 по 1989 г. в детской больнице Антверпена 83 ребенка с отравлением углеводородами (скипидар, бензин и ламповое масло), что составило 9% от всех отравлений [13].

В большинстве представленных выше сообщений преобладали отравления керосином, имеющие многофункциональное использование в быту. Изменения в образе жизни населения и технический прогресс существенно уменьшают применение керосина и подобных ему углеводородных смесей, что подтверждает статистика частоты отравлений углеводородами как в развитых, так и в развивающихся странах и динамика соответствующих публикаций. В Российской Федерации отравления детей углеводородами не были широко распространены, однако в последние два десятилетия обратили на себя внимание частотой отравлений жидкостями для розжига углей [14, 15].

ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖИДКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

Рассматриваемые в данной статье продукты переработки нефти (дистилляты) отличаются значительным разнообразием и являются не однородными химическими соединениями, а смесями углеводородов. В результате термической и каталитической перегонки нефти (крекинга) получают основные жидкие фракции, используемые в народном хозяйстве: бензин (C7–C8), лигроин или нафта (C5–C9), керосин (C8–C15) и более тяжелые масляные фракции (газойль и мазут). В зависимости от исходного сырья (сорта нефти) и характера переработки конечный состав продукта может существенно отличаться.

Основным компонентом продуктов переработки нефти являются предельные (насыщенные) углеводороды, также именуемые парафинами или алканами. Они характеризуются высокой степенью химической

¹ Hydrocarbons: The Deadly Poison Found in Everyone's Home. Connecticut Poison Control Center. Available at: <https://health.uconn.edu/poison-control/about-poisons/cleaning-products/hydrocarbons-the-deadly-poison-found-in-everyones-home>.

инертности. Жидкими являются предельные углеводороды, начиная с пентана (C5) до декапентана (C15). Парафины могут быть неразветвленными (нормальные или n-парафины) и разветвленными (изопарафины). Кроме алканов, в состав нефтепродуктов могут входить циклические, ненасыщенные, ароматические углеводороды и некоторые другие органические и неорганические соединения.

Основными продуктами нефтепереработки являются бензин и керосин, на которые традиционно приходилось большинство случаев отравлений углеводородами в мире. Бензин является наиболее легкой фракцией, он содержит предельные, непредельные и циклические углеводороды, арены с бензольными кольцами, бензол. Такой состав делает бензин более опасным соединением с точки зрения токсикологии. В составе керосина предельные алканы составляют не более 60% массы, существенная доля приходится на циклоалканы, присутствуют непредельные и ароматические соединения. В настоящее время в Российской Федерации использование бензина и керосина в быту существенно ограничено, в связи с чем отравления этими продуктами у детей встречаются редко.

Помимо бензина и керосина, причиной отравления могут стать другие продукты нефтехимии, например масло для ламп и уайт-спирит. Уайт-спирит (нефрас, shellite) содержит алканы и до 16% ароматических соединений, поэтому так же, как бензин и керосин, обладает резким запахом, что снижает вероятность его употребления ребенком. Тем не менее имеются описания клинических случаев тяжелых форм отравления с полиорганным поражением у детей раннего возраста [16].

Жидкости для розжига угля пришли на смену неспециализированным продуктам нефтехимии, таким как керосин и солярка, что преследовало цель повышения безопасности и индифферентности к приготавливаемой пище. Оптимальная, с позиции безопасности, жидкость для розжига содержит только предельные алканы без примесей ароматических и ненасыщенных углеводородов, а также без спиртов и иных потенциально токсичных составляющих. Однако отсутствие запаха и вкуса создает дополнительный риск приема жидкости детьми. Дополнительный вклад в опасность вносит доступная ребенку по размеру и устройству выходного отверстия упаковка.

В большинстве случаев производители жидкостей на этикетке в графе «состав» указывают: смесь жидких парафинов. Информация о длине углеродной цепи алканов, изомеризации, о наличии примеси непредельных и циклических соединений отсутствует. Анализ данных, представляемых оптовыми поставщиками продуктов нефтепереработки, позволяет считать, что для производства жидкости могут использоваться следующие смеси n-алканов: C9-C21, C13, C14-C17, C10-C13². Из некоторых источников следует, что в составе качественной

жидкости для розжига присутствуют n-алканы C9-C16, с преобладанием C9-C13, и отсутствуют какие-либо непредельные, циклические и ароматические составляющие [17]. Отсутствие более легкой фракции (ниже C9) значительно снижает токсичность жидкости для нервной системы и в отношении повреждения слизистых, но оставляет высокий риск пневмотоксичности из-за низкой вязкости.

Большой токсичностью обладают неразветвленные (n-углеводороды), циклические соединения, а в особенности углеводороды с кратными связями, а также имеющие группы, включающие хлор, серу, ароматические кольца и кислородсодержащие радикалы. В соответствии с этими правилами керосин, а в особенности бензин и уайт-спирит, имеют большую токсичность в сравнении с жидкостями для розжига [18, 19].

ПУТИ ПОПАДАНИЯ УГЛЕВОДОРОДОВ В ОРГАНИЗМ

Ингаляционный и трансдермальный пути характерны для взрослых и связаны с определенными видами профессиональной деятельности. Ингаляционное отравление, проявляющееся наркотическим опьянением, встречается в определенных кругах подростков [20]. Энтеральные отравления у взрослых могут быть связаны с профессиональной деятельностью, но могут быть также результатом ошибочного приема жидкости. В последнем случае важным фактором риска выступает алкогольное опьянение. Классическая «бензиновая пневмония» описана у шоферов, засасывающих бензин через шланг. Аналогичное поражение легких описано у факиров огненных шоу (файербризинг). В последнем случае обычно используется ламповое масло, по составу близкое к жидкости для розжига [21]. Необычной и редко встречающейся причиной углеводородного поражения легких является аспирация в процессе медицинских манипуляций, например при использовании назальных масляных капель, полоскании ротоглотки, приеме вазелинового масла в качестве слабительного [22–24]. Дополнительными факторами риска в этих ситуациях могут выступать нарушение сознания, бульбарные нарушения и горизонтальное положение пациентов.

ТОКСИКОЛОГИЯ УГЛЕВОДОРОДОВ

Бензин, керосин и уайт-спирит относятся к 4-му классу опасности (малоопасные вещества). Керосин значительно менее опасен в сравнении с бензином, его наркотические и местнораздражающие свойства слабо выражены. Смертельная доза керосина для взрослого человека при приеме внутрь составляет 300–500 мл. Описаны многочисленные случаи использования керосина в качестве «народного» метода лечения как в виде полоскания горла, местного применения (в частности, при педикулезе), так и путем его приема внутрь в небольшом количестве. Однако в связи с таким использованием описаны случаи развития «химической пневмонии».

² Юстас-Ойл. Продажа нефтепродуктов оптом. Каталог. Режим доступа: <https://ustas-oil.ru/node/parafin-s10-s13>; <https://ustas-oil.ru/node/parafin-s14-s17>; <https://ustas-oil.ru/node/parafin-s9-s21>.

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

В литературе встречаются различные термины, обозначающие патологические изменения в легких, вызванные углеводородами: бензиновая пневмония, липоидная пневмония, углеводородный или химический пневмонит, аспирационный пневмонит и т. д. Корректным следует признать термин «углеводородный пневмонит». Вероятно, термин «липоидная пневмония» более подходит для случаев аспирации густых углеводородов (масел).

Исследования на лабораторных животных, проведенные L. Bratton и J. Haddow еще в 1975 г., и последующие работы Mann et al. в 1977 г. и Dice et al. в 1982 г. показали, что лигроин и керосин всасываются из пищеварительного тракта в «пренебрежимо малых количествах, не вызывая пневмонита» [25]. Таким образом, ключевым моментом токсического действия углеводородов, принятых внутрь, является их аспирация. Однако нередко симптомы тяжелого легочного поражения развиваются в течение первого часа даже при отсутствии рвоты и попыток ее вызвать, а кашель начинается непосредственно после употребления жидкости.

С позиции риска проникновения в легкие и пневмотоксичности важнейшими токсикологическими характеристиками алканов являются, прежде всего, их низкая вязкость, а также липотропность, высокая летучесть и низкое поверхностное натяжение. Низкая вязкость определяется способностью проникать через мелкие калибровочные отверстия (шкала SSU по Сейболту) или распространяться по смоченной поверхности. Наименьшая вязкость у самых легких бензиновых фракций, однако фракции C9–C21, входящие в жидкость для розжига, также имеют очень низкую вязкость. Легкие углеводороды быстро распространяются по влажной слизистой даже при отсутствии рвоты и манипуляций. Их попадание в легкие может происходить уже в процессе глотания, через слюну. Углеводороды стремительно распространяются по слизистой трахеи и бронхов, вплоть до альвеол. Химический пневмонит может быть вызван попаданием в трахею даже 0,2 мл жидкости. При наличии в желудке пищи более легкие углеводороды распределяются по поверхности содержимого. Гастроэзофагеальный рефлюкс может увеличивать объем аспирированного. В некоторых случаях у пострадавших развивается длительная отрыжка, что также способствует аспирации. Но наиболее высокую корреляцию с тяжестью поражения легких и летальным исходом имеет факт наличия рвоты, попытки ее вызвать, введение зонда и попытки промыть желудок [7, 26, 27].

ПРИЧИНА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Прием внутрь предельных углеводородов часто сопровождается симптомами поражения центральной нервной системы. В исследовании A.M. Shotar 2005 г. из Иордании, представившем 122 случая отравления детей (80% – до 2 лет), неврологические симптомы были отмечены у каждого третьего пациента [28].

В настоящее время признается ведущая роль легочной гипоксии в качестве причины энцефалопатии при отравлении предельными углеводородами, а не их нейротоксичность (как это может быть при ингаляционном поступлении). К такому выводу пришли еще J. Wolfsdorf в 1976 г. при исследовании действия керосина на приматах, а также H.A. Majeed et al. в 1981 г. в результате клинических наблюдений [29, 30]. Однако, несмотря на всеми отмечаемую корреляцию между гипоксией и неврологическими нарушениями, ряд авторов наблюдали случаи неврологических нарушений у пострадавших при отравлении керосином без поражения легких. Вероятно, легкие нефтяные дистилляты, например бензин, имеющие большую проникающую способность и испаряющиеся при температуре тела, способны вызывать депрессию ЦНС и при приеме внутрь. Возможно, в некоторых случаях имеют значения нейротоксичные примеси – спирты, непредельные и галогенированные углеводороды [8, 28].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина перорального отравления углеводородами складывается из респираторной, неврологической и абдоминальной симптоматики, которая развивается в течение первого часа. Абдоминальная симптоматика при отравлении нефтяными дистиллятами отмечается в большинстве случаев и проявляется рвотой у 45,8–51,1%, болью в животе и позже диареей. При употреблении керосина в умеренных количествах, тем более очищенных предельных углеводородов тяжелее C9, составляющих жидкости для розжига, абдоминальная симптоматика может быть слабо выражена или даже отсутствовать. Эрозивные поражения не характерны для отравления углеводородами, а наличие крови в рвотных массах может ассоциироваться с синдромом Меллори – Вейсса или гипоксической гастропатией.

Как уже было сказано, развитие неврологической симптоматики отражает тяжелое поражение легких и поэтому развивается позже. Описано развитие возбуждения (у 11,1%), головной боли и головокружения, слабости и сонливости (у 36,1%). Редко отравление нефтяными дистиллятами сопровождается развитием судорог, галлюцинаций и комы, что чаще встречается при отравлении бензином, уайт-спиритом, растворителями и политурами. При наличии тяжелых неврологических проявлений у пациента без признаков тяжелой гипоксии следует заподозрить интоксикацию другими ядами, например спиртами или ароматическими соединениями [8, 31].

Респираторная симптоматика при употреблении углеводородов с низкой вязкостью, включающая кашель (у 38–72,2%), тахипноэ (у 50–73,7%) и боль в груди, отражает аспирацию и развитие химического пневмонита. Навязчивый кашель, часто характеризующийся как подкашливание, нередко начинается непосредственно после употребления жидкости. Хрипы в легких при обращении выслушивались у 40,3% пострадавших. Падение сатурации может быть обнаружено уже в первые часы отравления и в последующем прогрессивно нарастать. Лихорадка,

как правило, фебрильная развивается в течение первых суток или несколько позже, наблюдается у 26,4–63,5% пострадавших и в большинстве случаев отражает развитие аспирационного пневмонита. Более поздние сроки появления лихорадки могут указывать на присоединение бактериальной инфекции [7–9, 32]. Частота развития пневмонии отличается в разных наблюдениях. К. Melis et al. выявили пневмонию у 17 из 83 детей, поступивших в детскую больницу Антверпена в 1980–1989 гг. [13].

Типичная клиническая картина химического пневмонита формируется в течение 6–8 ч. Нарастание респираторных нарушений может продолжаться в течение 48 ч с последующим быстрым улучшением [5]. Клиническая и рентгенологическая картина острого углеводородного пневмонита (лихорадка, одышка, боль в груди, очаговая консолидация) может напоминать крупозную пневмонию, но с более быстрым развитием и обратной динамикой. Отхаркивание «ржавой» мокроты может отмечаться уже на вторые сутки.

Прием больших объемов бензина, в меньшей степени лигроина и керосина, а в особенности жидкостей, содержащих непредельные, ароматические и галогенированные углеводороды, может приводить к поражению различных систем и органов. Имеются сообщения о развитии гепатита, миокардита, острого панкреатита [33, 34]. Может отмечаться гиперемией лица и слизистых.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы (обычно $12-15 \times 10^9/\text{л}$) характерен для большинства пациентов так же, как и ускорение СОЭ. М. Lifshitz et al. в 2003 г. отметили гематологические сдвиги у пациентов как в случае развития пневмонии, так и без нее. Учитывая важность своевременного распознавания бактериальной пневмонии, лейкоцитоз не может быть использован как ее однозначный критерий. Имеют значение сроки появления реакции лейкоцитов, необходимо определение и других маркеров бактериальной инфекции (СРБ, прокальцитонин) [8, 32].

РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Первые изменения на рентгенограмме в виде очагов «матового стекла» могут быть отмечены при тяжелом отравлении уже через 2–3 ч, а через 6–8 ч они выявляются у 90% пациентов. Консолидация может быть выявлена на 2-е сут. Выраженность изменений на ранних снимках не коррелирует с последующей тяжестью поражения. Но если признаки пневмонита у симптоматического пациента не появились в течение 24 ч, его вообще не будет [33]. Частота рентгенологических находок у пациентов с респираторными симптомами в различных исследованиях составляет от 19,4 до 38,2% [27]. Наиболее распространенным рентгенологическим паттерном является двусторонняя инфильтрация в области корней легких, реже описываются базальные изменения. Динамика рентгенологической картины отстает от клинической, ее

нормализация наблюдается в большинстве случаев до 14 дней [35].

Одним из редких, но характерных осложнений углеводородного пневмонита является пневматоцеле – кисты, представляющие собой, как правило, множественные полиморфные полости в легочной паренхиме, формирующиеся на месте консолидации на 6–10-й день отравления. В ряде наблюдений сообщается о более позднем образовании пневмоцеле, а также о наличии уровней жидкости и сочетании с пневмотораксом и плевральным выпотом. D.K. Stones et al. в 1987 г. сообщают о 6 пациентах в возрасте от 18 мес. до 4 лет с выявленными на 6-й день пневматоцеле, у которых отсутствовали клинические признаки дыхательной недостаточности. Несмотря на большой объем поражения, в большинстве случаев за срок от 3–4 нед. до 6 мес. происходит полное восстановление легочной ткани. В исследовании A. Tal et al. через 10 лет после перенесенного углеводородного пневмонита с помощью РКТ только у 4 пациентов из 14 определялись минимальные изменения [32, 36–38]. Отдельные исследования показывают более высокую частоту формирования кист. Так, V.J. Harris et al. из 338 детей с отравлением углеводородами диагностировали пневмонию у 134 и пневматоцеле – у 14 детей [29, 39].

ТЕРАПИЯ

Отсутствуют общепринятые рекомендации по лечению пациентов с отравлением углеводородами. В Российской Федерации действуют клинические рекомендации МЗ РФ «Токсическое действие галогенпроизводных алифатических и ароматических углеводородов (Т53)» (возрастная группа: взрослые, дети) 2020 г., подготовленные Общероссийской общественной организацией «Ассоциация клинических токсикологов», а также клинические рекомендации по скорой медицинской помощи под редакцией Багненко С.Ф., 2022 г. [40, 41].

Бессимптомные пациенты должны наблюдаться не менее 6 ч с момента отравления. При появлении за этот период каких-либо симптомов целесообразно проведение рентгенографии органов грудной клетки. При развитии дыхательной недостаточности основным направлением лечения будет респираторная поддержка. Дети с тяжелым респираторным дистрессом и гипоксемией, с тяжелым поражением центральной нервной системы нуждаются в ранней интубации и проведении ИВЛ. Частота тяжелых респираторных нарушений значительно различается в разных исследованиях. Так, в наблюдении из Египта ИВЛ потребовалась 4 детям из 72, имевшим поражение легких [1, 27]. Подробный алгоритм респираторной поддержки представлен в клинических рекомендациях Ассоциации клинических токсикологов 2020 г. [40]. Необходимо отслеживать сатурацию крови и сознание пациента, в случае появления его угнетения ожидаемо выявление гипоксии, при отсутствии которой следует переоценить генез отравления (спирты, ароматические и непредельные углеводороды, лекарства).

Инфузионная терапия при отравлении углеводородами не является средством детоксикации и проводится пациентам в тяжелом состоянии с целью покрытия физиологической потребности и текущих патологических потерь. Во избежание прогрессирования легочной гипертензии и отека легких инфузионная терапия должна проводиться еще более осторожно, чем она проводится при тяжелой пневмонии. В первые сутки при расчете объема следует исходить из 50–75% физиологической потребности. Снижение оксигенации на фоне инфузионной терапии в первую очередь следует расценивать с позиций риска отека.

Несмотря на частое включение в терапию глюкокортикостероидов и антибиотиков, отсутствуют сколь-нибудь убедительные подтверждения их эффективности [1, 32, 42, 43]. В ряде источников упоминается возможность присоединения бактериальной инфекции при деструктивных изменениях в более поздние сроки. Необходимо учитывать риск нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной инфекции легких. М. Lifshitz et al. в своем исследовании нашли необходимость назначения антибиотиков только 6 детям из 12, помещенным в ОРИТ (из 125 детей в возрасте до 3 лет) [8]. С. Kopca et al. в 2016 г. сообщают об успешном использовании комбинации внутривенного и ингаляционного введения стероидов у 6 пациентов со средним возрастом 2 года [44].

Не менее проблематичны рекомендации по эвакуации углеводородов из пищеварительного тракта. Эффективность любых сорбентов и слабительных не доказана, более того, попытка их приема или введения потенциально может спровоцировать рвоту. Попытки дать отравившемуся питье, в частности молоко, сорбенты, маслянистые жидкости, также может только усугубить ситуацию. В клинических рекомендациях по скорой медицинской помощи под редакцией Багненко С.Ф. в главе «Отравления углеводородами» написано: «Зондовое промывание желудка... + масляное слабительное». В клинических рекомендациях Ассоциации клинических токсикологов указано, что «промывание желудка обычно пользы не приносит, а в случае отравления токсичными для легких углеводородами может даже оказаться вредным» [40, 41].

Следует размещать пациента с приподнятым головным концом и избегать абдоминальной компрессии. При угнетении сознания, при бульбарных нарушениях установка назогастрального зонда необходима. При гиперсаливации следует ввести атропин. Однозначно нельзя вызывать рвоту. Нельзя проводить промывание, если уже была самостоятельная рвота. Не имеет смысла вводить зонд и делать промывание бессимптомным пациентам, если только речь не идет о подозрении на более опасные жидкости. Может потребоваться введение зонда пациентам, принявшим большие объемы дистиллятов с низкой вязкостью. Прием жидких углеводородов внутрь – не повод проведения ЭГДС, если на то нет иных веских оснований. Если известно о наличии в составе жидкости непредельных, галогенированных и ароматических

углеводородов или иных токсических веществ, удаление содержимого желудка и введение сорбентов и слабительных препаратов оправданно [45].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ И ИСХОДА

Во многих случаях родители не могут уверенно ответить на вопрос: «Какое количество жидкости проглотил ребенок?» В большинстве случаев принятый объем не велик, и тяжесть определяется не дозой, а степенью аспирации. Преобладают малосимптомные и легкие случаи отравления (13,9 и 61,1%). На среднетяжелые и тяжелые формы приходится 16,7 и 8,3% случаев. По данным М. Marandian et al. и Е.А. Makrygianni et al., тяжелое течение отравления было отмечено в 5% случаев [5, 32]. Даже при развитии респираторной симптоматики интенсивная терапия, как правило, не требуется, и выздоровление наступает в течение 1–2 нед. [27]. Даже при большом объеме поражения легочной ткани, как правило, наблюдается относительно быстрая и полная редукция всех симптомов, включая полное восстановление легочной паренхимы [46, 47].

В редких случаях описано ухудшение состояния пациентов через две и более недель после отравления. Причинами такой неблагоприятной динамики могут быть развитие тяжелой бактериальной пневмонии. Риск таких осложнений максимален у детей раннего возраста. Очевидно, что сама по себе интенсивная терапия, инвазивная респираторная поддержка, инфузионная и медикаментозная нагрузка представляют собой существенные факторы риска.

Неблагоприятные исходы при отравлении жидкими углеводородами являются редкостью и, как правило, связаны с употреблением составов, содержащих непредельные, ароматические или галогенированные углеводороды. Смертность при отравлениях углеводородами, по данным различных авторов, составляет от 0,3 до 4,3% [4, 33]. В исследовании М. Marandian et al. 1981 г., представившем 3462 случая отравления, летальность составила только 0,49% [5]. В двух израильских исследованиях в 2003 и 2021 гг. сообщается об отсутствии летальных исходов среди 274 пострадавших, хотя тяжелое состояние было у 6,5%; во втором исследовании из 172 пострадавших отмечен только 1 летальный исход [8, 9]. В американском исследовании D.D. Gummin et al. в 2018 г. сообщается о тяжелом течении отравления углеводородами у 123 пациентов. Из них летальный исход отмечен у 16, что составило 5% от всех случаев смерти, связанных с отравлениями у детей младше 6 лет [3].

ВЫВОДЫ

- Необходимы административные и информационные меры для профилактики отравлений детей углеводородами, которые должны включать требования безопасной упаковки и предупреждения родителей.
- Все дети с отравлением углеводородами и подозрением на их употребление должны госпитализировать-

ся и находиться под медицинским наблюдением не менее 6 ч. Как прогностические факторы риска следует рассматривать наличие раннего кашля, рвоты, попытки неквалифицированного промывания желудка, а также мозговую симптоматику.

■ Рентгенографию целесообразно проводить через 6 ч. При наличии прогрессирующей неврологической и респираторных нарушений необходимы повторные исследования. Пневмоторакс может выявляться у пациентов с ранее выявленной консолидацией даже при отсутствии выраженной дыхательной недостаточности на 2-й нед. и позже.

■ В терапии пациентов основополагающее значение имеет респираторная поддержка, соответствующая тяжести нарушений.

■ Инфузионная терапия не имеет детоксицирующей цели и должна проводиться с учетом высокого риска отека легких.

■ Ранняя рутинная антибактериальная терапия не обоснована.

■ Целесообразность применения системных и топических глюкокортикостероидов требует дальнейшего изучения.

■ Отравление детей углеводородами, даже при тяжелом течении, следует рассматривать как потенциально курьезную патологию.



