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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2023 | Том 17 | № 17

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET

ПЕДИАТРИЯ

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

медицинский совет
2023 | Том 17 | №17
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Педиатрия

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 научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 31 октября 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:

eLIBRARY.RU Google Dimensions СОЦИОНЕТ DOAJ Russian Science Citation Index Scopus

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. Явелов 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

medical council
meditsinskiy sovet
2023 | Vol. 17 | No. 17
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Pediatrics

Founder and publisher:
REMEDIUM 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.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on October 31, 2023.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2023

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 *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.03.2023
No.4	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.03.2023
No.6	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2023
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	30.04.2023
No.9	Endocrinology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.06.2023
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.09.2023
No.16	Cardiology *Issue chief editor Igor S. Yavelov*	30.09.2023
No.17	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.10.2023
No.18	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2023
No.20	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2023

медицинский совет
2023 | Том 17 | №17
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Еровиченков 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, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

Колачек Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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*)

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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*)

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

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

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

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

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

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 терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

medical council
meditsinskiy sovet
2023 | Vol. 17 | No. 17
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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 Reumatology (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*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (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. Vizel, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Erovichenkov, 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) (*Dermatovenerology*)

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

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

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

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

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

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

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhevskiy 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.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

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

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*)

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

медицинский совет
2023 | Том 17 | №17
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Неонатология

Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Алексеева Е.О., Карпов Р.С.
Вспомогательные репродуктивные технологии и детское сердце 11

Новикова В.П., Магамедова Д.М., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Кондратьева А.Е.
Моно- или мультипробиотики? Сравнительное клиническое исследование разных терапевтических стратегий при младенческих коликах 23

Захарова И.Н., Кучина А.Е., Холодова И.Н., Пупыкина В.В.
Дородовой патронаж необходим! Грудное вскармливание – фокус на здоровье матери 34

Бронхопульмонология и отоларингология

Колосова Н.Г., Денисова В.Д., Сазонова Д.А.
Тактика выбора мукоактивных препаратов при кашле у детей . . 42

Кузнецова Н.Е., Вешкурцева И.М., Кузнецова Т.Б.
Профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей с хроническим экссудативным средним отитом в послеоперационный период 49

Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Захарова И.Н.
Вопросы междисциплинарного взаимодействия при выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков: обзор литературы и комментарии 54

Геппе Н.А., Денисова А.Р., Денисова В.Д., Колосова Н.Г., Гребенева И.В.
Симптоматическая терапия кашля у детей 62

Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Полежаева Н.С., Яшкина О.Н., Царёва Н.Г., Гадельшина Д.М.
Опыт применения индуктора интерферона в профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей 69

Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.
Особенности комбинированной мукоактивной терапии бронхолегочных заболеваний у детей в амбулаторной практике 78

Захарова И.Н., Бережная И.В., Пупыкина В.В., Гостюхина А.Д., Дубовец Н.Ф.
Парацетамол и ибупрофен в терапии боли и лихорадки у детей: современные взгляды на выбор препарата 84

Кириченко И.М., Попадюк В.И., Козлова Н.С., Чернолев А.И.
Острая боль в горле у часто болеющих детей: возможности топической терапии 93

Колосова Н.Г., Денисова В.Д.
Подходы к терапии бронхиальной астмы у детей: антагонисты лейкотриеновых рецепторов 102

Эндокринология

Никитина И.Л., Плаксина А.О.
Современные возможности контроля гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа – путь к достижению цели 109

Платонов В.В., Дубинина Т.А., Патракеева Е.М., Тарайкович А.А.
Показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии 115

Гастроэнтерология

Гурова М.М., Проценко Е.А.
Фактическое питание детей раннего возраста: как сделать желаемое реальным 125

Дмитриев А.В., Гудков Р.А., Петрова В.И., Федина Н.В., Заплатников А.Л.
Современные адаптированные смеси для вскармливания младенцев: состояние проблемы и перспективы решения 133

Бельмер С.В.
Синдром раздраженного кишечника у детей и кишечная микробиота: патогенетические аспекты и клинические рекомендации 143

Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Георгиева О.В.
Цельнозерновые продукты в детском питании 151