Поступила / Received 08.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.05.2023

Принята в печать / Accepted 24.05.2023

Список литературы / References

- Kumar S., Kavitha T.K., Angurana S.K. Kerosene. Camphor, and Naphthalene Poisoning in Children. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(4):S278–S281. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23316>.
- Siddiqui E.U., Razzak J., Naz F., Khan S.J. Factors associated with hydrocarbon ingestion in children. *J Pak Med Assoc.* 2008;58(11):608–612. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19024131>.
- Gummin D.D., Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., Osterthaler K.M., Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;54(10):1–203. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1533727>.
- Dayasiri M.B.K.C., Jayamanne S.F., Jayasinghe C.Y. Kerosene Oil Poisoning among Children in Rural Sri Lanka. *Int J Pediatr.* 2017;2017:8798610. <https://doi.org/10.1155/2017/8798610>.
- Marandian M., Youseffian H., Saboury M., Haghiat H., Lassani M., Zaeri N. Intoxication accidentelle par ingestion de petrole chez infant: Etude clinique, radiologique, biologique et anatomopathologique. A propos de 3462 cas. *Ann Pediatr (Paris).* 1981;28(8):601–609. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7305239>.
- Marquez Borroto P.M., Rivero Diaz A., Perez Rodrigues T. Intoxication par ingestion de kérosène. A propos de 123 casos. *Rev Cubana Pediatr.* 1987;59(2):265–273.
- Madboly A.G., Elgendy F.S. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Management of Acute Hydrocarbons Poisoning at Benha Poisoning Control Unit: A One-Year Prospective Clinical Study. *Ain Shams J Foren Med Clin Toxicol.* 2014;23:30–42.
- Lifshitz M., Sofer S., Gorodischer R. Hydrocarbon poisoning in children: a 5-year retrospective study. *Wilderness Environ Med.* 2003;14(2):78–82. [https://doi.org/10.1580/1080-6032\(2003\)014\[0078:HPICAY\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(2003)014[0078:HPICAY]2.0.CO;2).
- Tenenbaum A., Rephaeli R., Cohen-Cymbarknoh M., Aberbuch D., Rekhtman D. Hydrocarbon Intoxication in Children: Clinical and Socio-demographic Characteristics. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(10):502–506. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002111>.
- Parekh U., Gupta S. Kerosene-a toddler's sin: A five years study at tertiary care hospital in western India. *J Forensic Leg Med.* 2017;47:24–28. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.02.004>.
- Akeson J., Karlson-Stiber C., Fredriksson B., Wattsgård C., Lundholm B. Ingestion of aliphatic hydrocarbons can cause life-threatening lung damage in infants. *Lakartidningen.* 1990;87(51–52):4420–4423. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2273922>.
- Gerbaka B., Hakme C., Akatchierian C. Hydrocarbon poisoning in children. *J Med Liban.* 1994;42(2):63–68. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7616556>.
- Melis K., Verbeke S., Bochner A. Chemical pneumonia in children. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990;134(16):811–814. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2336121>.
- Карпушкина Е.С., Жданова О.А., Батищева Г.А., Любавская С.С., Петухова Ю.А. Структура экзогенных отравлений у детей с учетом возрастных особенностей. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2019;(3):4–9. Режим доступа: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2070-9277/article/view/6734>.
- Karpushkina E.S., Zhdanova O.A., Batischeva G.A., Lyubavskaya S.S., Petukhova Yu.A. Structure of exogenous poisoning in children taking into account their age (literature review). *Applied Information Aspects of Medicine.* 2019;(3):4–9. (In Russ.) Available at: <https://new.vestnik-surgery.com/index-surgery.com/index.php/2070-9277/article/view/6734>.
- Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Барсукова И.М., Насибуллина А.Р., Каллойда Д.Ю. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2019;(4):373–378. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-373-378>.
- Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Barsukova I.M., Nasibullina A.R., Kalloyda D.Y. The Analysis of Toxicological Situation According to Three Specialized Centers of Russian Federation. *Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2019;(4):373–378. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-373-378>.
- Бочаров Р.В., Варламов К.Г., Семченко Е.А., Гайфуллин Р.Р., Мункин В.А., Щеголев В.Е. Клинический случай токсического действия Уайт-спирита у ребенка 2 лет. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2019;(1):115–121. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-1-115-121>.
- Bocharov R.V., Varlamov K.G., Semchenko E.A., Gayfullin R.R., Mun'kin A.V., Shchegolev V.E. Clinical case of white spirit toxic action in a 2-year-old child. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2019;(1):115–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-1-115-121>.
- Удилов Т.В., Кузнецов К.Л., Туршатов Е.В. Влияние степени выгорания жидкостей для розжига на результаты газовой хроматографии. *Вестник Восточно-Сибирского института МВД России.* 2013;(1):81–91. Режим доступа: <https://vestnikesiirk.ru/ru/storage/viewWindow/111752>.
- Udilov T., Kuznetsov K., Turshatova E. Influence of extent of burning out of liquids for ignition on results of the gas chromatography. *Vestnik of the East Siberian Institute of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation.* 2013;(1):81–91. (In Russ.) Available at: <https://vestnikesiirk.ru/ru/storage/viewWindow/111752>.
- Родионова О.М., Аникина Е.В., Лавер Б.И., Семенов Д.А. *Медико-биологические основы безопасности. Охрана труда.* М.: Юрайт; 2023. 583 с. (In Russ.)
- Rodionova O.M., Anikina E.V., Laver B.I., Semenov D.A. *Medical and biological bases of safety. Labor protection.* Moscow: Yurayt; 2023. 583 p. (In Russ.)
- Радилов А.С., Солнцева С.А., Шкаева И.Е., Земляной А.В., Дулов С.А. Сравнительная характеристика токсичности и опасности смесей предельных углеводородов C1–C5 и C6–C10. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2018;(2):217–222. Режим доступа: <https://j-mes.ru/arkhiv-zhurnalov/2-2018-ijun>.
- Radilov A.S., Solntseva S.A., Shkaeva I.E., Zemlyanoi A.V., Dulov S.A. Comparative characteristic of toxicity and risk of mixtures of limited hydrocarbons C1–C5 and C6–C10. *Extreme Medicine.* 2018;(2):217–222. (In Russ.) Available at: <https://j-mes.ru/arkhiv-zhurnalov/2-2018-ijun>.
- Tormoehlen L.M., Tekulve K.J., Nañagas K.A. Hydrocarbon toxicity: A review. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(5):479–489. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.923904>.
- Aboudara M., Yun J. A case of Fire-eater's Pneumonia in an Active-Duty Soldier. *MedGenMed.* 2006;8(2):67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926806>.
- Shimizu T., Nakagawa Y., Gon Y. The diagnosis of exogenous lipid pneumonia caused by the silent aspiration of vegetable oil using a lipidomic analysis. *Intern Med.* 2020;59(3):409–414. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3676-19>.

23. Lu M., Yan W., Zhu X., Zhu H. Exogenous lipid pneumonia induced by long-term usage of compound menthol nasal drops: a case report. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(2):359–361. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996383>.
24. Ciravegna B., Sacco O., Moroni C. Mineral oil lipid pneumonia in a child with anoxic encephalopathy: treatment by whole lung lavage. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(3):233–237. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199703\)23:3<233::AID-PPUL11>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199703)23:3<233::AID-PPUL11>3.0.CO;2-8).
25. Bratton L., Haddow J.E. Ingestion of charcoal lighter fluid. *J Pediatr*. 1975;87(4):633–636. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(75\)80843-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(75)80843-2)
26. Jouet J.B., Ferrand O., Grimbert D., Lavaud F., Dubois de Montreynaud J.M., Fandre M. Accidental poisoning by volatile hydrocarbons in children (apropos of 57 cases). *Toxicol Eur Res*. 1983;5(5):211–216. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6675206>.
27. Haas C., Lebas F.X., Le Jeune C., Lowenstein W., Durand H., Hugues F.C. Pneumopathies caused by inhalation of hydrocarbons: apropos of 3 cases. *Enn Med Intern (Paris)*. 2000;151(6):438–447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104922>.
28. Shotar A.M. Kerosene poisoning in childhood: a 6-year prospective study at the Princess Rahmat Teaching Hospital. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(6):835–838. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380681>.
29. Majeed H.A., Bassyouni H., Kalaawy M., Farwana S. Kerosene poisoning in children: a clinico-radiological study of 205 cases. *Ann Trop Paediatr*. 1981;1(2):123–130. <https://doi.org/10.1080/02724936.1981.11748074>.
30. Wolfsdorf J. Experimental kerosene pneumonitis in primates: relevance to the therapeutic management of childhood poisoning. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1976;3(6):539–544. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1976.tb00635.x>.
31. Venkatesh C., Sriram P., Adhisivam B., Mahadevan S. Clinical profile of children with kerosene aspiration. *Trop Doct*. 2011;41(3):179–180. <https://doi.org/10.1258/td.2011.110093>.
32. Makrygianni E.A., Palamidou F., Kaditis A.G. Respiratory complications following hydrocarbon aspiration in children. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(6):560–569. <https://doi.org/10.1002/ppul.23392>.
33. Gupta P., Singh R.P., Murali M.V., Bhargava S.K., Sharma P. Kerosene oil poisoning – a childhood menace. *Indian Pediatr*. 1992;29(8):979–984. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1459719>.
34. Sanju S., Tullu M.S., Mondkar S., Agrawal M. Kerosene Poisoning Complicated by Acute Pancreatitis. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;9(4):284–286. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705183>.
35. Annobil S.H. Chest radiographic patterns following kerosene poisoning in Ghanaian children. *Clin Radiol*. 1983;34(6):643–646. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(83\)80413-9](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(83)80413-9).
36. Tal A., Aviram M., Bar-Ziv J., Scharf S.M. Residual small airways lesions after kerosene pneumonitis in early childhood. *Eur J Pediatr*. 1984;142(2):117–120. <https://doi.org/10.1007/BF00445590>.
37. Thalhammer G.H., Eber E., Zach M.S. Pneumonitis and pneumatoceles following accidental hydrocarbon aspiration in children. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(4):150–153. <https://doi.org/10.1007/s00508-004-0304-9>.
38. Stones D.K., van Niekerk C.H., Cilliers C. Pneumatoceles as a complication of paraffin pneumonia. *S Afr Med J*. 1987;72(8):535–537. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3672270>.
39. Harris V.J., Brown R. Pneumatoceles as a complication of chemical pneumonia after hydrocarbon ingestion. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1975;125(3):531–537. <https://doi.org/10.2214/ajr.125.3.531>.
40. Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Макаровская Н.П., Шикалова И.А., Нарзикулов Р.А., Кузнецов О.А. Токсическое действие галогенпроизводных алифатических и ароматических углеводородов (Т53): клинические рекомендации. М.; 2020. 57 с. Режим доступа: https://www.toxicology.ru/docs/rek/11_26112020.pdf.
41. Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Макаровская Н.П., Шикалова И.А., Нарзикулов Р.А., Кузнецов О.А. Токсическое действие галогенпроизводных алифатических и ароматических углеводородов (Т53): клинические рекомендации. Москва; 2020. 57 с. (In Russ.) Available at: https://www.toxicology.ru/docs/rek/11_26112020.pdf.
42. Багненко С.Ф. Скорая медицинская помощь: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 896 с.
43. Bagnenko S.F. *Emergency medical care: clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 896 p. (In Russ.)
44. Das S., Behera S.K., Xavier A.S., Selvarajan S. Prophylactic Use of Steroids and Antibiotics in Acute Hydrocarbon Poisoning in Children. *J Pharm Pract*. 2015;53(8):789–796. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059943>.
45. Das S., Behera S.K., Xavier A.S., Selvarajan S. Prophylactic Use of Steroids and Antibiotics in Acute Hydrocarbon Poisoning in Children. *J Pharm Pract*. 2020;33(1):90–95. <https://doi.org/10.1177/0897190018771520>.
46. Konca C., Tekin M., Turgut M. The Combined Use of Inhaled and Intravenous Steroids for Children With Chemical Pneumonitis After Ingestion of Paint Thinner. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(7):e24300. <https://doi.org/10.5812/ircmj.24300>.
47. Fagbule D.O., Joiner K.T. Kerosene poisoning in childhood: a 6-year prospective study at the University of Ilorin Teaching Hospital. *West Afr J Med*. 1992;11(2):116–121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1390371>.
48. Вологжанина Е.В., Пискарева Н.И., Фадеев А.А., Бодренков С.М., Горлина А.Ю., Доровских Г.Н. и др. Липоидная пневмония у детей в случае острого отравления жидкостью для розжига. *Вестник национального детского медицинского центра*. 2022;(2):103–106. Режим доступа: <https://hnhcm.uz/index.php/jour/article/view/21>.
49. Vologzhanina E.V., Piskareva N.I., Fadeev A.A., Bodrenkov S.M., Gorlina A.Yu., Dorovskikh G.N. et al. Lipoid pneumonia in children in a case of acute poisoning with ignite liquid. *Herald of the National Children's Medical Center*. 2022;(2):103–106. (In Russ.) Available at: <https://hnhcm.uz/index.php/jour/article/view/21>.
50. Галышева О.В., Каримова И.П., Синицына Е.В., Шилова Т.В., Сокол Е.В., Куликовская О.В. и др. Случай бензиновой (углеводородной) пневмонии у ребенка 2 лет. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2020;(2):86–93. Режим доступа: https://vestnik74.ru/vestnik/v2020_2.pdf.
51. Galysheva O.V., Karimova I.P., Sinitsina E.V., Shilova T.V., Sokol E.V., Kulikovskaya O.V. et al. A case of petrol (hydrocarbon) pneumonia in a 2-year-old child. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2020;(2):86–93. (In Russ.) Available at: https://vestnik74.ru/vestnik/v2020_2.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Дмитриев, Р.А. Гудков
 Концепция и дизайн исследования – А.В. Дмитриев, А.Л. Заплатников
 Написание текста – Р.А. Гудков, Н.В. Федина, В.И. Петрова
 Сбор и обработка материала – Р.А. Гудков, Т.А. Терехина
 Обзор литературы – Р.А. Гудков, Н.В. Федина, Т.А. Терехина
 Перевод на английский язык – В.И. Петрова
 Анализ материала – А.В. Дмитриев, А.Л. Заплатников
 Редактирование – Р.А. Гудков, Н.В. Федина
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Дмитриев, А.Л. Заплатников

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey V. Dmitriev, Roman A. Gudkov
 Study concept and design – Andrey V. Dmitriev, Andrey L. Zaplatnikov
 Text development – Roman A. Gudkov, Natalia V. Fedina, Valeria I. Petrova
 Collection and processing of material – Roman A. Gudkov, Tatiana A. Terekhina
 Literature review – Roman A. Gudkov, Natalia V. Fedina, Tatiana A. Terekhina
 Translation into English – Valeria I. Petrova
 Material analysis – Andrey V. Dmitriev, Andrey L. Zaplatnikov
 Editing – Roman A. Gudkov, Natalia V. Fedina
 Approval of the final version of the article – Andrey V. Dmitriev, Andrey L. Zaplatnikov

Информация об авторах:

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; <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>; aakavd@yandex.ru

Гудков Роман Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>; comancher@mail.ru

Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-6307-7249>; k2ataka@mail.ru

Терехина Татьяна Анатольевна, 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; <https://orcid.org/0000-0003-2667-0494>; t080280f@mail.ru

Петрова Валерия Игоревна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-5205-0956>; gtpf17@gmail.com

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Information about the authors:

Andrey V. Dmitriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolnaya St., Ryazan, 390026, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>; aakavd@yandex.ru

Roman A. Gudkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolnaya St., Ryazan, 390026, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>; comancher@mail.ru

Natalia V. Fedina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolnaya St., Ryazan, 390026, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6307-7249>; k2ataka@mail.ru

Tatiana A. Terekhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolnaya St., Ryazan, 390026, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2667-0494>; t080280f@mail.ru

Valeria I. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolnaya St., Ryazan, 390026, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5205-0956>; 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. Gavrushova, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и уровнем интерферона- γ у детей с хроническими заболеваниями легких

С.В. Долбня^{1,2✉}, svet-lana.dolbnya@yandex.ru, А.А. Дятлова³, Л.Я. Климов¹, Е.И. Кондратьева^{4,5}, И.Н. Захарова³, Е.А. Енина^{1,2}

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

² Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

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

⁴ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁵ Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

Резюме

Введение. Роль и механизм влияния витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей изучены не до конца. В частности, недостаточно исследований о влиянии обеспеченности витамином D на продукцию интерферона- γ (IFN- γ) у детей с муковисцидозом и бронхиальной астмой.

Цель. Проанализировать динамику показателей IFN- γ у детей с муковисцидозом и бронхиальной астмой в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки крови до дотации препаратами холекальциферола и на ее фоне.

Материалы и методы. Обследованы 114 детей (от 3 мес. до 18 лет), из них с бронхиальной астмой – 51 (44,7%), с муковисцидозом – 34 (29,8%), контрольная группа – 29 (25,5%) детей. При наличии гиповитаминоза D назначался трехмесячный курс холекальциферола, дозы в соответствии с рекомендациями национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» и национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Всем детям двукратно определяли показатели 25(OH)D и IFN- γ .

Результаты. Медианы 25(OH)D у пациентов с муковисцидозом и бронхиальной астмой не достигали уровня здоровых детей ни до, ни после дотации препаратами холекальциферола в рекомендованных консенсусами дозах. Прием витамина D приводил к снижению IFN- γ у здоровых детей с 3,07 [2,29; 4,81] пг/мл до 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл ($p < 0,05$), у пациентов детского возраста с муковисцидозом и бронхиальной астмой данных изменений в общей популяции выявлено не было, однако после дотации холекальциферола уровень IFN- γ был значимо выше у пациентов с муковисцидозом и бронхиальной астмой – 2,86 [2,13; 3,86] пг/мл и 3,11 [0,89; 5,0] пг/мл соответственно, чем у здоровых детей – 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл ($p < 0,05$). У девочек с муковисцидозом и у здоровых девочек отмечено статистически значимое снижение IFN- γ после дотации холекальциферола, в группах мальчиков значимых изменений уровней IFN- γ не получено.

Заключение. Модуляция уровня IFN- γ , по-видимому, является одним из механизмов иммуотропного воздействия витамина D на течение хронического воспаления инфекционной (муковисцидоз) и аллергической (бронхиальная астма) этиологии у детей.

Ключевые слова: муковисцидоз, бронхиальная астма, витамин D, кальцидиол, цитокины, врожденный иммунитет, дети

Для цитирования: Долбня С.В., Дятлова А.А., Климов Л.Я., Кондратьева Е.И., Захарова И.Н., Енина Е.А. Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и уровнем интерферона- γ у детей с хроническими заболеваниями легких. *Медицинский совет.* 2023;17(12):231–239. <https://doi.org/10.21518/ms2023-221>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship between vitamin D sufficiency and interferon- γ levels in children with chronic lung diseases

Svetlana V. Dolbnya^{1,2✉}, svet-lana.dolbnya@yandex.ru, Anna A. Dyatlova³, Leonid Ya. Klimov¹, Elena I. Kondratyeva^{4,5}, Irina N. Zakharova³, Elena A. Enina^{1,2}

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

² Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

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

⁴ Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

⁵ Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

Abstract

Introduction. The role and mechanism of the effect of vitamin D on the course of chronic lung diseases in children are not yet fully understood. In particular, there are not enough studies on the effect of vitamin D status on the production of interferon- γ (IFN- γ) in children with cystic fibrosis and bronchial asthma.

Aim. To analyse the changes in IFN- γ levels in children with cystic fibrosis and bronchial asthma according to the serum 25(OH)D level before and during cholecalciferol supplementation.

Materials and methods. A total of 114 children (aged from 3 months to 18 years old) were examined, including 51 (44.7%) children with bronchial asthma, 34 (29.8%) children with cystic fibrosis, and 29 (25.5%) children of the control group. If hypovitaminosis D was diagnosed, the children received a three-month cholecalciferol course at doses in accordance with the recommendations of the national consensus – Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy and the national program – Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Current Approaches to Management. The 25(OH)D and IFN- γ levels were twice determined in all children.

Results. Median 25(OH)D levels in patients with cystic fibrosis and bronchial asthma did not reach the level of healthy children either before or after supplementation with cholecalciferol drugs at the recommended doses. Vitamin D intake resulted in a decrease in IFN- γ levels in healthy children from 3.07 [2.29; 4.81] pg/ml to 2.18 [1.74; 3.45] pg/ml ($p < 0.05$), whereas such changes were not detected in the paediatric patients with cystic fibrosis and bronchial asthma in the general population. However, after supplementation with cholecalciferol, the IFN- γ level was significantly higher in patients with cystic fibrosis and bronchial asthma – 2.86 [2.13; 3.86] pg/ml and 3.11 [0.89; 5.0] pg/ml, respectively, than in healthy children – 2.18 [1.74; 3.45] pg/ml ($p < 0.05$). A statistically significant decrease in IFN- γ level was observed in girls with cystic fibrosis and in healthy girls after supplementation with cholecalciferol, whereas no significant changes in IFN- γ levels were detected in the groups of boys.

Conclusion. Modulation of IFN- γ levels appears to be one of the mechanisms of immunotropic effect of vitamin D on the course of chronic inflammation of infectious (cystic fibrosis) and allergic (bronchial asthma) etiology in children.

Keywords: cystic fibrosis, bronchial asthma, vitamin D, calcidiol, cytokines, innate immunity, children

For citation: Dolbnya S.V., Dyatlova A.A., Klimov L.Ya., Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Enina E.A. Relationship between vitamin D sufficiency and interferon- γ levels in children with chronic lung diseases. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(12):231–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-221>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов дыхания являются наиболее распространенной группой болезней среди детского населения и занимают первое место в структуре общей заболеваемости. В свою очередь, в структуре болезней органов дыхания у детей важное место занимают хронические воспалительные заболевания легких [1].

Муковисцидоз (МВ) – наиболее часто встречающееся среди европеоидов моногенное генетическое заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (трансмембранного регулятора проводимости МВ) [2]. Ключевым признаком, в значительной степени определяющим прогноз выживаемости, у больных МВ является хроническая инфекция нижних дыхательных путей. Тяжесть инфекционного процесса в легких зависит от многих факторов: характеристики патогенной микрофлоры, морфологических изменений, сформированных в бронхолегочной системе вследствие хронического воспаления, сывороточной концентрацией витамина D [3]. Однако у больных МВ доказано наличие признаков асептического воспаления, что выражалось в достоверном повышении уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (IL) 1 β , IL-6, IL-8) в их легких еще до рождения, т. е. до развития инфекции [4].

Особенности географического расположения России обуславливают широкое распространение дефицита витамина D у населения, однако у пациентов с МВ высокая частота гиповитаминоза D также определяется дополнительными факторами риска [5, 6]. В первую очередь вторичный дефицит жирорастворимых витаминов, в том

числе витамина D, при МВ является характерным проявлением мальабсорбции. Кроме того, пациенты с МВ демонстрируют нарушение гидроксилирования холекальциферола (ХКФ) в печени в связи с ранним развитием патологии гепатобилиарного тракта.

У больных МВ снижение эндогенного синтеза витамина D обусловлено такими факторами, как ограничение воздействия солнечного света из-за повышенной фоточувствительности вследствие использования некоторых антибиотиков, истонченный подкожный жировой слой, не способный депонировать должные объемы ХКФ. Снижение депонирования как продуцируемого, так и потребляемого витамина D у пациентов с МВ также связано с уменьшением уровня витамин D-связывающего белка [7]. Современные исследования показывают, что до 90% пациентов с МВ имеют недостаточный уровень 25(OH)D сыворотки крови [8].

Бронхиальная астма (БА) имеет наиболее серьезный прогноз для жизни среди всех известных аллергических заболеваний. По меньшей мере 348 млн пациентов во всем мире страдают БА, что составляет от 1 до 18% населения разных стран [1].

В соответствии с обновленным консенсусом GINA (Global Initiative for Asthma, 2021), БА является гетерогенным хроническим воспалительным респираторным заболеванием, характеризующимся различными симптомами в виде хрипов, одышки, стеснения в груди и (или) кашля, а также переменного ограничения потока выдыхаемого воздуха, причем как сочетание симптомов, так и ограничение воздушного потока изменяется со временем и по интенсивности. В России распространенность БА

среди детей и подростков составляет около 10% [9]. Высокая распространенность в популяции и социально-экономическое бремя заболевания способствуют активному изучению как экзогенных, так и генетических факторов, влияющих на течение БА [10].

Недостаточная обеспеченность витамином D ассоциирована со снижением функции легких, увеличением частоты обострений БА и использованием лекарственных препаратов. Активные метаболиты витамина D при соединении с геном рецептора витамина D (*VDR*) регулируют транскрипцию генов, принимающих участие в воспалении и иммуномодуляции на уровне респираторного эпителия и гладкой мускулатуры дыхательных путей пациентов с БА. Взаимосвязь низкого уровня 25(OH)D и респираторных симптомов (свистящее дыхание, одышка), а также атопического марша показана в значительном количестве исследований [11–15].

Результаты метаанализа демонстрируют, что поддержание уровня 25(OH)D не менее 30 нг/мл на протяжении всего периода беременности ассоциировано с уменьшением риска возникновения симптомов БА у детей младшего возраста на 25%, в связи с чем GINA рекомендует проводить первичную профилактику астмы у детей путем выявления и коррекции гиповитаминоза D у беременных, а также у планирующих беременность женщин с астмой [10].

По данным исследований, проведенных в разных странах, частота недостаточности витамина D у детей с БА достигает 92,5%, в соответствии с данными отечественных авторов распространенность дефицита витамина D среди пациентов с БА составляет 82,9% в общей популяции, 74% – в детской [10, 16]. Низкая обеспеченность витамином D у пациентов усугубляется в весеннее время года, а минимальные значения 25(OH)D регистрируются в зимне-весенний период. Показано, что возраст детей, страдающих БА, отрицательно коррелирует с уровнем сывороточного 25(OH)D независимо от региона проживания и продолжительности солнечного сияния [17, 18].

Адекватные уровни витамина D могут обеспечивать защиту от таких патологических процессов при хронических воспалительных заболеваниях легких, как aberrantные иммунные реакции, измененный состав микробиома бронхолегочной системы, нарушение барьерной функции эпителия за счет поддержания целостности слизистого барьера у пациентов с МВ и БА [18, 19].

Ведущая роль витамина D у детей с МВ и БА связана с его иммуномодулирующими эффектами. Мишенью для витамина D являются фактор транскрипции *forkhead box P3* (*FoxP3*), главный регулятор регуляторных Т-клеток (*Tregs*) и выработки интерферона- γ (*IFN-\gamma*). Цитокины по праву считаются одними из ключевых медиаторов воспаления. В течение последних лет уточняется информация о сигнальных путях и точечных эффектах цитокинов, включая их роль в патогенезе БА и МВ. Воздействие витамина D на активность воспалительного процесса в респираторном тракте осуществляется в том числе за счет модулирования нарушенного при БА и МВ баланса в продукции про- и противовоспалительных цитокинов [20].