Зайцева О.В., Шумейко Н.К., Серебровская Н.Б., Остроухова И.П., Антоненко А.Н., Красникова О.Ю.
Воспалительные заболевания кишечника у детей, особенности течения: клинический случай осложненного течения язвенного колита 158

Дерматология

Жильцова Е.Е., Егорова Е.А., Сурова А.Р., Тараканова Д.С., Фильчкова А.Е.
Вопросы патогенеза и лечения контактного дерматита у детей первого года жизни 165

Аллергология и иммунология

Феденко Е.С., Захарова И.Н., Зайцева О.В., Пампура А.Н., Тамразова О.Б.
Практические вопросы применения эмолентов с целью профилактики обострений атопического дерматита в сезон цветения: резолюция экспертов 172

Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Руженцова Т.А., Гарбузов А.А., Титова Н.Н., Кордубан Е.А.
Возможности применения осельтамивира у детей в современных условиях: клинический практикум 180

Чернявская А.С., Симонова О.И., Каширская Н.Ю.
Особенности постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой форме 187

Школа педиатра

Бережанская С.Б., Афонин А.А., Лебеденко А.А., Вострых Н.Н., Созаева Д.И., Кравченко Л.В., Попова Н.Н.
Комплексная реабилитация детей дошкольного возраста с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью 194

Нечаева Г.И., Дакуко А.Н., Логинова Е.Н., Богатырев И.В.
Структурные особенности сердца у детей с аритмическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани 204

Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Гатауллина Г.С., Мухаметзянова Л.М.
Оценка клинической эффективности и безопасности вакцинации детей первого года жизни от пневмококковой инфекции 214

Сагитова Г.Р., Ткачев И.В., Антонова А.А., Давыдова О.В.
Клинический случай коарктации аорты в сочетании с септальным дефектом у новорожденного ребенка 220

Сахно Л.В., Дубовая Е.Г., Колтунцева И.В., Емельянова А.В., Макарова Е.Ю.
Правовые аспекты, обязанности и возможности оказания экстренной медицинской помощи участковым педиатром на дому у пациента 225

Никитин С.С., Гусева Н.Б., Карцева А.А., Леухин М.В., Леписева И.В.
Современный взгляд на дифференциальную диагностику ультразвуковых характеристик лимфатических узлов при мезадените у детей 231

Шубина М.В., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н., Анисимова Е.Н.
Особенности эндоскопической и гистологической картины гастродуоденальной зоны у детей при инфицировании CagA-штаммом *Helicobacter pylori* 238

medical council meditsinskiy sovet
2023 | Vol. 17 | No. 17
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

News, discoveries and events 7

Neonatology

Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Alekseeva E.O., Karpov R.S.
Assisted reproductive technologies and the children's heart 11

Novikova V.P., Magamedova D.M., Blinov A.E., Varlamova O.N., Kondratieva A.E.
Mono- or multistrain probiotics? Comparative clinical study of different therapeutic strategies for infantile colic 23

Zakharova I.N., Kuchina A.E., Kholodova I.N., Pupykina V.V.
Prenatal nursing care is essential! Breastfeeding: focus on maternal health 34

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

Kolosova N.G., Denisova V.D., Sazonova D.A.
Approach to selecting mucoactive medications to treat cough in children 42

Kuznetsova N.E., Veshkurtseva I.M., Kuznetsova T.B.
Prevention of acute respiratory viral infections in children with chronic exudative otitis media in the postoperative period 49

Ovsyankina E.S., Panova L.V., Zakharova I.N.
Issues of interdisciplinary interaction during detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: a literature review and comments 54

Geppe N.A., Denisova A.R., Denisova V.D., Kolosova N.G., Grebeneva I.V.
Symptomatic treatment of cough in children 62

Borisova O.V., Bochkareva N.M., Polezhaeva N.S., Yashkina O.N., Tsareva N.G., Gadelshina D.M.
Experience of using an interferon inducer in the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children 69

Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L.
Features of combined mucoactive therapy for bronchopulmonary diseases in children in outpatient practice 78

Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Pupykina V.V., Gostyukhina A.D., Dubovets N.F.
Paracetamol and ibuprofen in the treatment of pain and fever in children: modern views on the choice of a drug 84