IFN-\gamma – провоспалительный цитокин, связанный с клеточным иммунным ответом и Т-хелперами 1-го типа (*Th1*). Продукция *IFN-\gamma* запускается натуральными киллерами преимущественно при взаимодействии с микроорганизмами и вирусами, имеющими внутриклеточное расположение. Наряду с провоспалительными, *IFN-\gamma* обладает и рядом противовоспалительных эффектов, имеющих значение при МВ и БА: подавление миграции нейтрофилов, активация Т-регуляторных клеток, подавление дифференциации *Th2*- и *Th17*-клеток, активация апоптоза клеток эффекторов [16, 21].

Стимуляция *IFN-\gamma* макрофагов может привести к стероидрезистентному воспалению дыхательных путей и гиперреактивности дыхательных путей через выработку *IL-27*. Эти результаты подтверждают представление о том, что патогенез поражений при астме включает цитокины *Th1* и *Th2* опосредованных иммунных реакций, а также взаимодействие между аллергической реакцией и врожденной системой защиты хозяина. Целенаправленное воздействие *IFN-\gamma* на легочные макрофаги может иметь особое значение для лечения стероидрезистентных острых обострений астмы [21]. Пациенты со стероидрезистентной БА продуцируют значимо более высокие уровни *IL-17A* и *IFN-\gamma*, чем пациенты со стероидчувствительной БА. Показано, что дотация рациона препаратами ХКФ способствует снижению экспансии *IL-17A* в *Th17* и модулирует уровень *IFN-\gamma* у пациентов со стероидрезистентной БА [22].

В отношении пациентов с МВ была выявлена положительная корреляция между уровнем *IFN-\gamma* и функцией легких, особенно у пациентов, хронически инфицированных синегнойной палочкой [23]. Механизм влияния витамина D на выработку *IFN-\gamma* сложен и до конца не изучен. Было показано влияние дотации препаратами ХКФ на концентрацию *IFN-\gamma* *in vitro*, а также изменение сезонной динамики у здоровых взрослых, принимающих витамин D, заключающееся в сокращении амплитуды колебаний и уменьшении прироста концентраций *IFN-\gamma* в зимне-весенний период года, когда отмечается естественное снижение обеспеченности витамином D при отсутствии его дополнительного приема [24].

Таким образом, иммуномодулирующие эффекты витамина D, включая влияние на продукцию *IFN-\gamma*, играют значительную роль в модуляции хронического воспаления, которое, в свою очередь, является центральным звеном патогенеза при БА и вторым по значимости после нарушения работы ионных каналов при МВ.

Цель – проанализировать динамику показателей *IFN-\gamma* у детей с МВ и БА в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки крови до дотации препаратами ХКФ и на ее фоне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 114 детей, проживающих в Ставропольском крае. Исследование проводилось в течение 2018–2021 гг., забор крови производился дважды – до приема ХКФ (витамин D₃) и на его фоне.

В анализируемую группу вошел 51 пациент с БА: 35 (68,6%) мальчиков и 16 (31,4%) девочек в возрасте от 3 до 18 лет и 34 ребенка с МВ: 15 (44,1%) мальчиков и 19 (55,9%) девочек в возрасте от 3 мес. до 18 лет. Возраст обследованных пациентов с БА составил 12,76 [9,46; 14,62] года, возраст пациентов с МВ – 6,63 [3,83; 12,90] года.

В зависимости от механизма развития заболевания у 39 (76,5%) детей диагностирована atopическая БА, у 12 (23,5%) – неатопическая, по степени тяжести у 25 (49,0%) – легкое течение, у 11 (21,6%) – среднетяжелое и у 15 (29,4%) – тяжелое течение БА. По степени контроля над симптомами у 23 (45,1%) детей БА была контролируемой, у 6 (11,8%) – частично контролируемой и у 22 (43,1%) – неконтролируемой.

Контрольная группа представлена 29 здоровыми детьми, не имеющими хронических заболеваний, в возрасте от 4 мес. до 18 лет, из которых 12 (41,4%) мальчиков и 17 (58,6%) девочек, средний возраст детей составил 7,66 [2,98; 12,09] года.

У детей анализируемых групп определяли уровни 25(OH)D и IFN- γ иммуноферментным методом.

Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»:

- тяжелый дефицит – уровень 25(OH)D менее 10 нг/мл;
- дефицит – от 10 до 20 нг/мл;
- недостаточность – 20–30 нг/мл;
- нормальное содержание – 30–100 нг/мл;
- избыточный – более 100 нг/мл [5].

Дозы ХКФ после первоначального определения 25(OH)D назначали в соответствии с рекомендациями национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» и национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [2, 5]. Длительность дотации препаратами ХКФ составила 3 мес.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, частота недостаточности витамина D среди пациентов в целом соответствовала общероссийским и мировым данным, что отражает актуальность и целесообразность контроля уровня 25(OH)D у детей с хроническими заболеваниями легких.

Медиана 25(OH)D до начала приема дотации ХКФ и на его фоне у детей с МВ составила 12,5 [7,7; 20,1] нг/мл и 34,04 [27,2; 39,6] нг/мл соответственно ($p < 0,01$). Аналогичные уровни у детей с БА – 17,90 [12,5; 20,59] нг/мл и 32,92 [27,08; 41,09] нг/мл соответственно ($p < 0,001$). В контрольной группе показатели были значимо выше, чем у детей обеих анализируемых групп: до приема ХКФ – 28,5 [19,5; 35,9] нг/мл и на фоне дотации – 43,9 [32,7; 51,5] нг/мл ($p < 0,01$).

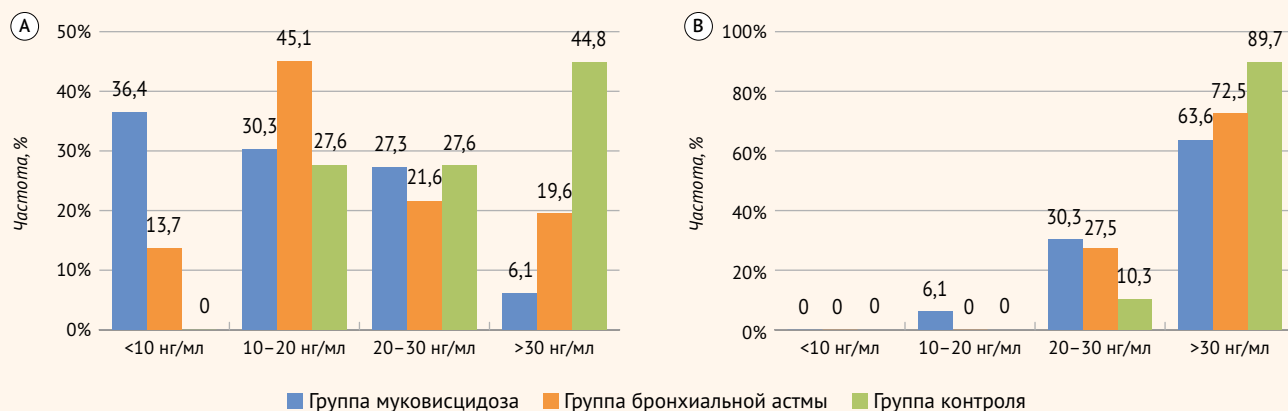
Исходно гиповитаминоз D был диагностирован у 32 (93,9%) детей с МВ и у 41 (80,4%) пациента с БА ($p > 0,05$), в то время как у здоровых детей он выявлен в 16 (55,2%) случаях ($p < 0,05$ при сравнении с группой пациентов с МВ и БА). На фоне дотации препаратами ХКФ частота гиповитаминоза D снизилась до 36,4% ($n = 12$) у детей с МВ ($p < 0,05$), до 27,5% ($n = 14$) – у пациентов с БА ($p < 0,05$) и до 10,3% ($n = 3$) – у здоровых детей ($p < 0,05$) (рис. 1).

В табл. 1 представлены медианы IFN- γ у детей анализируемых групп с различными уровнями сывороточного 25(OH)D до начала дотации препаратами ХКФ.

У пациентов с МВ и здоровых детей с разными уровнями кальцидиола значимых различий не выявлено. У здоровых детей наблюдалась тенденция к нарастанию уровней IFN- γ на фоне лучшей обеспеченности витамином D, в то время как у пациентов с МВ мы наблюдали обратную тенденцию – к снижению уровней IFN- γ на фоне достижения адекватных уровней кальцидиола,

● **Рисунок 1.** Обеспеченность витамином D детей исследуемых групп до дотации препаратами холекальциферола (А) и на ее фоне (В)

● **Figure 1.** Vitamin D status in children of the study groups before and (A) and after (B) supplementation with cholecalciferol



● **Таблица 1.** Медианы интерферона- γ у детей исследуемых групп в зависимости от исходной обеспеченности витамином D, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

● **Table 1.** Median interferon- γ level in children of the study groups according to the initial vitamin D status, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Группа	Уровень 25(OH)D, нг/мл				p
	0–10	11–20	21–30	30–100	
Муковисцидоз	3,41 [2,85; 6,32]	3,07 [2,15; 3,08]	4,23 [2,21; 4,63]	2,89 [2,18; 3,92]	>0,05
Бронхиальная астма	4,22 [2,00; 4,22]	3,78 [2,00; 5,33]	2,00 [1,11; 2,44]	4,89 [0,89; 7,33]	0,04*
Контроль	–	2,35 [1,65; 2,42]	2,98 [2,44; 2,98]	3,15 [2,11; 3,65]	>0,05

* При сравнении дефицита и недостаточности.

что может косвенно указывать на снижение интенсивности бактериального воспаления при нормальном статусе витамина D в данной группе пациентов.

У пациентов с БА обнаружено значимое снижение медиан IFN- γ при наличии недостаточности витамина D в сравнении с пациентами, имеющими дефицит 25(OH)D ($p < 0,05$), однако с достижением нормальной обеспеченности витамином D выявленное снижение нивелировалось.

При анализе медиан IFN- γ у детей как с МВ, так и с БА до дотации и на ее фоне не обнаружено значимых различий (табл. 2). Однако у здоровых детей на фоне дотации уровень IFN- γ был значимо ниже: 3,07 [2,29; 4,81] пг/мл и 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Следует отметить, что исходно медианы IFN- γ у детей с хронической бронхолегочной патологией и здоровых значимо не различались, но после дотации ХКФ уровень IFN- γ был значимо выше у пациентов с МВ ($p < 0,05$) и БА ($p < 0,05$) по сравнению с детьми из группы контроля, что свидетельствует о влиянии приема витамина D на интерфероновый ответ у пациентов с МВ и БА.

При сравнении медиан IFN- γ у детей с МВ и БА значимых различий выявлено не было, что подчеркивает неспецифический характер продукции цитокина при наличии хронического воспаления дыхательных путей у детей.

Выявлена отрицательная корреляция средней силы между уровнем 25(OH)D и IFN- γ у детей с БА исходно ($r = -0,47$, $p = 0,017$), однако после дотации ХКФ корреляционная связь уже не выявлялась ($r = -0,08$, $p = 0,72$), что, вероятно, свидетельствует о более выраженном влиянии витамина D на синтез IFN- γ в условиях гиповитаминоза, в случае же достижения оптимальных уровней 25(OH)D модуляция выработки IFN- γ зависит от иных факторов. Корреляции между уровнем кальцидиола и IFN- γ у детей с МВ не выявлено ($r = -0,14$, $p = 0,33$), так же как и у детей из группы контроля ($r = -0,16$, $p = 0,32$).

В анализируемых группах пациентов с хроническими заболеваниями легких изменений уровней IFN- γ до дотации ХКФ и на ее фоне в нашем исследовании не наблюдалось, однако при сравнении концентраций IFN- γ

до и после дотации у детей разного пола внутри анализируемых групп были получены значимые различия (рис. 2).

Так, у девочек с МВ до дотации препаратами ХКФ уровень IFN- γ был значимо выше, чем после нее ($p < 0,05$) и составил 4,37 [3,06; 14,25] пг/мл и 2,49 [2,08; 3,31] пг/мл соответственно, у мальчиков значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) – наоборот, наблюдалась тенденция к повышению уровней IFN- γ .

При сравнении концентраций IFN- γ до и после дотации в группах разного пола у детей с БА до дотации ХКФ значимых различий у мальчиков и девочек обнаружено не было.

В группе же здоровых детей, как и у детей с МВ, уровень IFN- γ у девочек до дотации был значимо выше, чем после нее: 3,93 [2,98; 6,32] пг/мл и 2,24 [1,29; 2,31] пг/мл соответственно ($p < 0,02$), у мальчиков значимых различий выявлено не было. Медианы 25(OH)D у детей разного пола были сопоставимы ($p > 0,05$).

По данным российских исследований выявлены возрастные особенности в обеспеченности витамином D здоровых детей [5, 25]. В нашей работе также отмечается снижение обеспеченности 25(OH)D с увеличением возраста исследуемых детей. Показана отрицательная корреляционная связь средней силы между возрастом и уровнем витамина D как у пациентов с хроническими заболеваниями легких: $r = -0,44$; $p = 0,014$ при МВ и $r = -0,30$; $p = 0,03$ при БА, так и у здоровых детей: $r = -0,71$; $p = 0,0001$.

При оценке уровней IFN- γ в зависимости от возраста выявлено, что у пациентов с БА и здоровых детей в возрасте от 4 до 7 лет на фоне дотации ХКФ медианы уровней IFN- γ стали значимо ниже, чем исходно: 6,11 [4,22; 7,33] пг/мл и 2,78 [1,56; 3,45] пг/мл при БА ($p < 0,05$) и 3,98 [2,98; 4,87] пг/мл и 2,09 [1,45; 3,75] пг/мл в группе контроля ($p < 0,05$) соответственно. В остальных возрастных группах значимых различий получено не было (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Медианы витамина D у пациентов с МВ и БА не достигали уровня здоровых детей ни до, ни после дотации ХКФ в рекомендованных в настоящее время национальными консенсусами дозах.

Прием витамина D приводил к снижению IFN- γ у здоровых, что соотносится с результатами исследования

● **Таблица 2.** Изменение показателей интерферона- γ у детей исследуемых групп, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

● **Table 2.** Changes in interferon- γ levels in children of the study groups, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

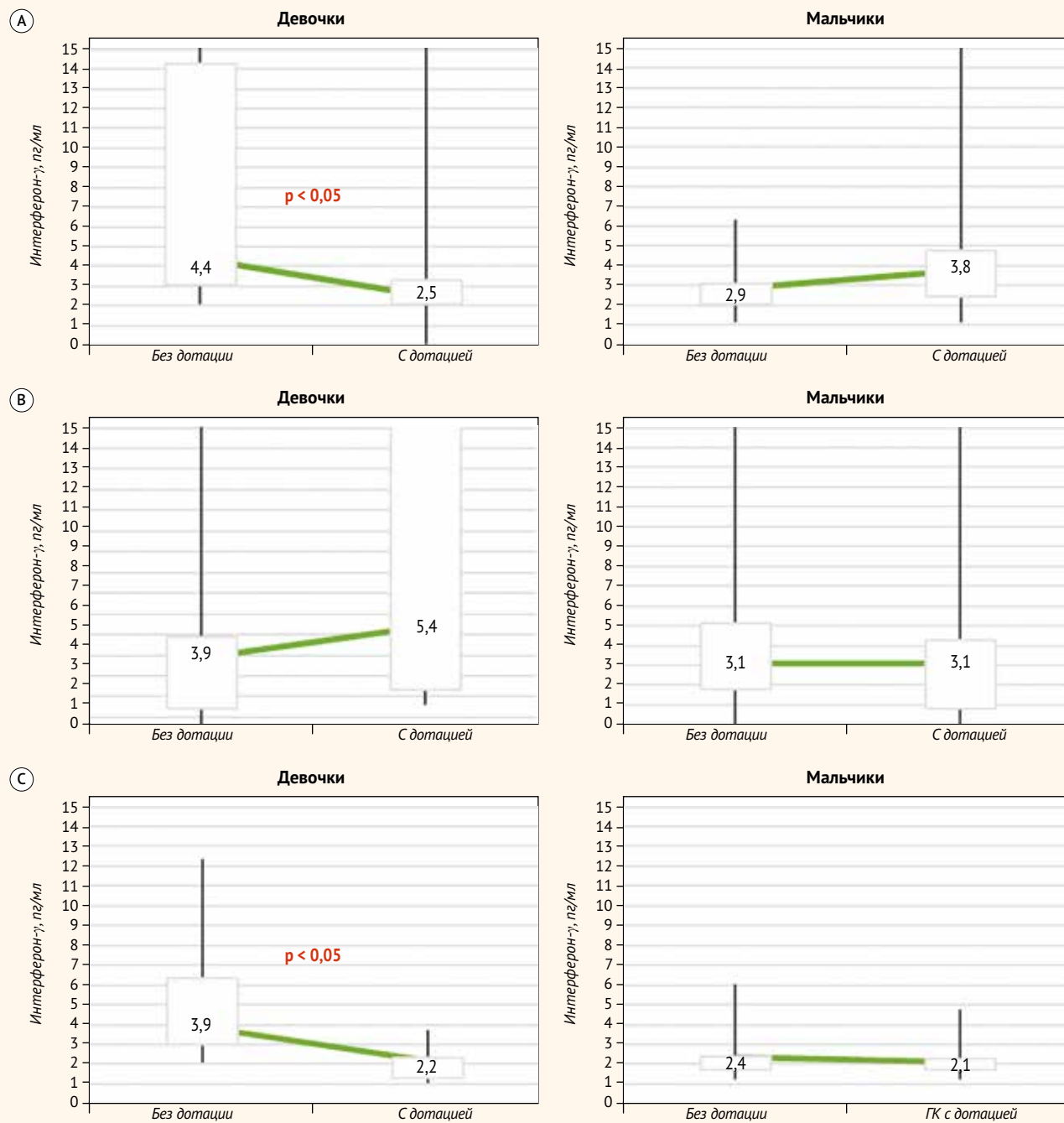
Группа	Уровень интерферона- γ , пг/мл		p (до дотации и на ее фоне)
	До дотации	На фоне дотации	
Муковисцидоз	3,13 [2,27; 4,58]	2,86 [2,13; 3,86]	>0,05
Бронхиальная астма	2,89 [1,78; 3,99]	3,11 [0,89; 5,0]	>0,05
Контроль	3,07 [2,29; 4,81]	2,18 [1,74; 3,45]	<0,05
p	>0,05*	<0,05**	–

* При сравнении анализируемых групп между собой.

** При сравнении групп муковисцидоза и контроля, бронхиальной астмы и контроля.

● **Рисунок 2.** Изменение показателей интерферона- γ у детей разного пола в группе муковисцидоза (А), бронхиальной астмы (В) и контроля (С)

● **Figure 2.** Changes in interferon- γ levels in children of different sex in the cystic fibrosis group (A), bronchial asthma group (B) and control group (C)



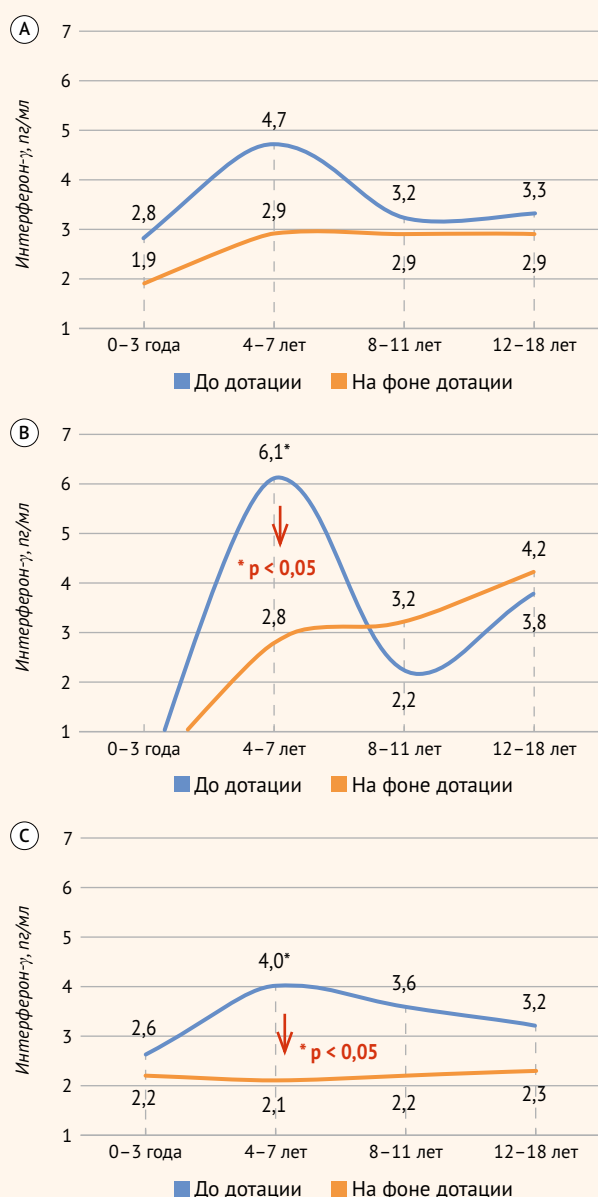
W. Maboshe et al. относительно здоровых взрослых, у которых отмечалось снижение сезонного повышения IFN- γ на фоне дотации витамином D [24]. У пациентов детского возраста с МВ и БА данных изменений в общей популяции выявлено не было, однако после дотации ХКФ уровень IFN- γ был значимо выше у пациентов с МВ и БА, чем у здоровых детей, что может свидетельствовать о том, что витамин D может частично модулировать интерфероновый ответ у пациентов с МВ и БА.

В нашем исследовании группа пациентов с БА была единственной, где отмечалась тенденция к нарастанию

уровней IFN- γ после дотации 25(OH)D, в особенности у пациентов с тяжелым течением БА и неатопической формой БА, что соотносится с результатами ряда исследований, свидетельствующих о наличии сниженного ответа IFN- γ у пациентов с БА и другими atopическими заболеваниями. В частности, в работе D.A. Stern et al. низкая продукция IFN- γ в 9 мес. жизни была связана с повышением распространенности сенсibilизации и хрипов в возрасте 2, 11 и 13 лет [26]. В исследовании M. Tian et al. уровни цитокина IFN- γ в периферической крови детей с обострением БА были значительно ниже, чем у детей без астмы,

● **Рисунок 3.** Показатели интерферона-γ у детей разных возрастов в группе муковисцидоза (А), бронхиальной астмы (В) и контроля (С)

● **Figure 3.** Interferon-γ levels in children of different ages in the cystic fibrosis group (A), bronchial asthma group (B) and control group (C)



что подчеркивает важность контроля данного цитокина у детей с БА и поиск путей модуляции его продукции [27].

В ряде исследований говорится о взаимодействии между полом и экспрессией IFN-γ при различных состояниях и заболеваниях, например при рассеянном склерозе [28]. N. Singh Dhiman et al. обнаружили зависимость от пола регуляцию экспрессии IFN-γR1 и IFN-γR2 у пациентов с туберкулезом легких [29]. Полиморфизмы IFN-γ, связанные с возникновением астмы у детей, зависят от пола [30].

В настоящем исследовании также наблюдались половые особенности продукции IFN-γ: наблюдалась тенденция к более высоким уровням цитокина у пациентов женского пола во всех исследуемых группах до дотации ХКФ, вместе с этим мы наблюдали у девочек с МВ и из группы контроля достоверное снижение медианы уровней IFN-γ после дотации витамином D, у пациентов мужского пола в исследуемых группах значимых изменений уровней IFN-γ получено не было.

В отношении возрастных особенностей продукции IFN-γ в работе M.L. Decker et al. показано, что способность к стимулируемой, но не базисной продукции этого цитокина у детей увеличивается с возрастом, достигая максимума в подростковом возрасте. Также отмечалась положительная корреляция между уровнями 25(OH)D и IFN-γ в образцах сыворотки, стимулированных фитогемагглютинином (РНА) [31]. В нашем исследовании наблюдалась тенденция к более высоким уровням медианы IFN-γ в исследуемых группах в возрасте от 4 до 7 лет, что, по-видимому, ассоциировано с наибольшей распространенностью острых респираторных инфекций и стимуляцией продукции IFN-γ у детей данной возрастной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D, судя по всему, может оказывать положительное влияние на течение хронического воспаления как инфекционной (МВ), так и аллергической (БА) этиологии у детей посредством механизма модулирования выработки IFN-γ Th1-клетками.

Поступила / Received 16.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2023

Принята в печать / Accepted 18.06.2023

Список литературы / References

- Блохин Б.М. (ред.). *Детская пульмонология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 960 с.
- Blokhin B.M. (ed.). *Pediatric pulmonology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 960 p. (Russ.)
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия: национальный консенсус*. 2-е изд. М.: Компания БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: https://mukoviscid.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. (eds.). *Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy: national consensus*. 2nd ed. Moscow: Kompaniya BORGES; 2018. 356 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscid.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf.
- Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., Пивкина Н.В., Жилина С.В., Воронкова А.Ю. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет*. 2016;(15):84–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-84-89>. Polikarpova S.V., Kondratyeva E.I., Shabalova L.A., Pivkina N.V., Zhilina S.V., Voronkova A.Yu. et al. Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000–2015 years). *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(15):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-84-89>.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. (ed.). *Cystic fibrosis*. M.: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ.)
- Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Громова О.А. и др. *Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа*. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с.

- Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K., Namazova-Baranova L.S., Zakharova I.N., Gromova O.A. and et al. *Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction: national program*. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.)
6. Dolbnya S.V., Dyatlova A.A., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya., Kondratyeva E.I., Enina E.A. et al. Seasonal dynamics of the level of calcidiol in children with cystic fibrosis living in the South of Russia. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(2):143–148. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17035>.
 7. Daley T., Hughan K., Rayas M., Kelly A., Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(Suppl. 2):S66–S73. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.022>.
 8. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Лошкова Е.В. и др. Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей Московского региона за 2016–2018 гг. *Вопросы питания*. 2020;89(2):90–99. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10019>.
Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Loshkova E.V. et al. Dynamics of indicators of vitamin D status in children with cystic fibrosis of the Moscow Region for 2016–2018. *Voprosy Pitaniia*. 2020;89(2):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10019>.
 9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. Бронхиальная астма. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(4):40–106. <https://doi.org/10.36691/RAI1500>.
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A. et al. Asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):40–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAI1500>.
 10. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R. et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):17–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>.
 11. Wang M., Liu M., Wang C., Xiao Y., An T., Zou M., Cheng G. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med*. 2019;150:85–94. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.016>.
 12. Decker M.L., Gotta V., Wellmann S., Ritz N. Cytokine profiling in healthy children shows association of age with cytokine concentrations. *Sci Rep*. 2017;7(1):17842. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17865-2>.
 13. Iqbal S.F., Freisztat R.J. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *J Invest Med*. 2011;59(8):1200–1202. <https://doi.org/10.2130/JIM.0b013e31823279f0>.
 14. Ramadan A., Sallam S.F., Elsheikh M.S., Ishak S.R., Abdelsayed M., Salah M.O. et al. VDR gene expression in asthmatic children patients in relation to vitamin D status and supplementation. *Gene Rep*. 2019;15:100387. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.100387>.
 15. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppens K. et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):986–1004. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1).
 16. Esfandiari N., Alaei F., Fallah S., Babaie D., Sedghi N. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):108. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0300-5>.
 17. Ильенкова Н.А., Степанова Л.В., Коноплева О.С., Федоров М.В. Роль витамина D в формировании бронхиальной астмы у детей и ее течении. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):249–255. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-249-255>.
Ilenkova N.A., Stepanova L.V., Konopleva O.S., Fedorov M.V. The role of vitamin D in the formation of bronchial asthma in children and its course. *Pediatr iya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(2):249–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-249-255>.
 18. Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Малиновская М.Г., Янкина Г.Н. Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере бронхиальной астмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(3):147–155. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-147-155>.
 19. Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Malinovskaya M.G., Yankina G.N. Current understanding of vitamin D and genetic regulation of inflammation on the example of bronchial asthma. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(3):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-147-155>.
 20. Juhász M.F., Varannai O., Németh D., Szakács Z., Kiss S., Izsák V.D. et al. Vitamin D supplementation in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 2021;20(5):729–736. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.12.008>.
 21. Schrupp J.A., van der Does A.M., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01433>.
 22. Kumar R.K., Yang M., Herbert C., Foster P.S. Interferon- γ , pulmonary macrophages and airway responsiveness in asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(4):292–297. <https://doi.org/10.2174/187152812800958951>.
 23. Chambers E.S., Nanzer A.M., Pfeffer P.E., Richards D.F., Timms P.M., Martineau A.R. et al. Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A(high) and IFN- γ (high) immunophenotypes: Potential benefits of calcitriol. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):628–637.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.026>.
 24. Muntaka S., Almuhan Y., Jackson D., Singh S., Afrye-Asante A., Cámara M., Martínez-Pomares L. Gamma Interferon and Interleukin-17A Differentially Influence the Response of Human Macrophages and Neutrophils to *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Infect Immun*. 2019;87(2):e00814–18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00814-18>.
 25. Maboshe W., Macdonald H.M., Wassall H., Fraser W.D., Tang J.C.Y., Fielding S. et al. Low-Dose Vitamin D3 Supplementation Does Not Affect Natural Regulatory T Cell Population but Attenuates Seasonal Changes in T Cell-Produced IFN- γ : Results From the D-SiRe2 Randomized Controlled Trial. *Front Immunol*. 2021;12:623087. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.623087>.
 26. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малиновская С.И., Вахлова И.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):62–67. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4189.pdf.
Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vakhlova I.V. et al. Results of the multicenter study "Rodnichok" on the study of vitamin D deficiency in young children in Russia. *Pediatr iya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(1):62–67. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4189.pdf.
 27. Stern D.A., Guerra S., Halonen M., Wright A.L., Martinez F.D. Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):835–841. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.050>.
 28. Tian M., Zhou Y., Jia H., Zhu X., Cui Y. The Clinical Significance of Changes in the Expression Levels of MicroRNA-1 and Inflammatory Factors in the Peripheral Blood of Children with Acute-Stage Asthma. *Biomed Res Int*. 2018;7632487. <https://doi.org/10.1155/2018/7632487>.
 29. Kantarci O.H., Hebrink D.D., Schaefer-Klein J., Sun Y., Achenbach S., Atkinson E.J. et al. Interferon gamma allelic variants: sex-biased multiple sclerosis susceptibility and gene expression. *Arch Neurol*. 2008;65(3):349–357. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.66>.
 30. Singh Dhiman N., Saini V., Kumar V. Sex-dependent regulation of interferon- γ receptor expression in pulmonary tuberculosis. *Hum Immunol*. 2022;83(8-9):656–661. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.06.004>.
 31. Loisel D.A., Tan Z., Tisler C.J., Evans M.D., Gangnon R.E., Jackson D.J. et al. IFNG genotype and sex interact to influence the risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):524–531. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.016>.
 32. Cassim R., Russell M.A., Lodge C.J., Lowe A.J., Koplin J.J., Dharmage S.C. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*. 2015;70(4):339–354. <https://doi.org/10.1111/all.12583>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Долбня, А.А. Дятлова

Концепция и дизайн исследования – С.В. Долбня, Л.Я. Климов, А.А. Дятлова

Написание текста – А.А. Дятлова, С.В. Долбня

Сбор и обработка материала – С.В. Долбня, А.А. Дятлова, Е.А. Енина

Обзор литературы – А.А. Дятлова, С.В. Долбня

Перевод на английский язык – А.А. Дятлова, С.В. Долбня

Анализ материала – С.В. Долбня, Л.Я. Климов, А.А. Дятлова

Статистическая обработка – А.А. Дятлова, С.В. Долбня, Л.Я. Климов

Редактирование – Е.И. Кондратьева, И.Н. Захарова, Е.А. Енина

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Долбня, Л.Я. Климов, Е.И. Кондратьева, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Dyatlova

Study concept and design – Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov, Anna A. Dyatlova

Text development – Anna A. Dyatlova, Svetlana V. Dolbnya

Collection and processing of material – Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Dyatlova, Elena A. Enina

Literature review – Anna A. Dyatlova, Svetlana V. Dolbnya

Translation into English – Anna A. Dyatlova, Svetlana V. Dolbnya

Material analysis – Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov, Anna A. Dyatlova

Statistical processing – Anna A. Dyatlova, Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov

Editing – Elena I. Kondratyeva, Irina N. Zakharova, Elena A. Enina

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov, Elena I. Kondratyeva, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Дятлова Анна Александровна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; руководитель центра муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Енина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением пульмонологии, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Anna A. Dyatlova, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

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

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; Head of the Center for Cystic Fibrosis, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Elena A. Enina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Мозаичный вариант трисомии по 8-й хромосоме (синдром Warkany): сообщение о редком клиническом случае у новорожденного мальчика после ЭКО

И.М. Каганцов[✉], ilkagan@rambler.ru, О.Л. Белоног, А.А. Сухоцкая, Т.С. Никулина, А.А. Щербаков, Н.А. Петрова, О.А. Ли, Д.В. Петров, Ю.В. Волкова, С.А. Амидхонова, Т.М. Первунина

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Синдром Warkany, или мозаицизм трисомии 8 (Т8М), – это описанная хромосомная аномалия с расчетной частотой от 1 : 25 000 до 1 : 50 000 рождений, которая чаще встречается у мужчин, чем у женщин (5 : 1). В перинатальный центр НМИЦ имени В.А. Алмазова поступила женщина 28 лет на сроке беременности 39 недель с отягощенным соматическим анамнезом. Беременность наступила при поддержке вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпоральное оплодотворение по причине мужского фактора, выраженной тератоспермией и астеноспермией, вызванной перенесенным в детстве паротитом. Антенатально диагностированы множественные врожденные пороки развития плода: агенезия мозолистого тела, тривентрикулярная гидроцефалия, макроцефалия, двусторонний уретерогидронефроз, мегацистис. Супруги кариотипированы, кариотипы 46, XX – нормальный женский, и 46, XY – нормальный мужской. По результатам кариограммы кариотип плода 46, XY – нормальный мужской. С первых суток жизни у ребенка – клинические эпилептические миолонические генерализованные приступы. По результату исследования подтверждено наличие порока развития головного мозга, дефект межжелудочковой перегородки, двусторонний уретерогидронефроз с расширением чашечно-лоханочной системы и мочеточников. В возрасте 28 дней в связи с имеющимся нейрогенным нарушением функции мочевого пузыря на фоне фиксированного спинного мозга с целью постоянного отведения мочи выполнена везикостомия. Проведена диагностическая лапароскопия: в правой подвздошной области обнаружено образование диаметром 2 см, представляющее собой дивертикулярно-кистозное удвоение подвздошной кишки. Произведена клиновидная резекция основания дивертикула. Выписан домой в удовлетворительном состоянии в возрасте 2 месяцев. В результате кариотипирования новорожденного получен результат mos47, XY, +8[7]/46, XY[9] – мозаичный вариант трисомии по 8-й хромосоме. Мозаицизм трисомии 8 – редкая хромосомная аномалия. Описанный нами клинический случай характеризуется сочетанием ряда тяжелых врожденных пороков, о которых ранее не сообщалось. Это первый зафиксированный случай рождения ребенка с трисомией по 8-й хромосоме после проведения вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: трисомия 8, Синдром Warkany, новорожденные, уретерогидронефроз, дивертикул, подвздошная кишка

Для цитирования: Каганцов И.М., Белоног О.Л., Сухоцкая А.А., Никулина Т.С., Щербаков А.А., Петрова Н.А., Ли О.А., Петров Д.В., Волкова Ю.В., Амидхонова С.А., Первунина Т.М. Мозаичный вариант трисомии по 8-й хромосоме (синдром Warkany): сообщение о редком клиническом случае у новорожденного мальчика после ЭКО. *Медицинский совет.* 2023;17(12):240–246. <https://doi.org/10.21518/ms2023-205>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mosaic variant of trisomy on chromosome 8 (Warkany syndrome): report on a rare clinical case in a newborn boy after IVF fertilization

Ilya M. Kagantsov[✉], ilkagan@rambler.ru, Olga L. Belonog, Anna A. Sukhotskaya, Tatyana S. Nikulina, Anatoliy A. Sherbakov, Natalia A. Petrova, Olga A. Li, Dmitry V. Petrov, Yulia V. Volkova, Surayo A. Amidkhonova, Tatiana M. Pervunina

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Warkany syndrome or trisomy 8 mosaicism (T8M) – is a described chromosomal anomaly with a frequency of 1 : 25,000 to 1 : 50,000 births, which is more common in men than in women (5 : 1). In the Department of Pediatric Surgery at Almazov NMRC, a 28-year-old woman was admitted at 39 weeks' gestation with an aggravated somatic history. Pregnancy occurred with the support of auxiliary reproductive technologies: exteroperepical fertilization due to the male factor, overpermatation and asthenospermia caused by mumps transferred in childhood. Antenatally diagnosed: multiple congenital malformations of the fetus: agenesis of the corpus callosum, triventricular hydrocephalus, macrocephaly, bilateral ureterohydronephrosis; megacystis. The spouses were karyotyped, karyotypes 46, XX – normal female and 46, XY – normal male. According to the results of the karyogram, the fetal karyotype is 46, XY – normal male. From the first day of life, the child has clinical epileptic myolonic

generalized attacks. According to the results of the study: Neurosonography confirmed the presence of a malformation of the brain. Echocardiography: Ventricular septal defect (VSD). Ultrasound of the abdominal organs revealed bilateral ureterohydronephrosis with expansion of the pelvicalyceal system and ureters. At the age of 28 days, due to the existing neurogenic disorder of the function of the bladder against the background of a fixed spinal cord in order to constant urine, vesicostomy is performed. Performed diagnostic laparoscopy: in the right iliac region spreads education with a diameter of 2 cm, which is a diverticular-cystic doubling of the ileum. A wedge-shaped resection of the base of the diverticulum was performed, the operation was completed by vesicostomy. Discharged home in a satisfactory condition at the age of 2 months. As a result of karyotyping of the newborn, the result mos47, XY, +8[7]/46, XY [9] was obtained – a mosaic variant of trisomy on chromosome 8. Mosaicism of trisomy 8 rare chromosomal anomaly. The clinical case described by us is characterized by a combination of severe congenital defects, which were not previously reported. This is the first time of the birth of a child with a trisomy of 8 chromosome after auxiliary reproductive technologies: extracorporeal fertilization.

Keywords: trisomy8, Syndrom Warkany, newborns, ureterohydronephrosis, diverticulum, ileum

For citation: Kagantsov I.M., Belonog O.L., Sukhotskaya A.A., Nikulina T.S., Sherbakov A.A., Petrova N.A., Li O.A., Petrov D.V., Volkova Yu.V., Amidkhonova S.A., Pervunina T.M. Mosaic variant of trisomy on chromosome 8 (Warkany syndrome): report on a rare clinical case in a newborn boy born after IVF fertilization. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(12):240–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-205>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Warkany, или мозаицизм трисомии 8 (Т8М), – это описанная хромосомная аномалия с расчетной частотой от 1 : 25 000 до 1 : 50 000 рождений, которая чаще встречается у мужчин, чем у женщин (5 : 1) [1]. Полная трисомия по 8-й хромосоме обычно приводит к летальному исходу, что происходит в 0,8% спонтанных потерь беременности в первом триместре, но Т8М имеет чрезвычайно изменчивый фенотип, который варьирует от внешне нормальных людей без каких-либо отклонений до тяжелой степени пороков развития [2]. Частота Т8М очень низкая, и до сих пор было зарегистрировано около 120 случаев с различными клиническими проявлениями [3]. Фенотипические изменения при Т8М включают аномальное лицо, сниженную подвижность суставов, различные аномалии позвоночника и ребер, аномалии глаз, камптодактилию и глубокие подошвенные и ладонные складки. Глубокие подошвенные складки – самый патогномоничный симптом мозаицизма трисомии 8. Мы сообщаем о случае новорожденного мальчика, родившегося в нашем центре с множественными пороками развития. Исследование его кариотипа показало мозаицизм трисомии 8.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В перинатальный центр НМИЦ имени В.А. Алмазова поступила женщина 28 лет на сроке беременности 39 недель с отягощенным соматическим анамнезом (вторичная иммунная тромбоцитопения с 2016 г., дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу) в связи с пренатально диагностированными множественными врожденными пороками развития плода: агенезия мозолистого тела, тривентрикулярная гидроцефалия, макроцефалия, двусторонний уретерогидронефроз, мегацистис. Из анамнеза известно, что беременность наступила при поддержке вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпоральное оплодотворение (ВРТ ЭКО) по причине мужского фактора, выраженной тератоспермией

и астеноспермией, вызванной перенесенным в детстве паротитом. Супруги кариотипированы, кариотипы 46, XX – нормальный женский, и 46, XY – нормальный мужской. Первый ребенок в данной семье зачат так же при помощи ВРТ ЭКО, это здоровый мальчик 2,9 года на момент сбора генеалогического анамнеза. Перед имплантацией настоящей беременности не было проведено предимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ(А)) эмбриона. На первом комбинированном скрининге были обнаружены маркеры хромосомной патологии плода (ультразвуковые ТВП 5,00 мм и биохимические PAPP-A 0,389 МоМ), что стало показанием к проведению пренатальной диагностики хромосомных болезней путем аспирации ворсин хориона на сроке беременности 13 недель. По результатам кариограммы кариотип плода 46, XY – нормальный мужской. На третьем скрининге выявлены множественные врожденные пороки развития плода: агенезия мозолистого тела, тривентрикулярная гидроцефалия, макроцефалия, двусторонний уретерогидронефроз, мегацистис. На сроке 13 недель в одном из федеральных центров проведено МРТ головного мозга плода, на котором, со слов родителей, не обнаружено грубых изменений, и рекомендовано пролонгировать беременность.

Роды II срочные оперативные (путем кесарева сечения) в 39 2/7 недель. Масса тела при рождении 4 150 г, длина тела 57 см, окружность головы 39 см, окружность груди 37 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Респираторная поддержка при рождении: СРАР маской с FiO2 0,21 в течение 5 минут в связи с нарушенной механикой дыхания. При осмотре ребенка на себя обращает внимание масса малых аномалий развития: низкий рост волос, короткие глазные щели, дополнительная шейная складка, крыловидные складки шеи, готическое небо, диспластичные низко расположенные ушные раковины, поперечная борозда на ладони, гипоплазированные мышцы ладоней, клинодактилия 2 пальцев кистей, суженная укороченная грудная клетка, деформированные фаланга и ногтевая пластина 2-го пальца правой стопы, узкие плечи, проксимальная гипоспадия, крипторхизм с двух сторон.

С первых суток жизни у ребенка – клинические эпилептические миолонические генерализованные приступы, в связи с чем переведен в отделение реанимации, где на фоне паглюферала судороги купированы. Нейросонография подтвердила наличие порока развития головного мозга, для уточнения характера поражения рекомендовано МРТ. Эхокардиография – незначительное расширение левых камер сердца. Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) перимембранозный, частично прикрыт створкой трикуспидального клапана, дефект в основании 9 мм с выходом по потоку $41 + 2$ мм. Скорость на ДМЖП 3,8 м/с, градиент 59 мм рт. ст. Qp/Qs: 1,8/1. Осмотрен кардиологом, назначена постоянная диуретическая терапия верошпиноном и гипотиазидом, рекомендовано оперативное лечение порока в возрасте 3–6 месяцев. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью в связи с интерстициальным легочным заболеванием на фоне врожденного порока сердца, не исключался центральный генез, побочный эффект паглюферала. С 1-го месяца жизни – на самостоятельном дыхании.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости подтверждено наличие двустороннего уретерогидронефроза с выраженным расширением чашечно-лоханочной системы и мочеточников с обеих сторон $D > S$, истончением паренхимы до 4–5 мм, мочевого пузырь с толстыми стенками, заподозрена инфравезикальная обструкция, установлен постоянный мочевой катетер Фолея 6 Ch, через неделю заменен на катетер 8 Ch, на этом фоне отмечался хороший диурез, при проведении УЗИ в динамике отмечалось сокращение размеров чашечно-лоханочных комплексов и мочеточников с обеих сторон.

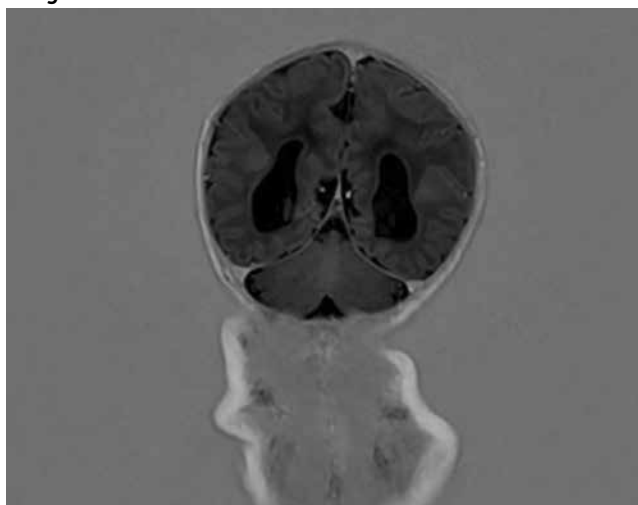
При проведении МРТ головного, спинного мозга и брюшной полости выявлены агенезия мозолистого тела, тривентрикулярная гидроцефалия (рис. 1); конус спинного мозга на уровне верхнего края L3, синдром фиксированного спинного мозга (рис. 2); уретерогидронефроз с двух сторон, при этом кортикомедулярная дифференцировка почечной паренхимы сохранена, справа с истончением до 4–7 мм (рис. 3). Без четкой органной принадлежности: абдоминальное правое неопустившееся яичко?, дубликационная киста кишечника?; левое яичко определяется в левой паховой области (рис. 4).

На 19-й день жизни проведена цистография, выявлен пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс 5-й степени с двух сторон, башенный увеличенный мочевой пузырь, во время микции убедительных данных за клапан задней уретры не получено (рис. 5).

В возрасте 28 дней жизни ребенок взят в операционную. Первоначально для исключения инфравезикальной обструкции проведена уретроцистоскопия – клапан задней уретры исключен, оба устья мочеточников зияют. В связи с имеющимся нейрогенным нарушением функции мочевого пузыря (детрузорно-сфинктерной диссинергией) на фоне фиксированного спинного мозга с целью постоянного отведения мочи принято решение о выполнении везикостомии после верификации образования в брюшной полости. Выполнена диагностическая лапароскопия: в правой подвздошной области обнаружено образование диаметром 2 см,

● **Рисунок 1.** МРТ головного мозга

● **Figure 1.** Brain MRI



представляющее собой дивертикулярно-кистозное удвоение подвздошной кишки. Через минилапаротомию в правой подвздошной области выведена петля кишки, несущая удвоение (рис. 6), произведена клиновидная резекция основания дивертикула, рана кишки ушита, целостность передней брюшной стенки восстановлена.

Операция закончена везикостомией. Послеоперационный период гладкий, экстубирован на 3-и сутки, энтеральное кормление восстановлено с 5-х суток. Гистологическое исследование подтвердило кистозную дубликатуру тонкой кишки с признаками флегмонозного воспаления. УЗИ почек после операции подтвердило удовлетворительный отток из собирательных комплексов обеих почек (уменьшение размеров чашечно-лоханочных систем и мочеточников, размеры паренхимы около 9 мм с обеих сторон).

На 9-е сутки после операции ребенок переведен в детский лечебно-реабилитационный комплекс НМИЦ имени В.А. Алмазова в отделение педиатрии и медицинской реабилитации № 1, откуда через 3 недели выписан домой в удовлетворительном состоянии в возрасте 2 месяцев с рекомендацией плановой госпитализации в возрасте 4 месяцев в детское кардиохирургическое отделение для дообследования и решения вопроса о сроках оперативной коррекции порока сердца.

В результате кариотипирования новорожденного получен результат $mos47,XY,+8[7]/46,XY$ [9] – мозаичный вариант трисомии по 8-й хромосоме. Проведено цитогенетическое исследование ФГА стимулированных лимфоцитов периферической крови. Обнаружен мозаичный вариант трисомии по хромосоме 8: $mos47,XY,+8[10]/46XY$ [12] (рис. 7 A, B).

ОБСУЖДЕНИЕ

Трисомия по 8-й хромосоме, частичная дубликация короткого плеча хромосомы 8, является редкой хромосомной аномалией. Фенотипы при данном состоянии сильно варьируют от отсутствия дисморфических признаков и легкой умственной отсталости до пациентов с тяжелой

● **Рисунок 2.** МРТ спинного мозга. В правой подвздошной области обнаружено округлое образование диаметром 2 см с неоднородным содержанием и толстой капсулой

● **Figure 2.** Spinal cord MRI. A rounded heterogeneous mass 2 cm in diameter with a thick capsule is identified in the right iliac region.