Kirichenko I.M., Popadyuk V.I., Kozlova N.S., Chernolev A.I.
Acute sore throat in frequently ill children: potential of topical therapy 93

Kolosova N.G., Denisova V.D.
Approaches to the treatment of bronchial asthma in children: leukotriene receptor antagonists 102

Endocrinology

Nikitina I.L., Plaksina A.O.
Current opportunities for glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: the path to achieving a goal 109

Platonov V.V., Dubinina T.A., Patrakeeva E.M., Taraikovich A.A.
Glycemic control parameters in children with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart domestic biosimilar by continuous subcutaneous infusion 115

Gastroenterology

Gurova M.M., Protsenko E.A.
Actual nutrition of young children: how to make what you want real 125

Dmitriev A.V., Gudkov R.A., Petrova V.I., Fedina N.V., Zaplatnikov A.L.
Modern adapted infant formulas: problem status and prospects for solving 133

Belmer S.V.
Irritable bowel syndrome in children and intestinal microbiota: pathogenetic aspects and clinical guidelines 143

Pyrieva E.A., Safronova A.I., Georgieva O.V.
Whole grain products in children nutrition 151

Zaytseva O.V., Shumeyko N.K., Serebrovskaya N.B., Ostroukhova I.P., Antonenko A.N., Krasnikova O.Yu.
Pediatric inflammatory bowel diseases, features of the disease course: a clinical case of complicated course of ulcerative colitis 158

Dermatology

Zhiltsova E.E., Egorova E.A., Surova A.R., Tarakanova D.S., Filchkova A.E.
Issues of pathogenesis and treatment of contact dermatitis in children of the first year of life 165

Allergology and immunology

Fedenko E.S., Zakharova I.N., Zaytseva O.V., Pampura A.N., Tamrazova O.B.
Practical issues of using emollients for the prevention of exacerbations of atopic dermatitis during the flowering season: expert resolution 172

Khavkina D.A., Chukhliaev P.V., Ruzhentsova T.A., Garbuzov A.A., Titova N.N., Korduban E.A.
The possibilities of using oseltamivir in children in modern conditions: clinical practice 180

Chernyavskaya A.S., Simonova O.I., Kashirskaya N.Yu.
Characteristics of post COVID-19 condition in children after mild COVID-19 187

Pediatrician school

Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Lebedenko A.A., Vostrykh N.N., Sozaeva D.I., Kravchenko L.V., Popova N.N.
Comprehensive rehabilitation of preschool children with attention deficit hyperactivity disorder 194

Nechaeva G.I., Dakuko A.N., Loginova E.N., Bogatyrev I.V.
Structural features of the heart in children with arrhythmic syndrome due to nonspecific connective tissue disorder 204

Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Gataullina G.C., Mukhametzanova L.M.
Evaluating clinical effectiveness and safety of pneumococcal immunization of infants 214

Sagitova G.R., Tkachev I.V., Antonova A.A., Davydova O.V.
A clinical case of aortic coarctation in combination with a septal defect in a newborn child 220

Sakhno L.V., Dubovaia E.G., Koltuntceva I.V., Emeljanova A.V., Makarova E.Yu.
Legal aspects, responsibilities and possibilities of providing emergency medical care by a district pediatrician at the paient's home 225

Nikitin S.S., Gusev N.B., Kartseva A.A., Leukhin M.V., Lepiseva I.V.
A modern view on the differential diagnosis of ultrasound characteristics of lymph nodes in mesadenitis in children 231

Shubina M.V., Tereshchenko S.Yu., Gorbacheva N.N., Anisimova E.N.
Endoscopic and histological features of the gastroduodenal zone in children with the CagA *Helicobacter pylori* infection 238

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-279

Обзорная статья / Review article

Вспомогательные репродуктивные технологии и детское сердце

Е.Н. Павлюкова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3081-9477, pavluk@cardio-tomsk.ru
М.В. Колосова[2], https://orcid.org/0000-0002-5550-5925, kolosova_mv@inbox.ru
Е.О. Алексеева[1,3], https://orcid.org/0000-0003-0335-9126, alexeeva_777@mail.ru
Р.С. Карпов[1], https://orcid.org/0000-0002-7011-4316, karpov@cardio-tomsk.ru

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А

[2] Сибирский государственный медицинский университет; 634002, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