● **Рисунок 3.** МРТ брюшной полости – визуализируется округлое образование в правой подвздошной области (образование обведено кругом, стрелка показывает правую почку с расширенной полостной системой)

● **Figure 3.** Abdominal MRI revealed a rounded mass in the right iliac region (the mass is circled, the arrow shows the right kidney with enlarged cavitory system)



● **Рисунок 4.** МРТ брюшной полости – визуализируется левое яичко в паховом канале

● **Figure 4.** Abdominal MRI shows the left testicle in the inguinal canal



● **Рисунок 5.** Микционная цистография. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 5-й степени с двух сторон, увеличенный мочевой пузырь

● **Figure 5.** Voiding cystography. Vesicoureteral reflux of the 5th degree on both sides, an enlarged bladder



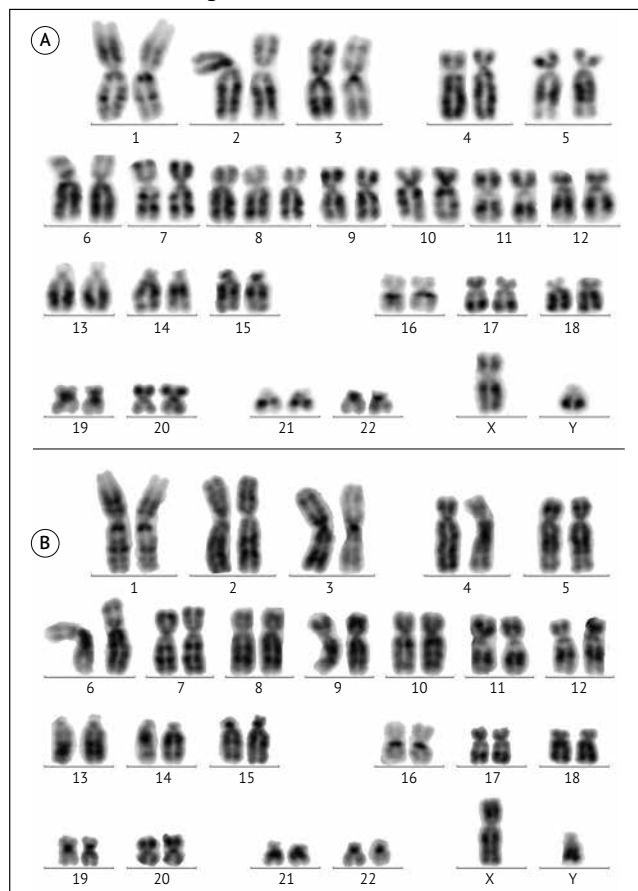
● **Рисунок 6.** Интраоперационная картина – петля подвздошной кишки, несущая удвоение

● **Figure 6.** Intraoperative view: a loop of ileum bearing a duplication



● **Рисунок 7.** Кариограмма клеточной линии G-бендинг, разрешающая способность 450 бендов согласно ISCN 2020

● **Figure 7.** G-banding cell line karyogram, 450-band resolution according to ISCN 2020



А – кариограмма патологической клеточной линии; В – кариограмма нормальной клеточной линии

задержкой развития, неонатальной гипотонией, низким ростом, глубокой умственной отсталостью, дисморфическими чертами (высокий лоб, лобные или теменные выступы, легкий птоз, гипертелоризм, косые глазные щели, широкая переносица, короткий выдающийся подбородок, рот карпа, аномальные зубы, полные щеки и круглое лицо), врожденными пороками сердца (например, коарктация аорты), скелетно-мышечными аномалиями и пороками развития ЦНС (например, агенезия мозолистого тела, аномалия Денди – Уокера) [4–6]. Также сообщалось об аутизме, эпилепсии и спастической параплегии [7, 8]. Короткое плечо хромосомы 8 содержит около 484 аннотированных генов (NCBI Build 36.3) генома человека [9, 10]. Более 50 генов дублированного короткого плеча хромосомы 8 от 8p11.1 до 8p23 связаны с различными генетическими нарушениями и заболеваниями. Пациенты с дупликацией хромосомы 8p могут иметь задержку развития, умственную отсталость, поведенческие проблемы и отличительные черты лица, двусторонний мультикистоз почек, вентрикуломегалию [11, 12]. В представленном нами случае у новорожденного мальчика были внешние фенотипические проявления дисморфизма, характерные для трисомии по 8-й хромосоме, но кроме того наличие сочетания тяжелых врожденных пороков развития головного и спинного мозга, сердца, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, потребовавшие мультидисциплинарного подхода к оказанию медицинской помощи ребенку сразу после рождения. В доступной нам литературе мы не встретили, чтобы помимо характерных проявлений Т8М было еще описано его сочетание с кистозным удвоением кишки, фиксированным спинным мозгом с нейрогенным мочевым пузырем и тяжелым поражением мочевого тракта, двусторонним крипторхизмом и проксимальной формой гипоспадии.

В середине 1970-х гг. были описаны клональные изменения в костном мозге у больных предлейкозом – трисомия 8, -7/del(7q), -5/del(5q) [13]. Было подтверждено наличие клональных цитогенетических аномалий у пациентов с рефрактерной анемией, описаны аномалии 1 (дубликация 1q), 2 (t(2;7), t(2;21)), 3 (del(3p)), 5 (del(5q)), 20 (del(20q)), 7, 8, 9, 19 и 21 хромосом (трисомии) [14, 15]. Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу приобретенных клональных заболеваний гемопоэтических стволовых клеток с повышенным риском развития острого миелоидного лейкоза. Диагностика МДС остается одной из самых сложных миелоидных новообразований и основывается на наличии цитопении, дисплазии в одном или нескольких миелоидных ростках и менее 20% бластов в костном мозге или периферической крови [16]. Около 50% случаев МДС представлены клональными цитогенетическими аномалиями [17]. Трисомия 8 (+8) является наиболее частым приростом хромосом при МДС и присутствует у 5–7% из них [18]. Пациенты с МДС с изолированным +8 включены в группу промежуточного цитогенетического риска МДС в соответствии с новым пересмотром IPSS (IPSS-R) [19]. Тем не менее, в отличие от других повторяющихся хромосомных изменений, наличие +8 как единственной

цитогенетической аномалии не считается окончательным доказательством МДС при отсутствии морфологических критериев [17]. Поскольку трисомия 8 была обнаружена как конституциональный мозаицизм Т8М у здоровых людей, некоторые авторы не рассматривали ее как онкомаркер [20]. В некоторых исследованиях предполагалось, что +8 может присутствовать в виде Т8М при миелоидных злокачественных опухолях [21, 22], а E. Maserati et al. сообщили, что +8 является конституциональным в 15–20% случаев МДС и острого лейкоза [23]. Учитывая изложенное выше, мы вынуждены признать возможность развития этих состояний у нашего маленького пациента.

Мозаицизм трисомии 8 редко встречается при пренатальной диагностике, а генетическое консультирование затруднено, поскольку давно известно, что эту хромосомную аномалию можно не заметить при анализе амниотической жидкости [12, 24–26]. На самом деле нельзя исключить скрытый, истинный мозаицизм плода в тех случаях, когда хромосомная аномалия ограничивается тканями плаценты; кроме того, ограничены исследования, оценивающие отдаленные результаты (рост, психомоторное развитие, возникновение постнатальных нарушений) у детей с пренатальным выявлением мозаицизма по трисомии 8. M. Cassina et al. в своем исследовании проанализировали клинический исход 17 беременностей с выявлением мозаицизма трисомии 8 с помощью биопсии ворсин хориона и/или амниоцентеза. Авторы показали общий положительный прогноз для случаев с явным ограниченным плацентарным мозаицизмом и случаев с мозаицизмом низкого уровня в амниотической жидкости, если при ультразвуковом исследовании плода не было обнаружено врожденных аномалий. При среднем сроке наблюдения 5,9 года за родившимися детьми ни один не имел патологических проявлений, связанных с Т8М [27]. Совсем недавно похожие данные были опубликованы S.H. Thomsen et al. на основании 37 случаев пренатального обнаружения трисомии 8 [28].

Пациент данного клинического случая был зачат при поддержке ВРТ ЭКО, семье не предлагалось использовать ПГТ (А), возможной причиной стал факт наличия здорового сибса, зачатого с использованием технологий ВРТ ЭКО в той же клинике, при проведении хорионбиопсии на сроке 13 недель у него также не выявлено хромосомной патологии. Однако даже если бы Т8М было выявлено, как показывают имеющиеся на сегодня данные, – невозможно прогнозировать, что он реализуется фенотипически.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мозаицизм трисомии 8 – редкая хромосомная аномалия. Описанный нами клинический случай характеризуется сочетанием ряда тяжелых врожденных пороков, о которых ранее не сообщалось. Это первый зафиксированный случай рождения ребенка с трисомией по 8-й хромосоме после проведения ВРТ ЭКО.



Поступила / Received 30.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2023
Принята в печать / Accepted 28.04.2023

Список литературы / References

- Wiśniewska M., Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Appl Genet.* 2002;43(1):115–118. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084977/>.
- Aksit S., Turker M., Yapark I., Caglayan S., Coskun D., Kansoy S. A case of trisomy 8 mosaicism. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 1998;(28):107–109. Available at: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol28/iss1/23/>.
- Hale N.E., Keane J.F. Jr. Piecing together a picture of trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Am Osteopath Assoc.* 2010;110(1):21–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093650/>.
- Agrawal A., Agrawal R. Warkany syndrome: a rare case report. *Case Rep Pediatr.* 2011;2011:437101. <https://doi.org/10.1155/2011/437101>.
- Udayakumar A.M., Al-Kindy A. Constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome: case report and review. *J Pediatr Genet.* 2013;2(4):197–201. <https://doi.org/10.3233/PGE-13069>.
- Puvabanditsin S., Gengel N., Botti C., Jacob M., Jalil M., Cabrera K., Mehta R. 8p 11 Microduplication Is Associated with Neonatal Stridor. *Mol Syndromol.* 2019;9(6):324–327. <https://doi.org/10.1159/000494796>.
- Gibbons B., Tan S.Y., Barber J.C., Ng C.F., Knight L.A., Lam S., Ng I. Duplication of 8p with minimal phenotypic effect transmitted from a mother to her two daughters. *J Med Genet.* 1999;36(5):419–422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1734374/>.
- Mahjoubi F., Totian S., Kareeme S., Shafegatey Y. Trisomy 8p (p11.2-pter) due to maternal translocation t(8;13)(p11;p12) in a child with dysmorphic features. *Ind J Hum Genet.* 2005;(11):111–113. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf?hg05014>.
- Nusbaum C., Mikkelsen T.S., Zody M.C., Asakawa S., Taudien S., Garber M. et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 8. *Nature.* 2006;19:439(7074):331–335. <https://doi.org/10.1038/nature04406>.
- Yu S., Fiedler S., Stegner A., Graf W.D. Genomic profile of copy number variants on the short arm of human chromosome 8. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(10):1114–1120. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.66>.
- Vander Pluym J.H., O'Sullivan J., Andrew G., Bolduc F.V. Genomic characterization of chromosome 8 pericentric trisomy. *Clin Case Rep.* 2015;3(7):570–577. <https://doi.org/10.1002/ccr3.234>.
- Chen C.P., Chen M., Ko T.M., Ma G.C., Tsai F.J., Tsai M.S. et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 8. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010;49(4):500–505. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(10\)60104-0](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(10)60104-0).
- Pierre R.V. Cytogenetic Studies in Peleukemia: Studies before and after Transition to Acute Leukemia in 17 Subjects. In: Bessis M., Brecher G. (eds.). *Unclassifiable Leukemias.* Springer, Berlin, Heidelberg; 1975, pp. 163–170. https://doi.org/10.1007/978-3-642-66126-6_27.
- Ayraud N., Donzeau M., Raynaud S., Lambert J.C. Cytogenetic study of 88 cases of refractory anemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1983;8(3):243–248. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(83\)90141-3](https://doi.org/10.1016/0165-4608(83)90141-3).
- Пименова М.А., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Домрачева Е.В., Манакова Т.Е., Мальцева Ю.С. и др. Цитогенетическая характеристика гемопоэтических и стромальных клеток-предшественниц при миелодиспластическом синдроме. *Терапевтический архив.* 2013;85(7):34–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20191486>.
- Pimenova M.A., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Domracheva E.V., Manakova T.E., Maltseva Yu.S. et al. Cytogenetic characteristics of hemato-poietic and stromal progenitor cells in myelodysplastic syndrome. *Терапевтический архив.* 2013;85(7):34–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20191486>.
- Tefferi A., Vardiman J.W. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1872–1885. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902908>.
- Saumell S., Solé F., Arenillas L., Montoro J., Valcárcel D., Pedro C. et al. Trisomy 8, a Cytogenetic Abnormality in Myelodysplastic Syndromes, Is Constitutional or Not? *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0129375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129375>.
- Saumell S., Florensa L., Luño E., Sanzo C., Cañizo C., Hernández J.M. et al. Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2012;159(3):311–321. <https://doi.org/10.1111/bjh.12035>.
- Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G., Solé F. et al. Revised international prognostic scoring system (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454–2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>.
- Hasle H., Clausen N., Pedersen B., Bendix-Hansen K. Myelodysplastic syndrome in a child with constitutional trisomy 8 mosaicism and normal phenotype. *Cancer Genet Cytogenet.* 1995;79(1):79–81. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(94\)00099-w](https://doi.org/10.1016/0165-4608(94)00099-w).
- Ganmore I., Smooha G., Izraeli S. Constitutional aneuploidy and cancer predisposition. *Hum Mol Genet.* 2009;18(1):R84–93. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp084>.
- Ripperger T., Tauscher M., Praulich I., Pabst B., Teigler-Schlegel A., Yeoh A. et al. Constitutional trisomy 8p11.21-q11.21 mosaicism: a germline alteration predisposing to myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;155(2):209–217. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08817.x>.
- Maserati E., Aprili F., Vinante F., Locatelli F., Amendola G., Zatterale A. et al. Trisomy 8 in myelodysplasia and acute leukemia is constitutional in 15–20% of cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002;33(1):93–97. <https://doi.org/10.1002/gcc.1214>.
- Klein J., Graham Jr. J.M., Platt L.D., Schreck R. Trisomy 8 mosaicism in chorionic villus sampling: case report and counselling issues. *Prenat Diagn.* 1994;14(6):451–454. <https://doi.org/10.1002/pd.1970140606>.
- Schneider M., Klein-Vogler U., Tomiuk J., Schliephacke M., Leipoldt M., Enders H. Pitfall: amniocentesis fails to detect mosaic trisomy 8 in a male newborn. *Prenat Diagn.* 1994;14(7):651–652. <https://doi.org/10.1002/pd.1970140728>.
- Yan Haelst M.M., Van Opstal D., Lindhout D., Los F.J. Management of prenatally detected trisomy 8 mosaicism. *Prenat Diagn.* 2001;21(12):1075–1078. <https://doi.org/10.1002/pd.215>.
- Cassina M., Calò A., Salviati L., Alghisi A., Montaldi A., Clementi M. Prenatal detection of trisomy 8 mosaicism: Pregnancy outcome and follow up of a series of 17 consecutive cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;221:23–27. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.012>.
- Thomsen S.H., Lund I.C.B., Fagerberg C., Bache I., Becher N., Vogel I. Trisomy 8 mosaicism in the placenta: A Danish cohort study of 37 cases and a literature review. *Prenat Diagn.* 2021;41(4):409–421. <https://doi.org/10.1002/pd.5875>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Каганцов

Концепция и дизайн исследования – И.М. Каганцов, О.Л. Белоног, А.А. Сухоцкая, А.А. Щербаков, Ю.В. Волкова, С.А. Амидхонova, Т.М. Первунина

Написание текста – И.М. Каганцов, О.Л. Белоног, А.А. Сухоцкая

Сбор и обработка материала – И.М. Каганцов, О.Л. Белоног, А.А. Сухоцкая, Т.С. Никулина, Н.А. Петрова, О.А. Ли, Ю.В. Волкова, Т.М. Первунина, Д.В. Петров

Обзор литературы – И.М. Каганцов, О.Л. Белоног, Т.С. Никулина, Н.А. Петрова, О.А. Ли

Перевод на английский язык – И.М. Каганцов

Анализ материала – И.М. Каганцов, О.Л. Белоног, А.А. Сухоцкая, Т.С. Никулина, Н.А. Петрова, Ю.В. Волкова, Т.М. Первунина

Статистическая обработка – И.М. Каганцов

Редактирование – И.М. Каганцов, О.Л. Белоног, Т.С. Никулина, Т.М. Первунина

Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Каганцов

Contribution of authors:

Concept of the article – Ilya M. Kagantsov

Study concept and design – Ilya M. Kagantsov, Olga L. Belonog, Anna A. Sukhotskaya, Anatoliy A. Sherbakov, Yulia V. Volkova,

Surayo A. Amidkhonova, Tatiana M. Pervunina

Text development – Ilya M. Kagantsov, Olga L. Belonog, Anna A. Sukhotskaya

Collection and processing of material – Ilya M. Kagantsov, Olga L. Belonog, Anna A. Sukhotskaya, Tatyana S. Nikulina, Natalia A. Petrova, Olga A. Li, Yulia V. Volkova, Tatiana M. Pervunina, Dmitry V. Petrov
Literature review – Ilya M. Kagantsov, Olga L. Belonog, Tatyana S. Nikulina, Natalia A. Petrova, Olga A. Li
Translation into English – Ilya M. Kagantsov
Material analysis – Ilya M. Kagantsov, Olga L. Belonog, Anna A. Sukhotskaya, Tatyana S. Nikulina, Natalia A. Petrova, Yulia V. Volkova, Tatiana M. Pervunina
Statistical processing – Ilya M. Kagantsov
Editing – Ilya M. Kagantsov, Olga L. Belonog, Tatyana S. Nikulina, Tatiana M. Pervunina
Approval of the final version of the article – Ilya M. Kagantsov

Информация об авторах:

Каганцов Илья Маркович, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией хирургии врожденной и наследственной патологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>; ilkagan@rambler.ru
Белоног Ольга Львовна, врач-генетик, сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; genetica.spb@gmail.com
Сухоцкая Анна Андреевна, к.м.н., доцент, заведующий отделением детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии для новорожденных и детей грудного возраста Перинатального центра, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>; sukhotskaya_aa@almazovcentre.ru
Никulina Татьяна Серафимовна, врач лабораторной диагностики Центральной клинко-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; tatyanikulina@mail.ru
Щербаков Анатолий Анатольевич, врач детский хирург отделения детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии для новорожденных и детей грудного возраста Перинатального центра, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; dxirurgia@mail.ru
Петрова Наталья Александровна, заведующий научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных, доцент кафедры детских болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0479-0850>; natalja5@yandex.ru
Ли Ольга Алексеевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>
Петров Дмитрий Владимирович, заведующий отделением реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог детский, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9497-656X>; petrov_dv@almazovcentre.ru
Волкова Юлия Викторовна, врач-кардиолог, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3505-1062>; volkova8108@mail.ru
Амидхонova Сурайё Азимхонova, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии врожденной и наследственной патологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8505-5083>; samidkhonova@gmail.com
Пervunina Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института педиатрии и перинатологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>; ptm.@yandex.ru

Information about the authors:

Ilya M. Kagantsov, Dr. Sci. (Med.), Head of Research Laboratory for Surgery of Congenital and Hereditary Diseases, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>; ilkagan@rambler.ru
Olga L. Belonog, Geneticist, Researcher, Research Laboratory of Molecular Genetics, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; genetica.spb@gmail.com
Anna A. Sukhotskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Pediatric Surgery for Birth Defects and Acquired Conditions, Perinatal Center, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>; sukhotskaya_aa@almazovcentre.ru
Tatyana S. Nikulina, Laboratory Diagnostics Doctor, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; tatyanikulina@mail.ru
Anatoliy A. Sherbakov, Pediatric Surgeon, Department of Pediatric Surgery for Birth Defects and Acquired Conditions, Perinatal Center, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; dxirurgia@mail.ru
Natalia A. Petrova, Head of Research Laboratory for Physiology and Diseases of Newborns, Associate Professor of Children's Diseases Department, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0479-0850>; natalja5@yandex.ru
Olga A. Li, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>
Dmitry V. Petrov, Head of Intensive Care Unit, Pediatric Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9497-656X>; petrov_dv@almazovcentre.ru
Yulia V. Volkova, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3505-1062>; volkova8108@mail.ru
Surayo A. Amidkhonova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Research Laboratory for Surgery of Congenital and Hereditary Diseases, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8505-5083>; samidkhonova@gmail.com
Tatiana M. Pervunina, Dr. Sci. (Med.), Director, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>; ptm.@yandex.ru

Роль стрессовых факторов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: характеристика тревожно-фобических и депрессивных расстройств

М.В. Шубина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6724-1058>, marg-shubina@mail.ru

С.Ю. Терещенко, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, legise@mail.ru

Н.Н. Горбачева, <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>, n-n-gorbacheva@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Существует достаточно доказательств влияния психоэмоционального состояния детей на развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, многочисленные исследования выявляют у них тревожно-депрессивные расстройства. Однако нет единого представления о конкретных причинно-следственных связях, лежащих в основе патогенеза данного заболевания.

Цель. Выявить особенности и возможные причины тревожно-депрессивных расстройств у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и проанализировать их роль с помощью системно-векторной психологии Ю.И. Бурлана.

Материалы и методы. Обследовано 677 подростков 11–17 лет из педиатрического отделения Клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярск. Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни устанавливали тестированием по русской версии Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire. Для выявления психических расстройств использовали компьютеризированное тестирование “The Development and Well-Being Assessment”.

Результаты. У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью достоверно чаще отмечались всевозможные страхи: страх разлуки – 50,0 (25,1–74,9)%; темноты, грозы, грома, высоты – 66,7 (38,6–86,1)%; крови уколов, ран – 58,3 (31,6–80,8)%; громкого шума – 33,3 (13,9–61,4) %; быть далеко от дома – 41,7 (19,2–68,4)%. У 41,7 (19,2–68,4)% детей имелись проявления депрессии, что в 2 раза чаще, чем в контрольной группе, причем у каждого четвертого имело место самоповреждение. Из причин депрессии указывались разлука с друзьями, приступы паники, страх смерти, тоска, обида, проблемы в учебе, внешность.

Выводы. Подтверждаются причинно-следственные связи, раскрываемые системно-векторной психологией, согласно которой в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни большую роль играют определенные стрессовые факторы в зависимости от типа характера: для эмоциональных детей это всевозможные фобии, разрыв эмоциональных связей, проблемы в отношениях, а для послушных, спокойных детей – обиды, проблемы в учебе и любой фактор новизны (смена обстановки, условий жизни, коллектива).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, депрессия, подростки, системно-векторная психология Ю.И. Бурлана, тестирование “The Development and Well-Being Assessment”, тревожно-фобические расстройства

Благодарности: авторы выражают благодарность Юрию Ильичу Бурлану за разработанную и внедряемую в практику в виде тренингов теорию системно-векторной психологии, а также коллективу врачей и медсестер детского отделения Клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярск за помощь в наборе материала для исследования.

Для цитирования: Шубина М.В., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н. Роль стрессовых факторов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: характеристика тревожно-фобических и депрессивных расстройств. *Медицинский совет.* 2023;17(12):247–253. <https://doi.org/10.21518/ms2023-163>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of stress factors in the formation of gastroesophageal reflux disease in children: characteristics of anxiety-phobic and depressive disorders

Margarita V. Shubina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6724-1058>, marg-shubina@mail.ru

Sergey Yu. Tereshchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, legise@mail.ru

Nina N. Gorbacheva, <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>, n-n-gorbacheva@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. There is enough evidence of the influence of the psycho-emotional state of children on the development of gastroesophageal reflux disease, numerous studies reveal anxiety and depressive disorders in them. However, there is no common understanding of the specific causal relationships underlying the pathogenesis of this disease.

Aim. To identify the features and possible causes of anxiety and depressive disorders in children with gastroesophageal reflux disease and analyze their role using Yu.I. Burlan's system-vector psychology.

Materials and methods. 677 adolescents aged 11–17 years were examined on the basis of the pediatric department in the Clinic of the Research Institute of Medical Problems of the North (Krasnoyarsk). The gastroesophageal reflux disease was diagnosed by testing according to the Russian version of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire. Computerized testing "The Development and Well-Being Assessment" was used to identify mental disorders.

Results. In children with gastroesophageal reflux disease, all kinds of fears were significantly more common: fear of separation – 50.0 (25.1–74.9)%; darkness, thunderstorms, thunder, heights – 66.7 (38.6–86.1)%; blood injections, wounds – 58.3 (31.6–80.8)%; loud noise – 33.3 (13.9–61.4)%; to be far from home – 41.7 (19.2–68.4)%. 41.7 (19.2–68.4)% of children had manifestations of depression, which is 2 times more often than in the control group, and every fourth had self-harm. Separation from friends, panic attacks, fear of death, melancholy, resentment, learning problems, appearance were indicated as the causes of depression.

Conclusions. The causal relationships disclosed by the system-vector psychology, according to which certain stress factors play an important role in the development of gastroesophageal reflux disease. These factors depend on the type of character: for emotional children, these are all kinds of fears, phobias, breaking emotional ties, problems in relationships with others, and for obedient and calm children – resentment, learning problems and any factor of novelty (change of the usual environment, living conditions, team).

Keywords: gastroesophageal reflux disease, depression, adolescents, Yu.I. Burlan's system-vector psychology, testing "The Development and Well-Being Assessment", phobic anxiety disorders

Acknowledgements: The authors would like to express their deepest gratitude to Yuri I. Burlan who developed and advanced the systemic-vector psychology theory to the clinic practice in the form of training. The authors are also indebted to the team of doctors and nurses of the Paediatric Department of the Clinic at the Research Institute of Medical Problems of the North in the city of Krasnoyarsk for assistance in collecting data for the study.

For citation: Shubina M.V., Tereshchenko S.Yu., Gorbacheva N.N. The role of stress factors in the formation of gastroesophageal reflux disease in children: characteristics of anxiety-phobic and depressive disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):247–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-163>.

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

ВВЕДЕНИЕ

О роли психоэмоциональных расстройств в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) свидетельствуют результаты многочисленных исследований [1–23], однако нет четкого представления о конкретных причинно-следственных связях, лежащих в основе данной патологии, рассматриваются только последствия в виде тревожно-депрессивных расстройств. Остается не ясным, почему у одних людей при этих расстройствах развиваются одни болезни, у других – другие, а третьи остаются здоровыми. Да и сами депрессии бывают разные [11]. Напрашивается вывод: либо предрасполагающие условия (особенности характера), либо этиологический фактор (стрессовая ситуация) должны быть одинаковые. Назначая же психотропные препараты, мы убираем только следствие, а причина сохраняется. Непременное условие успеха излечения – зреть в корень – не соблюдается. Хотя в единичных исследованиях и упоминается о наличии детских психотравм при ГЭРБ: алкоголизм в семье, насилие в семье, гиперопека, отсутствие эмоционального контакта в семье, которые были установлены в 64,7% случаев [24], тем не менее не придается этому факту должного внимания, и нет логического объяснения выявленным связям.

Кроме того, остаются открытыми вопросы о коморбидных состояниях и заболеваниях при ГЭРБ, в частности СРК, ожирении, мигрени, астеническом синдроме. Нет единого понимания о связывающем их механизме.

Учитывая существующие проблемы, **целью** нашего исследования было выявить психоэмоциональные особенности и коморбидные состояния у детей с ГЭРБ и проследить их взаимосвязь, а также оценить роль стрессовых

факторов в развитии данной патологии с помощью системно-векторной психологии Юрия Бурлана (СВП)¹.

В предыдущей статье [25] были рассмотрены коморбидные состояния у детей с ГЭРБ и их связь с особенностями характера, которые, согласно СВП, определяют не только психические, но и физические качества человека (в частности, уязвимость клапанного аппарата ЖКТ и лабильность вегетативной нервной системы) и, таким образом, являются предрасполагающими условиями для воздействия стресса и формирования ГЭРБ. Согласно СВП, для каждого типа характера стрессовыми факторами будут разные причины и события. Для эмоционально-лабильных детей (с такой же лабильной вегетативной нервной системой) – это, прежде всего, разрушение эмоциональных связей, а в корне всех проблем лежит страх за свою жизнь. Для ответственных, послушных детей, стремящихся к качеству во всем (с чувствительным клапанным аппаратом), – это обиды, предательства друзей, фактор новизны, перемены, быстрый темп жизни².

Цель. Выявить особенности и возможные причины тревожно-депрессивных расстройств у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и проанализировать их роль с помощью системно-векторной психологии Ю.И. Бурлана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 677 подростков в возрасте 11–17 лет на базе педиатрического отделения Клиники НИИ медицинских проблем Севера (г. Красноярск). Диагноз «ГЭРБ» устанавливали при тестировании

¹ <https://www.yburlan.ru>.

² Там же.

на наличие изжоги и/или отрыжки за последнюю неделю по русской версии Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ). Сумма баллов по 6 вопросам GerdQ варьировалась в пределах 0–18, диагностически значимой принималась оценка 8 и более баллов. При этом суммарная оценка более 3 баллов на последние 2 вопроса о наличии изжоги в ночное время и приеме каких-либо лекарственных препаратов по поводу изжоги расценивалась как более высокая вероятность наличия ГЭРБ. Таким образом, все дети были разделены на 3 группы: 1) 538 детей без ГЭРБ (контрольная группа); 2) 97 детей с вероятным наличием ГЭРБ – общая сумма баллов 8 и более, но на последние два вопроса анкеты сумма баллов 3 и менее (ГЭРБ1); 3) 42 человека с высокой вероятностью ГЭРБ (ГЭРБ2) – общая сумма баллов 8 и более и на последние 2 вопроса сумма баллов более 3.

Для выявления психических расстройств использовалось компьютеризированное тестирование “The Development and Well-Being Assessment” (DAWBA) [26], с помощью которого можно определить вероятный диагноз 11 психических расстройств: тревожное расстройство, специфические фобии, социальная фобия, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессивное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), оппозиционно-вызывающее расстройство и расстройства поведения (чувствительность 92%, специфичность 89%).

Данные были проанализированы с помощью компьютерной программы STATISTIKA 7. Результаты приведены как средние значения со средним стандартным отклонением либо как процентные доли с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для оценки различий между группами использовался тест Pearson Chi-square (PCS), между двумя группами – тест Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью анализа имеющихся психологических проблем у детей с ГЭРБ было использовано компьютерное тестирование в программе DAWBA, согласно которому у них достоверно чаще, чем у здоровых, отмечались всевозможные страхи (табл. 1), в т. ч. страх разлуки (разрыва эмоциональных связей), что имеет большое травмирующее значение для этих детей, учитывая их особенности характера, выявленные в предыдущих исследованиях [25]. Таким образом, можно сказать, что именно страх играет решающую этиопатогенетическую роль в развитии ГЭРБ у детей с предрасполагающими особенностями характера.

Еще следует отдельно рассмотреть наличие депрессии у детей с ГЭРБ. По данным разных авторов, депрессией при ГЭРБ страдает от 41,4 до 57% взрослых [6–8, 13]. Однако само понятие «депрессия» объединяет ряд совершенно различных состояний – от печали, уныния до невыносимой тоски с суицидальными мыслями. Существует даже понятие «соматизированная, скрытая депрессия», когда на первый план выходят различные соматические

симптомы, чаще функционального характера, а психические нарушения незаметны [5, 11]. С точки зрения СВП, в зависимости от типа характера и депрессия у людей проявляется и переносится по-разному. Неудовлетворение желаний, отсутствие реализации в обществе, травмирующие ситуации, а у детей это еще и потеря чувства безопасности и защищенности со стороны родителей (крик, насилие, унижение) приводят к страданию. У одних это проявляется астеническим синдромом, синдромом хронической усталости, апатией, у других – бурным проявлением эмоций, истериками. И только те, которые не совсем понимают свои желания и, главное, как их достичь, т. е. чья цель – познать смысл своей жизни, впадают в истинную глубокую депрессию, выходом из которой, по их мнению, является только смерть как освобождение души из телесных оков для столь желанного раскрытия смысла бытия. Таким образом, под маской депрессии могут встречаться самые разнообразные состояния и, главное, причины, их вызвавшие. У одних – это разрыв эмоциональных связей (смерть, развод, расставание, ссора), у других – нестерпимые обиды или, напротив, невыносимое чувство вины, у третьих – неудачи на пути к достижению материального или социального превосходства, деструктивная зависть, а у кого-то – отсутствие понимания смысла жизни³. Учитывая это, представляется более важным выявление самой причины депрессии, а не просто констатация ее как факта.

В нашем исследовании возможность наличия депрессии у детей с ГЭРБ определялась с помощью компьютерного тестирования в программе DAWBA (рис. 1, 2).

Полученные данные показывают, что почти у каждого второго ребенка с ГЭРБ2 и у каждого третьего с ГЭРБ1 имеются проявления депрессивного состояния, что в 1,5–2 раза больше, чем у детей без симптомов ГЭРБ. Кроме того, более подробно были проанализированы причины и проявления депрессии у этих детей (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что даже у детей без ГЭРБ в половине случаев отмечались отдельные симптомы, характерные для депрессии, в то время как у детей с высокой вероятностью ГЭРБ данный показатель составил более 90%. Самым частым симптомом была грусть в сочетании (или без) с раздражительностью и потерей интереса, тогда как самоповреждение отмечалось значительно реже. У детей без ГЭРБ до этого дело доходило всего в 6,6% случаев, а вот среди детей с высокой вероятностью ГЭРБ уже каждый четвертый ребенок когда-либо наносил себе повреждение. С такой же частотой у них отмечались и мысли о смерти. Кроме того, одним из самых частых симптомов у детей с ГЭРБ, по сравнению со здоровыми, была усталость и, как следствие, продолжительный сон.

Анализируя эти данные, можно предположить, что, действительно, среди пациентов с ГЭРБ чаще встречаются дети, рассуждающие о смысле жизни, смерти, и, не находя ответов на свои вопросы, впадающие в тяжелую депрессию. Но с другой стороны, наносить себе повреждения могут и импульсивные, эмоциональные дети, которые, испытывая разочарование, предательство, разрыв эмоциональных связей, стараются

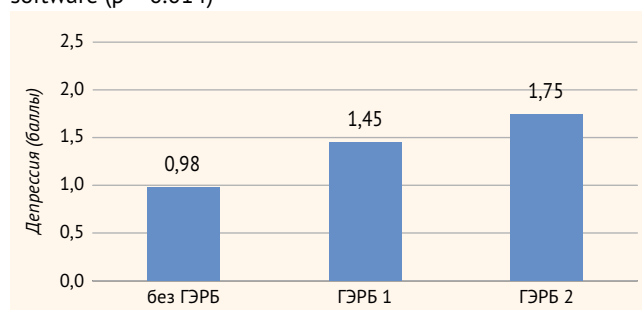
³ <https://www.yburlan.ru>.

- **Таблица 1.** Частота встречаемости симптомов тревожных расстройств у детей с ГЭРБ, % (95% ДИ)
 ● **Table 1.** Frequency of anxiety disorder symptoms in children with GERD, % (95% CI)

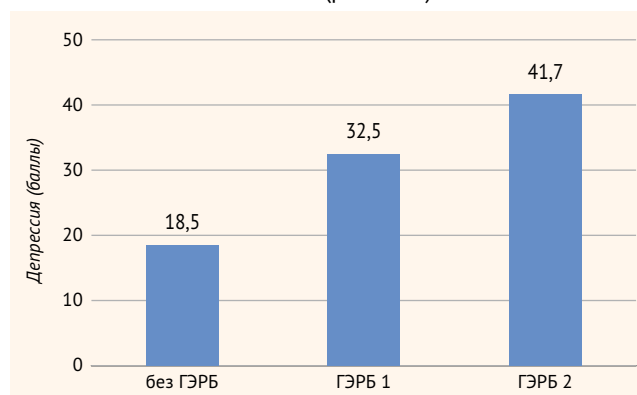
Симптомы	Без ГЭРБ	ГЭРБ 1	ГЭРБ 2	P
	N = 121	N = 40	N = 12	
Симптомы тревоги разлуки				
Отсутствуют	54,5 (45,7–63,2)	57,5 (42,1–71,5)	41,7 (19,2–68,4)	
Страх потери ЧП или что-то плохое случится с ним	38,8 (30,6–47,8)	42,5 (28,5–57,9)	50,0 (25,1–74,9)	
Страх, что отберут у ЧП	22,3 (15,8–30,5)	22,5 (12,4–37,6)	33,3 (13,9–61,4)	
Не хочет идти в школу	9,1 (5,2–15,6)	10,0 (4,1–23,1)	16,7 (5,0–45,4)	
Боится спать один	9,9 (5,8–16,6)	7,5 (2,7–19,9)	50,0 (25,1–74,9)	$P_{0-2} < 0,001$ $P_{1-2} = 0,001$
Спит с ЧП, проверяет ЧП по ночам	9,1 (5,2–15,6)	7,5 (2,7–19,9)	41,7 (19,2–68,4)	$P_{0-2} = 0,001$ $P_{1-2} = 0,006$
Страх спать в незнакомом месте	20,7 (14,4–28,7)	25,0 (14,2–40,3)	41,7 (19,2–68,4)	$P_{0-2} = 0,099$
Снятся кошмары в разлуке	18,2 (12,3–26,0)	17,5 (8,8–32,1)	41,7 (19,2–68,4)	$P_{0-2} = 0,056$ $P_{1-2} = 0,087$
Тревожность в связи с ожидаемой разлукой	20,7 (14,4–28,7)	20,0 (10,6–34,9)	50,0 (25,1–74,9)	$P_{0-2} = 0,024$ $P_{1-2} = 0,045$
Агорафобия				
Наличие симптомов	37,2 (29,1–46,1)	40,0 (26,3–55,5)	58,3 (31,6–80,8)	
Страх толпы	8,3 (4,6–14,7)	17,5 (8,8–32,1)	16,7 (5,0–45,4)	
Страх общественных мест	4,2 (1,8–9,4)	10,0 (4,1–23,1)	16,7 (5,0–45,4)	$P_{0-2} = 0,068$
Страх путешествовать в одиночку	18,2 (12,3–26,0)	22,5 (12,4–37,6)	41,7 (19,2–68,4)	$P_{0-2} = 0,056$
Страх быть далеко от дома	21,5 (15,1–29,6)	12,5 (5,6–26,2)	41,7 (19,2–68,4)	$P_{1-2} = 0,008$
Специфические фобии				
Отсутствуют	9,1 (5,2–15,6)	10,0 (4,1–23,1)	8,3 (1,9–36,0)	
Грозы, грома, высоты	42,1 (33,7–51,1)	35,0 (22,1–50,6)	66,7 (38,6–86,1)	$P_{0-2} = 0,104$ $P_{1-2} = 0,057$
Темноты	28,9 (21,6–37,6)	25,0 (14,2–40,3)	66,7 (38,6–86,1)	$P_{0-2} = 0,009$ $P_{1-2} = 0,010$
Громкого шума	11,6 (7,0–18,5)	10,0 (4,1–23,1)	33,3 (13,9–61,4)	$P_{0-2} = 0,038$ $P_{1-2} = 0,055$
Крови, укулов, ран	20,7 (14,4–28,7)	17,5 (8,8–32,1)	58,3 (31,6–80,8)	$P_{0-2} = 0,004$ $P_{1-2} = 0,007$
Зубных врачей, докторов	38,8 (30,6–47,8)	37,5 (24,2–53,1)	41,7 (19,2–68,4)	
Рвоты, удушья, болезни	63,6 (54,7–71,7)	60,0 (44,5–73,7)	83,3 (54,6–95,0)	
Некоторых видов транспорта	24,8 (24,8–33,2)	12,5 (5,6–26,2)	33,3 (13,9–61,4)	$P_{1-2} = 0,101$
Замкнутых пространств	23,1 (16,5–1,4)	17,5 (8,8–32,1)	33,3 (13,9–61,4)	
Чудищ	22,3 (15,8–30,5)	30,0 (18,1–45,5)	41,7 (19,2–68,4)	

Примечание: ЧП – человек, к которому привязан ребенок.

- **Рисунок 1.** Вероятность наличия депрессии у детей с ГЭРБ, определенная по результатам компьютерного тестирования в программе DAWBA ($p = 0,014$)
 ● **Figure 1.** Probability of the presence of depression in children with GERD evaluated by web-based diagnostic interviews using the Development and Well-Being Assessment (DAWBA) software ($p = 0.014$)



- **Рисунок 2.** Частота встречаемости депрессии с вероятностью ее наличия 15% и более у детей с ГЭРБ ($p = 0,058$)
 ● **Figure 2.** Incidence of depression with a probability of 15% or more in children with GERD ($p = 0.058$)



● **Таблица 2.** Характеристика депрессии, % (95% ДИ)
 ● **Table 2.** Characteristics of depression, % (95% CI)

Симптомы	Без ГЭРБ	ГЭРБ 1	ГЭРБ 2	P
	N = 121	N = 40	N = 12	
Нет симптомов	43,8 (35,3–43,8)	30,0 (18,1–45,5)	8,3 (1,9–36,0)	$P_{0.2} = 0,018$
Грусть	42,1 (33,7–51,1)	45,0 (30,7–60,3)	66,7 (38,6–86,1)	$P_{0.2} = 0,104$
Раздражительность	30,6 (23,1–39,3)	40,0 (26,3–55,5)	50,0 (25,1–74,9)	
Потеря интереса	30,6 (23,1–39,3)	40,0 (26,3–55,5)	41,7 (19,2–68,4)	
Самоповреждение	10,7 (6,4–17,5)	17,5 (8,8–32,1)	25,0 (19,2–68,4)	$P_{0.2} = 0,148$
Разговоры о самоповреждении	5,8 (2,9–11,5)	12,5 (5,6–26,2)	16,7 (5,0–45,4)	
Недавнее (за 4 нед.) самоповреждение	1,7 (0,5–5,8)	0	0	
Самоповреждение когда-либо	6,6 (3,4–12,5)	7,5 (2,7–19,9)	25,0 (19,2–68,4)	$P_{0.2} = 0,029$
Сопутствующие симптомы				
Усталость	16,5 (11,0–24,2)	25,0 (14,2–40,3)	41,7 (19,2–68,4)	$P_{0.2} = 0,035$
Изменение аппетита	10,7 (6,4–17,5)	20,0 (10,6–34,9)	16,7 (5,0–45,4)	
Изменение веса	7,4 (4,0–13,5)	2,5 (0,6–12,9)	8,3 (1,9–36,0)	
Бессонница	9,1 (5,2–15,6)	17,5 (8,8–32,1)	8,3 (1,9–36,0)	
Слишком много спит	9,9 (5,8–16,6)	17,5 (8,8–32,1)	41,7 (19,2–68,4)	$P_{0.2} = 0,002$
Возбуждение	12,4 (7,7–19,5)	15,0 (7,2–29,2)	25,0 (19,2–68,4)	
Чувство вины, никчемности	15,7 (10,3–23,2)	20,0 (10,6–34,9)	16,7 (5,0–45,4)	
Плохая сосредоточенность	13,3 (8,3–20,4)	22,5 (12,4–37,6)	16,7 (5,0–45,4)	
Мысли о смерти	8,3 (4,6–14,6)	10,0 (4,1–23,1)	25,0 (19,2–68,4)	$P_{0.2} = 0,066$
Причины депрессии				
Потеря интереса	0	7,5 (2,7–19,9)	0	$P_{0.1} = 0,003$
Смерть близкого	4,1 (1,8–9,3)	5,0 (1,5–16,5)	0	
Жизненные трудности	0	2,5 (0,6–12,9)	0	
Социальный страх	1,7 (0,5–5,8)	0	0	
Сексуальное насилие	0,8 (0,2–4,5)	0	0	
Ссора с друзьями, близкими	2,5 (0,9–7,0)	0	0	
Разлука с друзьями, близкими	1,7 (0,5–5,8)	5,0 (1,5–16,5)	8,3 (1,9–36,0)	
Приступы паники, страх смерти	0	2,5 (0,6–12,9)	8,3 (1,9–36,0)	$P_{0.2} = 0,002$
Уборка в квартире	0,8 (0,2–4,5)	0	0	
Характер	1,7 (0,5–5,8)	0	0	
Сверхтревожность	0,8 (0,2–4,5)	0	0	
Когда происходит все не так, как хочу	0,8 (0,2–4,5)	0	0	
Предательство	0,8 (0,2–4,5)	0	0	
Тоска	0,8 (0,2–4,5)	0	8,3 (1,9–36,0)	$P_{0.2} = 0,042$
Обида	0,8 (0,2–4,5)	0	8,3 (1,9–36,0)	$P_{0.2} = 0,042$
Переживание за учебу, экзамены	1,7 (0,5–5,8)	5,0 (1,5–16,5)	0	
Лень, усталость, не успевает ничего сделать	0,8 (0,2–4,5)	5,0 (1,5–16,5)	0	$P_{0.1} = 0,089$
Одиночество	0,8 (0,2–4,5)	0	0	
Отдых	0	2,5 (0,6–12,9)	0	
Зависть	0	2,5 (0,6–12,9)	0	
Прошлые ошибки	0	2,5 (0,6–12,9)	0	
Внешность	0	0	8,3 (1,9–36,0)	$P_{0.2} = 0,002$

вернуть к себе внимание любой ценой. На самом деле они очень боятся смерти и не способны совершить суицид. Такое предположение подтверждается и событиями, которые указали дети в причинах их депрессивного состояния: смерть близкого, разлука с друзьями, панические атаки, страх смерти. Именно это является самым сильным стрессом для эмоционально-лабильных детей. А такие причины депрессии, как обиды, переживания за экзамены, учебу, лень, характеризуют детей послушных, для которых на первом месте стоит учеба, справедливость и честность во всем. Нарушение справедливости, когда их не оценили, не похвалили, не отблагодарили или же предали, оскорбили, не выслушали, вызывает у них обиду, которая отравляет им всю жизнь. Причем корень обиды в том, что они ожидают справедливого отношения к себе: если они поступают хорошо во всем, то и другие по отношению к ним должны поступать так же, что, к сожалению, не всегда получается, ведь все люди разные. Если же делать добро кому-нибудь, не ожидая ответа, то и обид не будет⁴.

Таким образом, анализ причин и симптомов депрессии в нашем случае снова подтверждает, что среди детей с ГЭРБ преобладают эмоционально-лабильные и послушные дети, и указывает на необходимость дифференцированного подхода к детям с депрессией: у каждого характера свои причины.

Другие авторы при анализе депрессивного состояния у пациентов с ГЭРБ также отмечали жалобы в основном астено-невротического характера: пассивность, замкнутость, затруднение контакта с окружающими людьми, нарастающая неуверенность в себе, недовольство собой, неудовлетворенность своим состоянием, нарушения сна, усталость, ворчливость, тревожное чувство утраты жизнестойкости и снижения общего жизненного тонуса [4, 17].

⁴ <https://www.yburlan.ru>.

Также отмечалось чувство жалости к себе, трудности при необходимости концентрации внимания, снижение интереса к жизни и социальной активности, пониженная самооценка, чувство безнадежности [4]. Причем по степени выраженности депрессии преобладали умеренные или легкие формы.

ВЫВОДЫ

Основными стрессовыми факторами, способствующими развитию ГЭРБ, для эмоциональных детей являются всевозможные страхи, фобии, разрыв эмоциональных связей, проблемы в отношениях с окружающими, а для послушных, спокойных детей – обиды, проблемы в учебе и любой фактор новизны (смена обстановки, условий жизни, коллектива). Кроме того, для любого ребенка стрессовым фактором будет потеря чувства безопасности и защищенности со стороны родителей (крик, физическое насилие, унижение).

Таким образом, в нашем исследовании подтверждается основные закономерности, раскрываемые СВП, т. е. в основе развития ГЭРБ у детей лежат определенные психоэмоциональные черты характера и соответствующие им морфологические и функциональные особенности организма (в частности, уязвимость сфинктерного аппарата ЖКТ), а также критические для них (травмирующие) стрессовые ситуации. Учитывая это, у всех детей с ГЭРБ необходимо выявлять данные ситуации и воздействовать на них или на отношение к ним. Кроме того, важно объяснять таким детям и (что особенно важно) их родителям особенности их характера, в чем состоят их сильные и слабые стороны, помогать с выбором кружков, где бы они могли развивать и реализовывать свои таланты, эмоции.