[3] Клиники ООО «Абовомед»; 634062, Россия, Томск, ул. Бирюкова, д. 12

Резюме

Активное применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) помогло добиться весьма внушительных результатов, что позволяет рассматривать данный метод как один из эффективных подходов к лечению бесплодия. К настоящему моменту во всем мире с помощью ВРТ рождено более 8 млн детей. В то же время ВРТ являются важным фактором риска, поскольку долгосрочные последствия для морфологии и функции детского сердца могут предрасполагать к преждевременной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Данные факты требуют пересмотра традиционных представлений о долгосрочной безопасности их применения, формировании специальных регистров. Создание регистров применения ВРТ оптимизирует процесс длительного наблюдения за детьми, рожденными при их применении. Представленный в обзоре анализ экспериментальных и клинических исследований создает теоретическую базу для понимания тонких механизмов формирования постнатального здоровья у детей, рожденных преждевременно и в процессе применения вспогательных репродуктивных технологий. Настоящий обзор литературы позволит врачам различных специальностей (эмбриологам, репродуктологам – акушерам-гинекологам, неонатологам, педиатрам, терапевтам, кардиологам) и производителям питательных сред для культивирования существенно расширить традиционные представления о влиянии ВРТ на здоровье сердечно-сосудистой системы в детском возрасте, поскольку даже небольшие изменения условий культивирования и состава питательной среды для эмбриона, особенности течения беременности могут иметь существенные отсроченные эффекты для здоровья детей, рожденных при применении ВРТ. Следовательно, очевидна важность наблюдения за детьми данной клинической группы с целью дальнейшего выяснения возможных долгосрочных последствий для здоровья, более глубокого понимания фундаментальных закономерностей постнатального развития и ранней диагностики субклинических нарушений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, интранатальный онтогенез, постнатальный онтогенез, детское сердце, механика детского сердца, ремоделирование детского сердца

Благодарности. Публикация выполнена в соответствии с планом Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний».

Для цитирования: Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Алексеева ЕО, Карпов РС. Вспомогательные репродуктивные технологии и детское сердце. *Медицинский совет*. 2023;17(17):11–22. https://doi.org/10.21518/ms2023-279.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assisted reproductive technologies and the children's heart

Elena N. Pavlyukova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3081-9477, pavluk@cardio-tomsk.ru
Marina V. Kolosova[2], https://orcid.org/0000-0002-5550-5925, kolosova_mv@inbox.ru
Evgeniya O. Alekseeva[1,3], https://orcid.org/0000-0003-0335-9126, alexeeva_777@mail.ru
Rostislav S. Karpov[1], https://orcid.org/0000-0002-7011-4316, karpov@cardio-tomsk.ru

[1] Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS; 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia

[2] Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634002, Russia

[3] Clinics of Abovomed LLC; 12, Biryukova St., Tomsk, 634062, Russia

Abstract

The active use of assisted reproductive technologies has allowed us to achieve very impressive results, which allows us to consider this method as one of the effective approaches to infertility treatment. More than eight million children have been born worldwide with the help of assisted reproduction to date. At the same time, assisted reproductive technologies are

© Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Алексеева ЕО, Карпов РС, 2023

an important risk factor, since long-term consequences for the morphology and function of the child's heart can predispose to premature cardiovascular morbidity and mortality. These facts require a revision of traditional ideas about the long-term safety of their use, the formation of special registers. The creation of registers of the use of assisted reproductive technologies optimizes the process of long-term monitoring of children born with their use. The analysis of experimental and clinical studies presented in the review creates a theoretical basis for understanding the subtle mechanisms of the formation of postnatal health in children born prematurely and in the process of using inflammatory reproductive technologies. This review of the literature will allow doctors of various specialties (embryologists, reproductologists – obstetricians-gynecologists, neonatologists, pediatricians, therapists, cardiologists) and producers of culture media to significantly expand traditional ideas about the impact of assisted reproductive technologies on the health of the cardiovascular system in childhood, since even small changes in the conditions of cultivation and the composition of the culture medium for the embryo, the peculiarities of the course of pregnancy can have significant delayed effects on the health of children, born with the use of assisted reproductive technologies. Therefore, it is obvious the importance of monitoring children of this clinical group in order to further clarify possible long-term health consequences, a deeper understanding of the fundamental patterns of postnatal development and early diagnosis of subclinical disorders of the cardiovascular system.