Поступила / Received 25.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2023

Принята в печать / Accepted 15.05.2023

Список литературы / References

- Загорский С.Э., Назаренко О.Н. Влияние психосоциальных факторов на качество жизни у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом. *Медицинская панорама*. 2013;(3):23–26. Zagorsky S.E., Nazarenko O.N. Influence of psychosocial factors on the quality of life in children and adolescents with reflux esophagitis. *Meditsinskaya Panorama*. 2013;(3):23–26. (In Russ.)
- Гришечкина И.А. ГЭРБ и психологическая структура личности. *Вестник современной клинической медицины*. 2010;(1):49–50. Режим доступа: <http://vskmjjournal.org/ru/vypuski-zhurnala/29-2010-ru/119-tom-3-prilozhenie-1-2010.html>. Grishechkina I.A. GERD and the psychological structure of personality. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2010;(1):49–50. (In Russ.) Available at: <http://vskmjjournal.org/ru/vypuski-zhurnala/29-2010-ru/119-tom-3-prilozhenie-1-2010.html>.
- Кузьмина А.А., Реука Е.Ю., Мандрова О.О. Особенности эмоционально-личностной сферы детей с ГЭРБ. В: Николенко В.Н., Аброськина О.В., Суетенков Д.Е. (ред.). *Молодые ученые – здравоохранению: материалы 71-й межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 65-летию со Дня Победы в Великой Отечественной войне. Ч. 2. Саратов, 22–24 апреля 2010 г.* Саратов: Издательство «КУБиК»; 2010. С. 101–102. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5389?ysclid=lhszw0bxcf168398698>. Kuzmina A.A., Reuka E.Yu., Mandrova O.O. Features of the emotional and personal sphere of children with GERD. In: Nikolenko V.N., Abroskina O.V., Suetenkov D.E. (eds.). *Young scientists – Healthcare: materials of the 71st inter-regional scientific and practical conference of students and young scientists with international participation, dedicated to the 65th anniversary of Victory in the Great Patriotic War. Part 2. Saratov, April 22–24, 2010*. Saratov: Publishing House "KUBIK"; 2010. 101–102 pp. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5389?ysclid=lhszw0bxcf168398698>.
- Трофимов В.И., Безруков Ю.Н. Психосоматические аспекты лечения ГЭРБ. *Архив внутренней медицины*. 2015;(5):55–61. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-5-18>. Trofimov V.I., Bezrukov Yu.N. Psychosomatic aspects in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2015;(5):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-5-18>.
- Kielholts P., Poldinger W., Adams C. *Masked Depression*. Basel; 2003.
- Bai P., Bano S., Kumar S., Sachdev P., Ali A., Dembra P. et al. Gastroesophageal reflux disease in the young population and its correlation with anxiety and depression. *Cureus*. 2021;13(5):e15289. <https://doi.org/10.7759/cureus.15289>.
- Mohammad S., Chandio B., Soomro A.A., Lakho S., Ali Z., Ali Soomro Z., Shaukat F. Depression and anxiety in patients with gastroesophageal reflux disorder with and without chest pain. *Cureus*. 2019;11(11):e6103. <https://doi.org/10.7759/cureus.6103>.
- Wong M.W., Liu T.T., Yi C.H., Lei W.Y., Hung J.S., Cock C. et al. Oesophageal hypervigilance and visceral anxiety relate to reflux symptom severity and psychological distress but not to acid reflux parameters. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(7):923–930. <https://doi.org/10.1111/apt.16561>.
- Wu J.C., Cheung C.M., Wong V.W., Sung J.J. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):690–695. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.023>.
- Li X., Ding F., Luo P., Yang J., Liu Z., Liu J. et al. Study on the therapeutic effects of drug and cognitive-behavioral therapy on non-erosive reflux

- disease patients with emotional disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:115. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00115>.
11. Фирсова Л.Д. Депрессивное расстройство в практике гастроэнтеролога. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(36):82–85. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-82-85>.
Firsova L.D. Depressive disorder in the practice of a gastroenterologist. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;(36):82–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-82-85>.
 12. Петренко Т.С., Ретюнский К.Ю., Ильинская О.Е., Моричева Е.А., Сайфуллина Е.Р. Психоневрологические расстройства у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Психическое здоровье*. 2019;(8):18–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41101563>.
Petrenko T.S., Retyunsky K.Yu., Ilyinskaya O.E., Moricheva E.A., Sayfullina E.R. Neuropsychiatric disorders in children with gastroesophageal reflux disease. *Psikhicheskoe Zdravie*. 2019;(8):18–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41101563>.
 13. Lapina N.S., Borovkov N.N. Anxious depressive conditions in patients with gastroesophageal reflux disease. *Klin Med (Mosk)*. 2008;86(2):59–62. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18368796>.
 14. Meuret A.E., Tunnell N., Roque A. Anxiety disorders and medical comorbidity: treatment implications. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:237–261. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_15.
 15. Javadi SAHS, Shafikhani AA. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electron Physician*. 2017;9(8):5107–5112. <https://doi.org/10.19082/5107>.
 16. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Saleh C.M., Smout A.J. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1089–1095.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.034>.
 17. Kang S.G., Hwang H.J., Kim Y., Lee J., Oh J.H., Kim J. et al. Reflux esophagitis and fatigue: are they related? *J Clin Med*. 2021;10(8):1588. <https://doi.org/10.3390/jcm10081588>.
 18. Kim J.Y., Kim N., Seo P.J., Lee J.W., Kim M.S., Kim S.E. et al. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(3):344–354. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.3.344>.
 19. Wong M.W., Bair M.J., Chang W.C., Hsu C.S., Hung J.S., Liu T.T. et al. Clinical and psychological characteristics in gastroesophageal reflux disease patients overlapping with laryngopharyngeal reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1720–1726. <https://doi.org/10.1111/jgh.14651>.
 20. Wang R., Wang J., Hu S. Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01717-5>.
 21. Choi J.M., Yang J.I., Kang S.J., Han Y.M., Lee J., Lee C. et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):593–602. <https://doi.org/10.5056/jnm18069>.
 22. Taft T.H., Triggs J.R., Carlson D.A., Guadagnoli L., Tomasino K.N., Keefer L., Pandolfino J.E. Validation of the oesophageal hypervigilance and anxiety scale for chronic oesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(9):1270–1277. <https://doi.org/10.1111/apt.14605>.
 23. He M., Wang Q., Yao D., Li J., Bai G. Association between psychosocial disorders and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(2):212–221. <https://doi.org/10.5056/jnm21044>.
 24. Рыкова С.М., Погромов А.П., Дюкова Г.М., Вейн А.М. Психовегетативные нарушения у больных с функциональными расстройствами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;(4):21–26. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3558>.
Rykova S.M., Pogromov A.P., Dyukova G.M. Psychovegetative disorders in patients with functional disorders of the upper gastrointestinal tract and GERD. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2003;(4):21–26. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3558>.
 25. Шубина М.В., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н., Новицкий И.А. Коморбидная патология у детей с гастроэзофагеально-рефлюксной болезнью: причинно-следственные связи, раскрываемые системно-векторной психологией Ю.И. Бурлана. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(6):145. <https://doi.org/10.17513/spno.29361>.
Shubina M.V., Tereshchenko S.Y., Gorbacheva N.N., Novitskiy I.A. Comorbid pathology in children with gastroesophageal-reflux disease: causal-investigative relationship discovered by system-vector psychology Yu.I. Burlana. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(6):145. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.29361>.
 26. Goodman R., Ford T., Richards H., Gatward R., Meltzer H. The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000;41(5):645–655. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10946756>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Шубина

Концепция и дизайн исследования – С.Ю. Терещенко

Написание текста – М.В. Шубина

Сбор и обработка материала – М.В. Шубина, Н.Н. Горбачева

Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Шубина, С.Ю. Терещенко, Н.Н. Горбачева

Contribution of authors:

Concept of the article – Margarita V. Shubina

Study concept and design – Sergey Yu. Tereshchenko

Text development – Margarita V. Shubina

Collection and processing of material – Margarita V. Shubina, Nina N. Gorbacheva

Approval of the final version of the article – Margarita V. Shubina, Sergey Yu. Tereshchenko, Nina N. Gorbacheva

Информация об авторах:

Шубина Маргарита Валерьевна, младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; marg-shubina@mail.ru

Терещенко Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; legise@mail.ru

Горбачева Нина Николаевна, старший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; n-n-gorbacheva@yandex.ru

Information about the authors:

Margarita V. Shubina, Junior Research Associate, Clinical Research Unit of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; marg-shubina@mail.ru

Sergey Yu. Tereshchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Clinical Research Unit of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; legise@mail.ru

Nina N. Gorbacheva, Senior Research Associate, Clinical Research Unit of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; n-n-gorbacheva@yandex.ru

Роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков

О.В. Смирнова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

И.Э. Каспарова, <https://orcid.org/0000-0001-9464-6133>, impn@impn.ru

Обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660062, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

За последние 20 лет доля детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением значительно увеличилась в большинстве стран. Ожирение представляет собой основной кардиометаболический риск и тесно связано с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Существует много неопределенности в отношении диагностики метаболического синдрома у детей, в основном из-за различных и противоречивых предложенных определений. Распространенность метаболического синдрома значительно различалась у детей (от 6 до 39%) в зависимости от применяемых критериев определения. В соответствии с этими определениями только 2% детей соответствовали всем критериям метаболического синдрома. В течение последнего десятилетия исследования показали, что параллельно с увеличением распространенности ожирения в педиатрической популяции НАЖБП стала наиболее распространенной формой заболевания печени в детском возрасте. При НАЖБП воспалительные цитокины/адипокины и другие факторы приводят к стеатогепатиту и/или фиброзу. Недавно было идентифицировано несколько адипоцитокинов и воспалительных цитокинов со значительной положительной (лептин, хемерин, васпин, TNF- α , IL-6 и IL-8) или отрицательной (адипонектин) связью с метаболическими факторами риска. Некоторые из них можно рассматривать как патофизиологические факторы, связывающие ожирение и его осложнения, такие как резистентность к инсулину и НАЖБП. Однако данные о других адипоцитокинах и их роли в метаболизме остаются спорными и частично неизвестными, особенно в отношении их роли в детском возрасте (резистин, NAMPT, FGF-21, A-FABP, RBP4, липокалин-2, оментин-1, вчСРБ). Адипоцитокины являются новым и действенным инструментом не только для диагностики и стратификации НАЖБП и метаболического синдрома, но и как потенциальная терапевтическая мишень. Адипоцитокиновая терапия требует дальнейшего изучения у всех больных с метаболическим синдромом и НАЖБП, особенно у детей и подростков.

Ключевые слова: адипоцитокины, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, дети, подростки

Для цитирования: Смирнова О.В., Каспарова И.Э. Роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков. *Медицинский совет.* 2023;17(12):254–262. <https://doi.org/10.21518/ms2022-061>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of adipocytokines in the development of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents

Olga V. Smirnova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Irina E. Kasparova, <https://orcid.org/0000-0001-9464-6133>, impn@impn.ru

Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Over the past 20 years, the proportion of overweight and obese children and adolescents has increased significantly in most countries. Obesity represents a major cardiometabolic risk and is closely associated with comorbidities such as hypertension, hyperlipidemia, hyperinsulinemia, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). There is a lot of uncertainty regarding the diagnosis of metabolic syndrome in children, mainly due to the various and conflicting definitions that have been proposed. The prevalence of metabolic syndrome varied significantly in children (from 6 to 39%) depending on the applied definition criteria. According to these definitions, only 2% of children met all the criteria for metabolic syndrome. Over the past decade, studies have shown that, in parallel with the increase in the prevalence of obesity in the pediatric population, NAFLD has become the most common form of liver disease in childhood. In NAFLD, inflammatory cytokines/adipokines and other factors lead to steatohepatitis and/or fibrosis. Recently, several adipocytokines and inflammatory cytokines have been identified with significant positive (leptin, chemerin, vaspin, TNF- α , IL-6 and IL-8) or negative (adiponectin) associations with metabolic risk factors. Some of them can be considered as pathophysiological factors linking obesity and its complica-

tions such as insulin resistance and NAFLD. However, data on other adipocytokines and their role in metabolism remain controversial and partially unknown, especially with regard to their role in childhood (resistin, NAMPT, FGF-21, A-FABP, RBP4, lipocalin-2, omentin-1, hsCRP). Adipocytokines are a novel and powerful tool not only for the diagnosis and stratification of NAFLD and the metabolic syndrome, but also as a potential therapeutic target. Adipocytokine therapy requires further study in all patients with metabolic syndrome and NAFLD, especially in children and adolescents.

Keywords: adipocytokines, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, children, adolescents

For citation: Smirnova O.V., Kasparova I.E. The role of adipocytokines in the development of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):254–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-061>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет доля детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением значительно увеличилась в большинстве стран, в т. ч. и в России. Хотя в некоторых странах распространенность ожирения в молодом возрасте стабилизировалась или даже несколько снизилась, число подростков с ожирением продолжает увеличиваться [1]. По данным Немецкого обследования здоровья детей и подростков (KIGGS), проведенного в 2006 г., 15% всех детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет имели избыточный вес, а 6,3% страдали ожирением. Более поздние исследования подтверждают ту же тенденцию, характерную и для России [2]. Эта эпидемия детского ожирения ответственна за возникновение метаболических заболеваний, ранее ограничивавшихся тучными взрослыми [3]. Ожирение представляет собой основной кардиометаболический риск и тесно связано с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, СД2 и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [4]. Совокупность этих заболеваний широко известна как метаболический синдром (МС) [4]. В нескольких эпидемиологических исследованиях сообщалось, что МС не только представляет собой простой кластер нескольких метаболических осложнений, связанных с наличием жировой ткани, но и является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Многочисленные метаанализы подсчитали, что метаболический синдром связан с двукратным увеличением сердечно-сосудистых исходов и 1,5-кратным увеличением смертности от всех причин [6]. Все это определяет актуальность изучения данной темы.

КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В последние годы наблюдается большой научный интерес к определению критериев метаболического синдрома как у детей, так и у взрослых. Существует много неопределенностей в отношении диагностики метаболического синдрома у детей, в основном из-за различных и противоречивых предложенных определений. С 2003 г. было предложено несколько определений метаболического синдрома у детей: S. Cook et al. – окружность талии ≥ 90 перцентилей, систолическое или диастолическое артериальное давление ≥ 90 перцентилей, триглицериды $\geq 1,24$ ммоль/л или ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л, уровень

глюкозы натощак $\geq 6,11$ ммоль/л; M. Cruz и M. Coran – окружность талии > 90 перцентилей, кровяное давление ≥ 90 перцентилей, уровень триглицеридов ≥ 90 перцентилей или ЛПВП ≤ 10 перцентилей, толерантность к глюкозе; R. Weiss et al. – ИМТ z-score ≥ 2 , кровяное давление > 95 перцентилей, ЛПВП < 5 перцентилей, триглицериды > 95 перцентилей, толерантность к глюкозе; R. Viner et al. – ИМТ ≥ 95 перцентилей, систолическое кровяное давление ≥ 95 перцентилей, триглицериды $\geq 11,69$ ммоль/л или ЛПВП $\leq 0,91$ ммоль/л или общий холестерин ≥ 95 перцентилей, инсулин $\geq 104,2$ пмоль/л или уровень глюкозы натощак $\geq 5,55$ ммоль/л; P. Zimmet et al. – окружность талии ≥ 90 перцентилей, систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст., уровень триглицеридов $\geq 1,69$ ммоль/л или ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л, значение глюкозы натощак $\geq 5,55$ ммоль/л; S. de Ferranti et al. – окружность талии > 75 перцентилей, кровяное давление > 90 перцентилей, уровень триглицеридов $\geq 1,1$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,17$ ммоль/л (для девочек) и $1,3$ ммоль/л (для мальчиков), уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; W. Ahrens et al. – мониторируемые показатели: окружность талии ≥ 90 –95 перцентилей, отношение систолического артериального давления к диастолическому ≥ 90 –95 перцентилей, уровень триглицеридов ≥ 90 –95 перцентилей или ЛПВП ≤ 5 –10 перцентилей, HOMA-IR ≥ 90 –95 перцентилей или значение глюкозы натощак ≥ 90 –95 перцентилей [7–13]. В 2007 г. T. Reinehr сравнил различные определения метаболического синдрома в когорте из 1 205 детей и подростков. Распространенность метаболического синдрома значительно различалась (от 6 до 39%) в зависимости от применяемых критериев определения [14]. В соответствии с этими определениями только 2% детей соответствовали критериям метаболического синдрома.

В последние годы были описаны ассоциации между метаболическим синдромом и НАЖБП и некоторыми другими потенциальными биомаркерами, полезными для раннего выявления пациентов с более высоким кардиометаболическим риском. Однако они по-прежнему не учитываются при определении метаболического синдрома. Кроме того, было описано, что многие из метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения уже обнаруживались у детей препубертатного возраста [15–17]. Следовательно, определение метаболического синдрома должно быть распространено на детей

препубертатного возраста, чего в настоящее время нет. Многообещающий новый подход был применен W. Ahrens et al. [13], которые разработали количественную оценку метаболического синдрома, используя z-score для оценки стандартизированных значений для всех параметров. Кроме того, чтобы помочь педиатрам стратифицировать детей, нуждающихся в строгом наблюдении, и тех, кто нуждается в срочном вмешательстве, авторы предложили два разных уровня для разных параметров, включенных в оценку. Текущие данные о частоте метаболического синдрома в педиатрической популяции и прослеживании метаболического синдрома от детства до взрослой жизни должны привести к более широкому применению программ скрининга и вмешательства.

В дополнение к традиционным в качестве дополнительных компонентов метаболического синдрома часто рассматривалась НАЖБП. Несколько недавних исследований определили это расстройство как сильный риск метаболических нарушений и как ранний признак сердечно-сосудистых заболеваний как у взрослых, так и у детей. Патологические механизмы указанного состояния в основном характеризуются влиянием ожирения и инсулинорезистентности на печень.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

В течение последнего десятилетия исследования показали, что параллельно с увеличением распространенности ожирения в педиатрической популяции НАЖБП стала наиболее распространенной формой заболевания печени в детском возрасте [18]. Фактически ее распространенность увеличилась более чем вдвое за последние 20 лет [19]. Общая распространенность у детей достигла примерно 10%, в т. ч. до 17% у подростков и 40–70% у детей и подростков с ожирением [20]. На развитие НАЖБП сильно влияют возраст, пол, раса и этническая принадлежность [18, 19, 21]. Различные эпидемиологические исследования показали, что НАЖБП встречается в два раза чаще у мальчиков, чем у девочек [22]. У взрослых она более распространена у латиноамериканцев (45%) по сравнению с кавказцами (33%) или афроамериканцами (24%) [23]. Физиологическое содержание липидов в печени составляет около 5%. Таким образом, жировая инфильтрация печени выше 5%, подтвержденная гистологически и при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя, вирусного, аутоиммунного или медикаментозного заболевания печени, определяется как стеатоз печени [24, 25]. НАЖБП охватывает широкий спектр состояний от простого стеатоза печени до стеатогепатита (НАСГ) с фиброзом или без него. НАСГ может ухудшиться до цирроза печени или других связанных осложнений, таких как гепатоцеллюлярная карцинома и портальная гипертензия [26]. Тем не менее лишь у меньшинства пораженных пациентов развивается НАСГ и цирроз печени, что указывает на важную взаимосвязь между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. Ранние теории патогенеза НАЖБП и НАСГ основывались на т. н. гипотезе двух ударов [27].

«Первое воздействие», накопление триглицеридов в печени или стеатоз, повышает восприимчивость печени к повреждениям, опосредованным «вторым ударом». «Второе воздействие» включает воспалительные цитокины/адипокины, митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс, которые приводят к стеатогепатиту и/или фиброзу. Более поздние исследования предполагают, что «гипотеза двух ударов» может быть чрезмерным упрощением лежащих в основе патогенных механизмов. Поэтому более целесообразно рассматривать «гипотезу множественных поражений», учитывающую дополнительные факторы, несомненно играющие важную роль в патогенезе НАЖБП: липотоксичность, адипоцитокины, измененная проницаемость митохондрий, мочевая кислота, эндогенная продукция алкоголя, активация звездчатых клеток, кишечный микробиом, микроэлементы, система грелин-грелин-О-ацетилтрансфераза [20, 28]. НАЖБП и метаболический синдром тесно связаны, так что НАЖБП была описана как печеночное проявление метаболического синдрома [29–31], при этом инсулинорезистентность является движущей силой патогенеза. Недавнее исследование показало, что 66% обследованных детей с подтвержденной биопсией НАЖБП имели метаболический синдром. В частности, 63% имели гипертриглицеридемию, 45% имели низкий уровень холестерина ЛПВП, 40% страдали гипертонией и 10% имели нарушенную толерантность к глюкозе. Кроме того, сообщалось о связи между гистологической тяжестью заболевания и некоторыми компонентами метаболического синдрома [32]. Несмотря на недавние успехи в понимании педиатрической НАЖБП, естественное течение и последствия этого состояния до сих пор неясны [33].

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И НАЖБП

В течение десятилетий белая жировая ткань считалась пассивным органом хранения, однако в настоящее время она широко признана важным эндокринным органом. Он секретирует несколько сотен различных факторов, которые в совокупности называются адипоцитокинами. К ним относятся классические гормоны, такие как лептин, факторы роста, например инсулиноподобный фактор роста 1 и тромбоцитарный фактор роста, медиаторы воспаления, ферменты и метаболиты, такие как жирные кислоты. Таким образом, белая жировая ткань находится в постоянном перекрестном влиянии на другие системы органов посредством производства этих адипоцитокинов [34]. Было продемонстрировано, что измененные уровни адипоцитокинов являются общей чертой не только при ожирении, но и при НАЖБП и метаболическом синдроме у детей и подростков [35, 36]. Кроме того, было описано, что адипоцитокины играют роль в росте, репродукции, костном метаболизме, иммунном ответе, развитии рака и многих других важных биологических процессах [35].

Лептин действует как афферентный сигнал насыщения, влияя на центральные цепи в гипоталамусе, тем самым подавляя потребление пищи и стимулируя расход

энергии. Таким образом, лептин играет важную роль в контроле запасов жира в организме посредством скоординированной регуляции пищевого поведения, метаболизма, вегетативной нервной системы и энергетического баланса организма. Кроме того, недавние исследования также выявили периферический эффект лептина, частично опосредованный взаимодействиями с другими гормонами периферического действия, такими как инсулин. Описаны повышенные уровни циркулирующего лептина у детей с ожирением из-за увеличенной жировой массы. Эти дети не могут снизить потребление пищи в ответ на повышенный уровень эндогенного лептина. Этот парадокс реакции расценивается как состояние относительной лептинрезистентности [37, 38]. Периферическая резистентность к лептину, особенно в скелетных мышцах, также связана с резистентностью к инсулину и развитием НАЖБП и метаболического синдрома у детей [35]. Интересно, что J. Josefson [39] продемонстрировал, что высокие уровни материнского лептина выявляют новорожденных с ожирением. Однако большинство исследований предполагают, что лептин и его растворимый рецептор могут быть более важными при состояниях дефицита энергии, чем при избытке энергии и метаболическом синдроме [40]. Таким образом, лептин вырабатывается адипоцитами и другими клетками, снижается при приеме пищи и увеличивается при расходе энергии, при ожирении у детей в сыворотке повышается, при ожирении развивается относительная резистентность к лептину, ассоциирован с инсулинорезистентностью, НАЖБП, метаболическим синдромом [35, 37, 38, 40].

Гораздо более перспективным в отношении противодействия метаболическому синдрому является адипоцитокин адипонектин. Он считается самым сильным предиктором метаболического синдрома у взрослых и детей [41]. В отличие от большинства адипоцитокинов он оказывает глубокое благотворное действие как антиатерогенная, диабетогенная, воспалительная и пролиферативная молекула и тем самым защищает от развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Адипонектин действует как сенситизатор инсулина с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, которые опосредованы ингибированием фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и образованием супероксидных радикалов. Низкий уровень адипонектина в плазме у детей и подростков связан с ожирением, резистентностью к инсулину, СД2, более высоким систолическим артериальным давлением, другими маркерами сердечно-сосудистых заболеваний и повышенным риском злокачественных новообразований [35, 38, 42]. Таким образом, адипонектин вырабатывается адипоцитами, обладает антиатерогенным, антидиабетогенным, противовоспалительным, пролиферативным и оксидативным эффектами. У детей с ожирением показатели снижены, имеются ассоциации с инсулинорезистентностью, СД2, метаболическим синдромом, кардиоваскулярными заболеваниями, увеличивается риск малигнизации [35, 38, 40].

Резистин влияет на чувствительность к инсулину и обсуждался как новая связь между ожирением

и резистентностью к инсулину [35, 37, 43], хотя его роль в развитии резистентности к инсулину, СД2 и метаболического синдрома все еще остается спорной [35]. Однако исследования подтвердили, что резистин участвует в воспалительных процессах, таких как атеросклероз [37, 38, 44]. Таким образом, резистин вырабатывается макрофагами и другими клетками, имеет провоспалительный эффект, противоположный эффект на действие инсулина, снижает чувствительность к инсулину, уменьшает стимулированное инсулином потребление глюкозы. Имеются спорные результаты по ассоциации с инсулинорезистентностью, СД2 и метаболическим синдромом, возможному участию при атеросклерозе [35, 37, 38, 44].

Чемерин действует через хемоаттрактантный белок, который связывает хемокиноподобный рецептор 1 (CMKLR1), локализованный в адипоцитах, эндотелиальных клетках и воспалительных клетках. Он участвует в адипогенезе, метаболизме глюкозы и липидов [35, 45] с возможной связью с увеличением жировой массы и ранним профилем атерогенного риска у детей с ожирением [46]. Было обнаружено, что уровень чемерина повышен у лиц с ожирением и диабетом, особенно у детей с ожирением и дефицитом витамина D. Он достоверно коррелирует с маркерами метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, воспаления и эндотелиальной дисфункции [45]. Недавно у детей с НАЖБП был отмечен значительно повышенный уровень чемерина, что облегчило идентификацию людей со стеатозом [47]. Таким образом, чемерин вырабатывается адипоцитами и гепатоцитами, участвует в адипогенезе, метаболизме глюкозы и липидов, действует как хемокиноподобный рецептор 1, который локализован в адипоцитах, эндотелиальных и воспалительных клетках. При сахарном диабете и у детей с ожирением показатель в сыворотке повышен. Выявлены его ассоциации с инсулинорезистентностью, воспалением, эндотелиальной дисфункцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и НАЖБП [35, 45, 47].

Уровни циркулирующей никотинамидфосфорилтрансферазы (NAMPT) и однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена NAMPT непоследовательно связаны с ожирением. NAMPT влияет на метаболизм глюкозы через его роль в регуляции стимулированной глюкозой секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы [48–50]. NAMPT в значительной степени связан с несколькими антропометрическими параметрами (ИМТ, окружностью талии и окружностью бедер), компонентами метаболического синдрома и воспалением у детей [35, 51]. Вместе с тем P. Kotnik et al. не обнаружили связи между NAMPT и резистентностью к инсулину, H. Salama et al. продемонстрировали значительную связь между NAMPT и оценкой модели нарушения гомеостатической резистентности к инсулину (HOMA-IR) [35, 51]. Таким образом, NAMPT (висфатин, пре-B-клеточный колониестимулирующий фактор 1) вырабатывается адипоцитами, связывается с инсулиновым рецептором, возможно, обладает инсулиномиметическими эффектами, снижает содержание глюкозы в крови, повышает чувствительность к инсулину, увеличивает созревание гладких клеток сосудов,

ассоциирован с ИМТ, окружностью талии, HOMA-IR и слабовыраженным воспалением [48].

Фактор роста фибробластов-21 (FGF-21) преимущественно высвобождается печенью и в меньшей степени белой и коричневой жировой тканью. FGF-21 обладает термогенным, антигипергликемическим и антигиперлипидемическим действием. Исследования *in vitro* и на животных показали, что он стимулирует липолиз в белой жировой ткани и кетогенез в печени, улучшает передачу сигналов инсулина и выработку гликогена в печени, а также снижает глюконеогенез. Кроме того, FGF-21 может уменьшить дислипидемию [45, 52] и усиливает подрубивание белой жировой ткани. Уровни FGF-21 в сыворотке растут с увеличением содержания жира в печени, независимо от развития ожирения и висцерального жира, а также с инсулинорезистентностью печени или адипоцитов. Интересно, что FGF-21 положительно коррелирует с цитокератином-18, новым надежным маркером клеточного апоптоза [45]. Таким образом, FGF-21 (фактор роста фибробластов 21) вырабатывается гепатоцитами и адипоцитами, ускоряет липолиз и кетогенез в печени, увеличивает в печени гликогенез, уменьшает глюконеогенез, повышает чувствительность к инсулину, уменьшает дислипидемию, имеет термогенное действие. Повышаются сывороточные показатели с увеличением содержания жира в печени независимо от ожирения, содержания висцерального жира и инсулинорезистентности. Имеется ассоциация с цитокератином-18 [45, 52].