Keywords: assisted reproductive technologies, intranatal ontogenesis, postnatal ontogenesis, children's heart, mechanics of children's heart, remodeling of children's heart

Acknowledgments. The publication was made due to the plan of the Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS on the fundamental topic "Fundamental aspects of the formation of structural and functional changes in the heart and blood vessels in different age groups at the preclinical, clinical stages and after hemodynamic correction of cardiovascular diseases".

For citation: Pavlyukova EN, Kolosova MV, Alekseeva EO, Karpov RS. Assisted reproductive technologies and the children's heart. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):11–22. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-279.

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

ВВЕДЕНИЕ

Второе десятилетие нового тысячелетия характеризуется по-прежнему широко распространенным бесплодием у женщин и мужчин детородного возраста. Во всем мире более 186 млн человек (10–25% населения) страдают бесплодием, при этом каждая шестая пара испытывает бесплодие по крайней мере один раз в течение своей репродуктивной жизни [1–4]. За последнее время использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивается на 5–10% в год. ВРТ рассматриваются как один из эффективных методов лечения бесплодия, в том числе в группе женщин старше 40 лет [1–5]. На современном этапе ВРТ представляют несколько вариантов лечения, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), донорство спермы, донорство ооцитов, инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), перенос гамет и зигот, замораживание эмбрионов, вспомогательный хетчинг (манипулирование с zona pellucida) [6], суррогатное материнство, преимплантационную генетическую диагностику и пролонгированное культивирование эмбрионов [3, 5, 7, 8].

После первой успешной процедуры ЭКО в 1978 г. использование ВРТ расширилось и стало обычным явлением во всем мире, составляя порядка 2–6% родов в развитых странах [9]. Подсчитано, что с момента появления первого ребенка, зачатого с применением ВРТ, с помощью технологии рождено более 8 млн детей [2, 9]. В то же время ВРТ представляют собой важный фактор риска для здоровья детей в долгосрочной перспективе в связи с дебютами неинфекционных заболеваний, а также потенциально серьезными социально-экономическими последствиями [8, 10, 11]. К данному моменту в профессиональной среде сформировано мнение, что ВРТ являются важным фактором риска дебютов сердечно-сосудистых заболеваний, что требует пересмотра представлений о долгосрочной безопасности применения ВРТ, активного обсуждения их будущего использования [12–14] и формирования специальных регистров применения [15].

Таким образом, общество и профессиональные объединения специалистов в области биологии и медицины должны активно вести диалог, дискутируя о будущем ВРТ при формировании общественного здоровья, последствиях их экспоненциального роста с учетом социокультурных, религиозных, этических, экономических, демографических и юридических аспектов. Отдельным направлением дискуссии должна стать проблема разработки и совершенствования современной нормативной правовой базы в различных странах, включая требования к питательным средам и качеству протоколов ВРТ [16, p. 333; 17], поскольку общество несет ответственность за реализацию успехов, достигнутых при внедрении ВРТ [17–21].

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ФАКТОРЫ РИСКА

Оценка состояния здоровья детей, зачатых с применением ВРТ [5, 8], прогноз реализации потенциальных рисков в данной клинической группе требуют динамического мониторинга во все периоды постнатального роста и развития с применением мультидисциплинарного подхода [22]. На основе эпидемиологических исследований, показывающих связь между неблагоприятными событиями в начале жизни и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни, сформулирована гипотеза о фетальном программировании сердечно-сосудистых

заболеваний [7, 23, 24]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования создают теоретическую базу для понимания тонких механизмов формирования постнатального здоровья у преждевременно рожденных и в процессе применения ВРТ [24, 25]. Очевидно, что выявленные долгосрочные последствия для морфологии и функции детского сердца, в свою очередь, могут предрасполагать к преждевременной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [24].

Исследования, проведеные различными группами исследователей, позволяют утверждать: эффекты ЭКО реализуются на метаболическом уровне в постнатальный период, их применение приводит к нарушению соотношения полов при рождении [26], поскольку неоптимальная среда может повлиять на эмбриональное развитие в плане половой дифференцировки на доимплантационной стадии [26, 27].

Неоптимальная материнская среда во время беременности, инициированной с применением ВРТ, предрасполагает потомство к хроническим заболеваниям в более поздней жизни [25]. Важную роль в понимании данной проблемы с точки зрения протекания процессов репродукции человека играют процессы, описываемые в достаточно новой отрасли знаний – микрофлюидике, изучающей характер движения жидкости различных биологических сред (в том числе движение спермы, сокращение материнских фаллопиевых труб, влияние усилий сдвига, сжатия и трения на процессы репродукции и т. д.) [1, 28, 29] и анализирующей возможности применения новых знаний в конкретных технологиях ВРТ [28, 30, 31].

Установлены характеристики перистальтики матки здоровой женщины в диапазоне 0,008–0,029 Гц, что составляет порядка одного сокращения в минуту, которые носят симметричный характер [1]. У пациенток с бесплодием, страдающих эндометриозом, перистальтическая активность матки значительно увеличена по сравнению со здоровыми. Аномальные перистальтические паттерны обнаружены также у пациенток с миомой матки [31]. Динамическая среда фаллопиевых труб и матки (напряжение, трение, усиление моторики) создает уникальные условия для поддержания оптимального развития эмбриона, модулируя экспрессию генов, секретируя трофические аутокринные/паракринные факторы и создавая необходимые поверхностные градиенты концентрации калия, кальция и кислорода, поддерживая в культурах *in vitro* уровни концентрации O_2 выше, чем в естественных условиях окружающей среды, что может иметь неблагоприятные последствия [28, 29]. Серией исследований в эксперименте показано, что если скорость потока жидкости возле эмбриона составляла 0,1 и 0,5 мл/ч, то это ухудшало его развитие и рост, приводя к высокой частоте появления аномальных эмбрионов [32]. Перемещение эмбриона периодическими импульсами на физиологических частотах порядка 0,1 Гц при скорости жидкости 17,9 нл/мин [33], напротив, улучшало его развитие. Эффект меньшего повреждения ДНК давала сортировка спермы без центрифугирования [28, 29].

Выявлено влияние биения ресничек, пульсирующего мышечного сокращения матки, материнских фаллопиевых труб и перемещения спермы на создание сил, движущих биологические жидкости [34]. Перемещение жидкости, в свою очередь, увеличивает положительный эффект гормонов и питательных веществ на эмбрионы. Сегментарные мышечные сокращения в яйцеводе и механическое перемешивание жидкости яйцевода эпителиальными ресничками приводят к механическому воздействию на эмбрионы, включая напряжение сдвига, сжатие при перистальтическом движении стенки маточной трубы и кинетические силы трения между эмбрионом и ресничками [31]. Существуют данные об оптимизации развития эмбриона в искусственных условиях путем имитации усилий сдвига, сжатия и трения, которое испытывает эмбрион в здоровых материнских фаллопиевых трубах. Применение механической микровибрации к эмбрионам в течение нескольких секунд при частотах 20–44 Гц приводило к увеличению частоты беременности у людей, а также скорости образования бластоцист и созреванию ооцитов в эксперименте [35].