Помимо этих хорошо изученных адипоцитокинов, в последние годы появилось большое количество дополнительных адипокинов, включая белок, связывающий адипоциты с жирными кислотами (A-FABP), ретинол-связывающий белок 4 (RBP4), липокалин-2, оментин-1 и васпин [35, 45, 51]. Некоторые из них могут быть многообещающими биомаркерами в контексте метаболических нарушений.

A-FABP (белок, связывающий адипоциты с жирными кислотами) образуется в адипоцитах, дендритных клетках и макрофагах, является цитоплазматическим переносчиком липидов, играет важную роль в регуляции глюкозы и гомеостаза липидов. У детей с ожирением сывороточный показатель данного адипокина увеличен, ассоциирован с инсулином, ИМТ, окружностью талии, триглицеридами, HOMA-IR (для девочек), ЛПВП, hsCRP, лептином (для мальчиков), связан с нарушением толерантности к глюкозе [45, 53, 54].

RBP4 (ретинол-связывающий белок 4) производится адипоцитами, взаимодействует с переносчиком глюкозы 4 (GLUT-4), опосредованно участвует при инсулинорезистентности и СД2. При ожирении у детей в сыворотке крови повышаются показатели, RBP4 ассоциирован с инсулинорезистентностью и несколькими компонентами метаболического синдрома, независимо от ИМТ, возможно участие при атеросклерозе и кардиоваскулярных заболеваниях [35, 38, 40, 55, 56].

Липокалин-2 вырабатывается нейтрофилами и адипоцитами, ему свойственен независимый фактор риска для инсулинорезистентности и гипергликемии у детей

с ожирением, при ожирении увеличиваются сывороточные уровни данного показателя, ассоциирован с систолическим кровяным давлением, глюкозой, инсулином, триглицеридами, HOMA-IR, ЛПВП, hsCRP, мочевой кислотой [45, 57].

Оментин-1 вырабатывается висцеральными адипоцитами и другими клетками, увеличивает проведение сигнала от инсулина, повышая инсулиностимулированный транспорт глюкозы. Обнаружены противоречивые данные – показатели в сыворотке крови могут быть снижены или повышены у детей с ожирением и с метаболическим синдромом [45, 58, 59].

Васпин (серпин, произведенный висцеральной жировой тканью) производится висцеральными, периадвентиальными и эпикардальными адипоцитами, сосудистыми гладкомышечными клетками, ассоциирован с кардиоваскулярными заболеваниями, метаболизмом глюкозы, чувствительностью к инсулину. У детей с ожирением повышены сывороточные показатели васпина, ассоциирован с инсулином, инсулинорезистентностью, СД2, весом, ИМТ, диастолическим кровяным давлением, триглицеридами, негативно коррелирует с адипонектином, систолическим кровяным давлением, поврежденной эндотелиальной функцией [45, 60].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ИХ АССОЦИИИ С НАЖБП У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

При ожирении возникает несколько патологических изменений белой жировой ткани. Как гиперпластический, так и гипертрофический рост адипоцитов может наблюдаться при диаметрах, превышающих максимальную скорость диффузии кислорода. Предполагается, что локальная гипоксия, гибель клеток и инфильтрация макрофагов происходят последовательно и приводят к изменению профиля секреции адипоцитокинов с усилением воспалительных факторов, которые способствуют хроническому слабовыраженному воспалению, наблюдаемому при ожирении [34]. Это слабовыраженное воспаление может лежать в основе, по крайней мере частично, кластеризации сердечно-сосудистых факторов риска [40]. Высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), неспецифический реагент острой фазы, является хорошим маркером слабовыраженного воспаления и обычно повышен у детей с ожирением и у детей с резистентностью к инсулину [61]. Большинство исследований у детей не подтверждают окончательно, что вЧРБ связан с резистентностью к инсулину или метаболическим риском, особенно когда анализы скорректированы на ИМТ [40]. Таким образом, hsCRP производится гепатоцитами и адипоцитами, является неспецифическим острофазовым реактантом, маркер слабовыраженного воспаления, при ожирении у детей повышаются его сывороточные концентрации [40, 61, 62].

Другими основными участниками воспаления являются TNF- α , интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и резистин. В частности, исследования, касающиеся TNF- α , дали противоречивые результаты. В некоторых

исследованиях сообщается о значительно повышенной экспрессии TNF- α в жировой ткани при ожирении человека и продемонстрирована тесная корреляция с уровнями гиперинсулинемии, в то время как в других отмечается снижение у детей препубертатного возраста с ожирением [40, 63, 64]. Таким образом, TNF- α вырабатывается моноцитами, макрофагами, адипоцитами, взаимодействует с инсулин-сигнальными путями, уменьшает экспрессию рецептора инсулина и GLUT4-генов и инсулинстимулированное потребление глюкозы, у детей с ожирением в крови повышается данный показатель [40, 63, 64].

IL-6 и IL-8 повышены у детей с ожирением, с различным состоянием диабета и резистентностью к инсулину [61, 65–67]. Более того, ИЛ-6 был в значительной степени связан с повышенным систолическим артериальным давлением [68]. Свободные жирные кислоты, повышенные при переизбытке и ожирении, могут напрямую активировать провоспалительные реакции в эндотелиальных клетках сосудов, адипоцитах и клетках миелоидного происхождения и, следовательно, способствовать развитию системного воспаления [61]. Таким образом, ИЛ-6, ИЛ-8 вырабатываются адипоцитами и макрофагами, являются провоспалительными цитокинами, при ожирении у детей повышаются их концентрации [61, 65–67].

Недавно было идентифицировано несколько адипоцитокинов и воспалительных цитокинов со значительной положительной (лептин, хемерин, васпин, TNF- α , IL-6 и IL-8) или отрицательной (адипонектин) связью с метаболическими факторами риска. Некоторые из них можно рассматривать как патофизиологические факторы, связывающие ожирение и его осложнения, такие как резистентность к инсулину и НАЖБП. Однако данные о других адипоцитокинах и их роли в метаболизме остаются спорными и частично неизвестными, особенно в отношении их роли в детском возрасте (резистин, NAMPT, FGF-21, A-FABP, RBP4, липокалин-2, оментин-1, вЧСРБ). Действительно, они требуют дальнейших исследований.

СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И НАЖБП

Заметное количество недавних исследований подтверждает мнение о том, что ранняя диагностика и успешное лечение представляют собой первые шаги к снижению заболеваемости и смертности, связанных с метаболическим синдромом [69–71]. Индивидуальный риск развития метаболического синдрома зависит от генетики и эпигенетики (гестационного программирования и эпигенетического наследования) и связан с массой тела при рождении и ранним восстановлением ожирения [72–74]. Независимо от этих предрасполагающих состояний, передаточное, низкая физическая активность, социальная и физическая среда, общество и эндокринные разрушители сильно влияют на развитие метаболических нарушений. Выявление детей из группы высокого риска будет способствовать реализации адекватных программ скрининга МС и его отдельных компонентов на раннем этапе жизни. Этот

скрининг должен включать измерения ИМТ и окружности талии, артериального давления, профиля липидов, уровня глюкозы в сыворотке и пероральный тест на толерантность к глюкозе, если он показан [75]. Необходимо интерпретировать каждое полученное значение в соответствии с указанными пороговыми значениями, характерными для возраста, пола и расы. Хотя в различных руководствах за последнее десятилетие предлагалось несколько подходов к лечению метаболического синдрома, в настоящее время не существует специального лечения. Однако все эти рекомендации сходятся во мнении о важности изменения образа жизни, характеризующегося программой питания, соответствующей возрасту, и регулярной физической активностью [76, 77]. В некоторых исследованиях сообщалось, что даже при отсутствии потери веса изменение образа жизни может оказывать положительное влияние на компоненты метаболического синдрома [78]. Другие данные указывают на то, что улучшения атерогенного профиля и резистентности к инсулину достигаются только в том случае, если ИМТ-SDS снижается не менее чем на 0,5 в течение 1 года [79]. Опыт показывает нам, что в клинической практике добиться модификации образа жизни нелегко и обычно этого недостаточно для достижения целевого значения индивидуальных состояний. Этот факт оправдывает использование фармакологических вмешательств, способных контролировать артериальное давление, дислипидемию, нарушение метаболизма глюкозы и другие нарушения, связанные с метаболическим синдромом. Однако на данный момент опыт применения фармакологических вмешательств у детей с метаболическим синдромом все еще ограничен. В различных исследованиях сообщалось, что метформин может улучшать чувствительность к инсулину и ИМТ у подростков с ожирением, не страдающих диабетом, с клиническим фенотипом нормогликемии и гиперинсулинемии [80–82]. Однако ограниченное влияние метформина на массу тела и чувствительность к инсулину было обнаружено в другом, более крупном исследовании подростков с ожирением и резистентностью к инсулину [83]. Таким образом, использование этого препарата остается дискуссионным и некоторые авторы рассматривают его как дополнение к программам по изменению образа жизни в отдельных случаях. Что касается дислипидемии и артериальной гипертензии, в отдельных случаях следует рассматривать как статины, так и антигипертензивные препараты. Из-за отсутствия последовательных данных по безопасности и эффективности существует общее соглашение об ограничении использования этих препаратов детьми и подростками, которые относятся к группе очень высокого риска и не реагируют на изменения образа жизни [69]. Бариатрическая хирургия является одной из наиболее многообещающих и эффективных процедур для лечения ожирения и осложнений, связанных с ожирением, у взрослых, а также у детей и подростков [84]. Эти операции приводят к длительной потере веса и улучшению многих состояний, связанных с ожирением, таких как СД2, гипертензия, синдром обструктивного апноэ во сне и НАЖБП [85]. Хотя эти хирургические вмешательства улучшают потерю веса, физическое

здоровье и психосоциальные результаты, имеются ограниченные сведения об отдаленных результатах у детей и подростков. Принимая во внимание все эти аспекты, в недавнем руководстве подчеркивается, что хирургическое вмешательство для снижения веса следует рассматривать только в исключительных случаях для детей с ожирением и что эти дети должны быть физически зрелыми и иметь неудовлетворительные результаты 6-месячных междисциплинарных вмешательств по изменению образа жизни [85]. Хотя в настоящее время доступно несколько подходов к лечению метаболического синдрома, очевидно, что необходимы дальнейшие контролируемые исследования, специфичные для педиатрической популяции, для лучшей оценки их эффективности для борьбы с ожирением, резистентностью к инсулину и другими состояниями, связанными с метаболическим синдромом, где важнейшую роль может иметь адипоцитокриновая терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы резко возросло количество публикаций, посвященных аспектам и актуальности метаболического синдрома у детей и подростков. В настоящее время отечественными учеными проводятся исследования генетических предикторов данного состояния, эпигенетических, модифицируемых и немодифицируемых патофизиологических факторов в развитии самого МС и его осложнений [86–88]. Все это требует дальнейшего изучения для

персонализированного подхода к диагностике и терапии МС и НАЖБП у детей и подростков. Тем не менее различные проблемы по-прежнему имеются. Во-первых, определение метаболического синдрома у детей и его клиническая значимость остаются предметом постоянных дискуссий. Возможность добавления новых компонентов метаболического синдрома (НАЖБП) в стандартное определение представляет собой одну из горячих тем в этой области. Второй открытый вопрос в отношении метаболического синдрома – возможность использования новых биомаркеров, способных быстро идентифицировать лиц, пораженных метаболическим синдромом и имеющих НАЖБП. Адипоцитокрины появились не только как новый и действенный инструмент для диагностики и стратификации этого состояния, но и как потенциальная терапевтическая мишень. В это время поиск более эффективных методов профилактики и лечения детского ожирения продолжается быстрыми темпами. Диета и физическая активность представляют собой текущие вехи лечения метаболического синдрома и НАЖБП. Однако в последние годы были опробованы современные терапевтические подходы для оптимизации подхода к ведению таких пациентов. Адипоцитокриновая терапия требует дальнейшего изучения у всех больных с метаболическим синдромом и НАЖБП, особенно у детей и подростков.



Поступила / Received 11.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2023

Принята в печать / Accepted 20.05.2023

Список литературы / References

- Kiess W., Penke M., Sergeyev E., Neef M., Adler M., Gausche R., Körner A. Childhood obesity at the crossroads. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5–6):481–484. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0168>.
- Khan A., Choudhury N., Uddin S., Hossain L., Baur L.A. Longitudinal trends in global obesity research and collaboration: a review using bibliometric metadata. *Obes Rev.* 2016;17(4):377–385. <https://doi.org/10.1111/obr.12372>.
- Lakshman R., Elks C.E., Ong K.K. Childhood obesity. *Circulation.* 2012;126(14):1770–1779. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047738>.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7).
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683–689. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.683>.
- Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Joseph L., Poirier P. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113–1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>.
- Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821–827. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>.
- Cruz M.L., Goran M.I. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep.* 2004;4(1):53–62. <https://doi.org/10.1007/s11892-004-0012-x>.
- Weiss R., Dziura J., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Taksali S.E., Yeckel C.W. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031049>.
- Viner R.M., Segal T.Y., Lichtarowicz-Krynska E., Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):10–14. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.036467>.
- Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., Tajima N., Silink M., Arslanian S. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:299–306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>.
- de Ferranti S.D., Gauvreau K., Ludwig D.S., Neufeld E.J., Newburger J.W., Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation.* 2004;110:2494–2497. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7>.
- Ahrens W., Moreno L.A., Marild S., Molnar D., Siani A., De Henauw S. et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(Suppl. 2):14. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.130>.
- Reinehr T., de Sousa G., Toschke A.M., Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child.* 2007;92:1067–1072. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.104588>.
- Sinha R., Fisch G., Teague B., Tamborlane W.V., Banyas B., Allen K. et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:802–810. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012578>.
- D'Adamo E., Impicciatore M., Capanna R., Loredana M.M., Masuccio F.G., Chiarelli F., Mohn A.A. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:677–683. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.122>.
- Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7347–7355. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7347>.
- Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *J Pediatr.* 2013;162:496. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.043>.
- Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8078–8093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8078>.
- Giorgio V., Prono F., Graziano F., Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 2013;13:40. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-40>.
- Schwimmer J.B., McGreal N., Deutsch R., Finegold M.J., Lavine J.E. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics.* 2005;115(5):e561–e565. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1832>.
- Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387–1395. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>.
- Marzuillo P., Del Giudice E.M., Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: new insights and future directions. *World J Hepatol.* 2014;6:217–225. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i4.217>.

24. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, Bustamante-Careaga H, Serrano-Gonzalez M, Gutierrez N.G., Martinez U. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8:87. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2012.08.191>.
25. Singer C, Stancu P, Coşoveanu S, Botu A. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Curr Health Sci J.* 2014;40:170–176. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.40.03.03>.
26. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010;103:71–83. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158>.
27. Uppal V, Mansoor S, Furuya K.N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18:24. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0498-9>.
28. Reaven G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.* 1991;121:1283–1288. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90434-j](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90434-j).
29. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, Anania C, Silvestri L, Pacifico L. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical cardiovascular changes: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2015;213737. <https://doi.org/10.1155/2015/213737>.
30. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis.* 2015;47:181–190. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>.
31. Sundaram S.S., Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:529–535. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328325cb16f>.
32. Penke M, Kiess W, Giorgis T. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:1329–1330. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0415>.
33. Fischer-Posovszky P, Roos J, Kotnik P, Battelino T, Inzaghi E, Nobili V. et al. Functional significance and predictive value of microRNAs in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? *Horm Res Paediatr.* 2016;86:3–10. <https://doi.org/10.1159/000444677>.
34. Kotnik P, Fischer P.P., Wabitsch M. Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents. *Zdr Varst.* 2015;54:131–138. <https://doi.org/10.1515/sjph-2015-0020>.
35. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:283–289. <https://doi.org/10.1159/000365192>.
36. Koerner A, Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:525–546. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.07.008>.
37. Balagopal P, de Ferranti S.D., Cook S., Daniels S.R., Gidding S.S., Hayman L.L. et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. *Circulation.* 2011;123:2749–2769. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31821c7c64>.
38. Josefson J.L., Zeiss D.M., Rademaker A.W., Metzger B.E. Maternal leptin predicts adiposity of the neonate. *Horm Res Paediatr.* 2014;81:13–19. <https://doi.org/10.1159/000355387>.
39. Körner A, Kratzsch J., Gausche R., Schaab M., Erbs S., Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children – role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007;61:640–645. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000262638.48304.ef>.
40. Körner A, Kratzsch J., Gausche R., Blüher S., Kapellen T., Pulzer F. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents – risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:237–243. <https://doi.org/10.1080/13813450802506685>.
41. de Las Heras J., Lee S., Bacha F., Tfayli H., Arslanian S. Cross-sectional association between blood pressure, in vivo insulin sensitivity and adiponectin in overweight adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:379–385. <https://doi.org/10.1159/000331462>.
42. Gerber M., Boettner A., Seidel B., Lammert A., Bar J., Schuster E. et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4503–4509. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0437>.
43. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307–312. <https://doi.org/10.1038/35053000>.
44. Barraco G.M., Luciano R., Semeraro M., Prieto-Hontoria P.L., Manco M. Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *Int J Mol Sci.* 2014;15:19760–19776. <https://doi.org/10.3390/ijms151119760>.
45. Landgraf K., Friebe D., Ullrich T., Kratzsch J., Dittrich K., Herberth G. et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E556–E564. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2937>.
46. Klusek-Oksiuta M., Bialokoz-Kalinowska I., Tarasow E., Wojtkowska M., Werpachowska I., Lebensztejn D.M. Chemerin as a novel noninvasive serum marker of intrahepatic lipid content in obese children. *Ital J Pediatr.* 2014;40:84. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0084-4>.
47. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307:426–430. <https://doi.org/10.1126/science.1097243>.
48. van der Veer E., Nong Z., O’Neil C., Urquhart B., Freeman D., Pickering J.G. Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD⁺-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation. *Circ Res.* 2005;97:25–34. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000173298.38808.27>.
49. Garten A., Schuster S., Penke M., Gorski T., de Giorgis T., Kiess W. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):535–546. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.117>.
50. Salama H.M., Galal A., Motawie A.A., Kamel A.F., Ibrahim D.M., Aly A.A., Hassan E.A. Adipokines vaspin and visfatin in obese children. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3:563–566. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.123>.
51. Zhang F., Yu L., Lin X., Cheng P., He L., Li X. et al. Minireview: Roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases. *Mol Endocrinol.* 2015;29:1400–1413. <https://doi.org/10.1210/me.2015-1155>.
52. Khalyfa A., Kheirandish-Goza L., Bhattacharjee R., Khalyfa A.A., Gozal D. Circulating microRNAs as potential biomarkers of endothelial dysfunction in obese children. *Chest.* 2016;149:786–800. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0799>.
53. Reinher T., Stoffel-Wagner B., Roth C.L. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism.* 2007;56:1735–1741. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.07.019>.
54. Reinher T., Stoffel-Wagner B., Roth C.L. Retinol-binding protein 4 and its relation to insulin resistance in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2287–2293. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2745>.
55. Janke J., Engeli S., Boschmann M., Adams F., Bohnke J., Luft F.C. et al. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes.* 2006;55:2805–2810. <https://doi.org/10.2337/db06-0616>.
56. Akelma A.Z., Abaci A., Ozdemir O., Celik A., Avci Z., Razi C.H. et al. The association of serum lipocalin-2 levels with metabolic and clinical parameters in obese children: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:525–528. <https://doi.org/10.1515/jpem-2011-0477>.
57. Catli G., Anik A., Abaci A., Kume T., Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:595–600. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355338>.
58. Prats-Puig A., Bassols J., Bargallo E., Mas-Parareda M., Ribot R., Soriano-Rodriguez P. et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:1905–1907. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.198>.
59. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine.* 2012;41:176–182. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9572-0>.
60. de Luca C., Olefsky J.M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.057>.
61. Zhang D., Che D., Zhao S., Sun Y. Effects of atorvastatin on C-reactive protein secretions by adipocytes in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50:281–285. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3180950248>.
62. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409–2415. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>.
63. Dixon D., Goldberg R., Schneiderman N., Delamater A. Gender differences in TNF- α levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:696–699. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601852>.
64. Roytblat L., Rachinsky M., Fisher A., Greenberg L., Shapira Y., Douvdevani A., Gelman S. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000;8:673–675. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.86>.
65. Gallist S., Sudi K.M., Aigner R., Borkenstein M. Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1640–1643. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801808>.
66. Straczkowski M., Dzienis-Straczowska S., Stepień A., Kowalska I., Szelachowska M., Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4602–4606. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020135>.
67. Rubin D.A., McMurray R.G., Hackney A.C., Harrell J.S. Relationship between cardiovascular risk factors and adipokines in adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:123–129. <https://doi.org/10.1159/000327852>.
68. Pacifico L., Anania C., Martino F., Poggiogalle E., Chiarelli F., Arca M., Chiesa C. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:455–466. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.01.011>.
69. Vishnu A., Gurka M.J., DeBoer M.D. The severity of the metabolic syndrome increases over time within individuals, independent of baseline metabolic syndrome status and medication use: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis.* 2015;243:278–285. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.025>.
70. Royall D., Brauer P., Bjorklund L., O’Young O., Tremblay A., Jeejeebhoy K. et al. Development of a dietary management care map for metabolic syndrome. *Can J Diet Pract Res.* 2014;75:132–139. <https://doi.org/10.3148/cjdp-2014-005>.
71. Neitzke U., Harder T., Plagemann A. Intrauterine growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal. *Microcirculation.* 2011;18:304–311. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00089.x>.
72. Smith C.J., Ryckman K.K. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:295–302. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S61296>.

73. Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:e290–e296. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1808>.
74. Marcovecchio M.L., Chiarelli F. Metabolic syndrome in youth: chimera or useful concept? *Curr Diab Rep*. 2013;13:56–62. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0331-2>.
75. Steinberger J., Daniels S.R. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*. 2003;107:1448–1453. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2>.
76. Daniels S.R., Pratt C.A., Hayman L.L. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation*. 2011;124:1673–1686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016170>.
77. Ho M., Garnett S.P., Baur L., Burrows T., Stewart L., Neve M., Collins C. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;130:e1647–e1671. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1176>.
78. Reinehr T., Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child*. 2004;89:419–422. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.028803>.
79. Kay J.P., Alemzadeh R., Langley G., D'Angelo L., Smith P., Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism*. 2001;50:1457–1461. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.28078>.
80. Srinivasan S., Ambler G.R., La Baur, Garnett S.P., Tepsa M., Yap F. et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2074–2080. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0241>.
81. Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107:E55. <https://doi.org/10.1542/peds.107.4.e55>.
82. Love-Osborne K., Sheeder J., Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *J Pediatr*. 2008;152:817–822. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.01.018>.
83. Alamri T., Tiffet O., Varlet F., Kassir R., Lopez M. Bariatric surgery in morbidly obese adolescents. *Int J Surg*. 2016;36:330–331. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.11.087>.
84. Desai N.K., Wulkan M.L., Inge T.H. Update on adolescent bariatric surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45:667–676. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.015>.
85. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Роль полиморфизмов генов PNPLA3, MBOAT7 и TM6SF2 в развитии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(2):166–170. <https://doi.org/10.14341/omet12855>.
86. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. The role of polymorphisms of PNPLA3, MBOAT7, and TM6SF2 in the development of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(2):166–170 (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12855>.
87. Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Патологические нарушения в метаболизме железа при развитии ожирения и метаболического синдрома. *Медицинский совет*. 2022;16(6):264–272. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-264-272>.
88. Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):264–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-264-272>.
89. Смирнова О.В., Гершковрон Ф.А. Роль инсулиноподобного фактора роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов транскрипции и адипокинов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы при метаболическом синдроме. *Медицинская иммунология*. 2022;24(6):1109–1118. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-2533>.
90. Смирнова О.В., Гершковрон Ф.А. Role of insulin-like growth factor, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, transcription factors and adipokines in development of hepatocellular carcinoma in metabolic syndrome. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(6):1109–1118. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-2533>.
91. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Метаболический синдром: оценка качества жизни, уровня тревоги и депрессии у пациентов. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(6):11–28. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28>.
92. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Metabolic Syndrome: Assessment of Quality of Life, Anxiety and Depression in Patients. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(6):11–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-6-11-28>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Смирнова

Написание текста – О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова

Сбор и обработка материала – О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова

Обзор литературы – О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Смирнова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Smirnova

Text development – Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova

Collection and processing of material – Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova

Literature review – Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova

Approval of the final version of the article – Olga V. Smirnova

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660062, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; ovsmirnova71@mail.ru

Каспарова Ирина Эдуардовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660062, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; impn@impn.ru

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ovsmirnova71@mail.ru

Irina E. Kasparova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; impn@impn.ru



Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Главный внештатный детский специалист нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.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 (Sanja 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.



Вялкова 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, руководителем пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (AMTN).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



Детярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член 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.



Котлукова 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 Наталия 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 противомикробной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоновна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 150 научных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (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».



Севостьянова Татьяна Александровна, д.м.н., заместитель главного внештатного фтизиатра Департамента здравоохранения г. Москвы (детская сеть); заместитель заведующего по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» филиал Детское отделение; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; доцент кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; член межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров», общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», редакционной коллегии журнала «Туберкулез и социально-значимые заболевания».



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.



Сусуков 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».