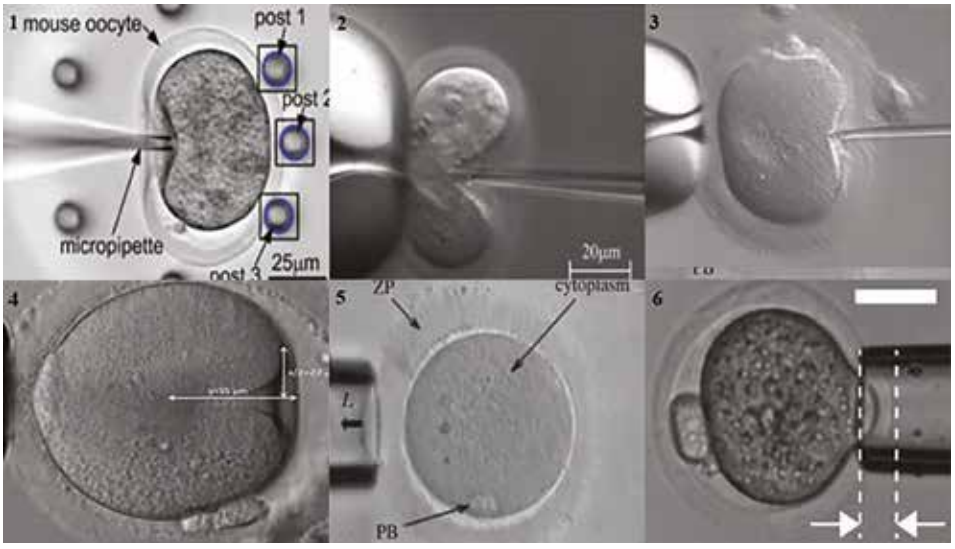
Влияние морфологии яйцеклетки на стадии MII (метафаза II – состояние zona pellucida (внешней мембраны), гранулярной области в цитоплазме яйцеклетки, наличие вакуолей или цитоплазматических включений) на уровень женской репродуктивности и потенциал развития будущего эмбриона в настоящий момент не вызывает сомнений [8]. Оценка гамет (ооцитов и сперматозоидов), предопределяющих будущее качество развивающихся эмбрионов, является ключевым фактором при выборе эмбриона для переноса и необходима в комплексном анализе результативности программ ЭКО [8].

Известно, что механические свойства ооцита и эмбриона изменяются динамически в процессе развития, и, возможно, их необходимо постоянно регулировать для обеспечения успешного эмбриогенеза [35]. Яйцеклетки человека становятся «мягче» во время созревания [31]. Качественные наблюдения за состоянием ооцитов при выполнении ИКСИ показали, что ответ мембраны на пункцию иглой предопределяет в дальнейшем морфологию эмбрионов и выживаемость в культуре, а внешний вид, размер и стойкость инъекционной воронки при ИКСИ коррелировали с созреванием ооцитов, сопровождающимся увеличением цитоплазматической вязкости (*рис. 1*) [35].

По мнению T. Inoue et al., C. Ottolini et al. после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) часто возникает дегенерация ооцитов, при этом одним из факторов риска является их низкое качество [36, 37]. Создание устройств для решения проблемы манипуляции ооцитами, а также перспективные достижения в функционировании роботизированных устройств для автоматизации ИКСИ не исключают активного воздействия на клетки (процесс инъекции, микрозахват, обработка эмбрионов с измерением их качества) [36], что необходимо учитывать при проведении ВРТ и оценке реализации возможных факторов риска в отдаленные промежутки времени для рожденных детей.

Рисунок 1. Изменение морфологии ооцита при подталкивании клетки (1); микрофотография ооцита, деформированного с помощью микроиглы (2, 3); ооцит сразу после удаления инъекционной пипетки (показан соответствующий объем воронки; x – расширение воронки в месте впрыскивания; y – глубина впрыскивания) (4) [15, 30]; изменение морфологии ооцита при аспирации (5, 6) [30]

Figure 1. Morphology changes in the oocyte upon pushing the cell (1); micrograph of an oocyte deformed by means of the microneedle (2, 3); oocyte immediately after withdrawal of the injection pipette (the corresponding funnel volume is shown; x is the funnel expansion at the site of injection; y is the depth of injection) (4) [15, 30]; morphology changes in the oocyte upon aspiration (5, 6) [30]



МЕХАНИЗМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЗДОРОВЬЕ ПОТОМСТВА

Различные механизмы могут быть ответственны за негативные последствия, связанные с применением ВРТ. К ним относятся: эффект стимуляции яичников, качество яйцеклеток, использование донорских яйцеклеток [38], состояние эндометрия; эффект культивирования эмбрионов в лабораторных условиях; вклад родителей, подверженных многим заболеваниям [31]. Существует мнение, что «манипулирование с zona pellucida (вспомогательный хетчинг) введено в клиническую практику без доказательств безопасности данной процедуры и с низким биологическим обоснованием его необходимости. Выделяют несколько способов вспомогательного хетчинга: создание отверстия или щели различных размеров; истончение zona pellucida; пробивание, разрезание; ферментативное или химическое расщепление; прожигание zona pellucida с помощью лазерного луча» [6]. Установлено, что механические характеристики катетеров (мягкие или жесткие) [39–41], временной интервал перед выводом катетера после трансплантации эмбриона, скорость впрыскивания эмбриональной жидкости (повышенная травматизация эмбрионов при высоких скоростях их введения в полость матки) также влияют на эффективность применения ВРТ [39–41].

Патологоанатомические исследования ткани плаценты при беременностях с использованием ВРТ выявили большую частоту отслойки и предлежания плаценты, меньшую толщину и массу, большее количество кровоизлияний, высокую частоту аномального развития пуповины. Развитие многоплодной беременности имеет риски развития хронической плацентарной недостаточности [42]. Вышеобозначенные факторы, бесспорно, оказывают непосредственное влияние на формирование гипоксического состояния во внутриутробный период развития плода в процессе течения беременности, инициированной с применением ВРТ.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

ВРТ предполагает многократные воздействия, включая суперовуляцию, манипуляции, культивирование и перенос эмбрионов, подвергая гаметы и эмбрионы влиянию изменений гормональной среды, температуры, pH и напряжения кислорода. Эти воздействия происходят в критические моменты развития, совпадая с глобальным эпигенетическим перепрограммированием, эффекты которого сохраняются и во взрослом возрасте [7, 23, 43, 44].

Понимание механизмов, лежащих в основе индуцированных ВРТ изменений сердечно-сосудистого фенотипа, обусловливает и понимание возможностей для их предотвращения и (или) раннего вмешательства. ВРТ в известной степени формируют сердечно-сосудистый фенотип, увеличивая риск дебютов сердечно-сосудистых заболеваний вследствие наличия неоптимальных условий, формирующих эпигенетические изменения у эмбриона, что в результате способствует нарушениям сердечно-сосудистой системы [7, 45]. Ожидается, что перенос одного эмбриона устранит дополнительный риск для плода, связанный с многоплодной беременностью, а имплантация трехдневных эмбрионов, по-видимому, приведет к снижению рисков для плода больше, чем имплантация бластоцисты [45]. Улучшение/коррекция условий работы с эмбрионом может ослабить индуцированные ВРТ эпигенетические изменения [39, 45]. Наиболее актуальными эпигенетическими механизмами, которые регулируют экспрессию генов без изменения последовательности ДНК, считаются метилирование ДНК, модификация гистонов, геномный импринтинг и структурное ремоделирование хроматина [7, 23, 45].

Биомаркером преждевременного старения считается изменение длины теломер, представляющих собой повторяющиеся нуклеотидные последовательности на концах хромосом, которые защищают их от разрушения и регулируют функцию клеток и тканей. Более короткая длина теломер связана с более ранней смертностью,

сердечно-сосудистыми заболеваниями. Скорость дезорганизации теломер подвержена влиянию окружающей среды, причем эти эффекты опосредованы, по крайней мере частично, окислительным стрессом и воспалением. Изменения структуры теломер могут быть заметными уже в раннем возрасте [46, 47]. Одним из перспективных молекулярных инструментов для изучения прогностических маркеров сердечно-сосудистой дисфункции, метаболического синдрома и других патологий у детей, рожденных после применения ВРТ, является измерение активности теломеразы (обратной транскриптазы), поддерживающей длину теломер, и длины собственно теломер [47, 48]. Так, установлено снижение относительной длины теломер лейкоцитов младенцев (гестационный возраст от 23,5 до 29 нед.), получающих лечение в палате интенсивной терапии, что предполагает краткосрочные и долгосрочные риски для здоровья в указанной клинической группе [46, 47].

Период эмбриональной стадии развития плода характеризуется повышенной эпигенетической активностью, поскольку техническое исполнение ВРТ предполагает множественные манипуляции с эмбрионом в этот критический период, когда эмбрион может быть особенно чувствительным к внешним влияниям, вызывающим эпигенетические изменения, обусловленные эпигенетическими механизмами и приводящие в конечном счете к изменению процессов метилирования ДНК у новорожденных детей, зачатых с применением ВРТ [49, 50], влияя на массу тела ребенка при рождении, характер постнатального роста, метаболизм глюкозы у взрослых, рожденных после применения ВРТ [11, 50].

M.S. Estill et al. зафиксировали существенное отличие профилей метилирования ДНК у детей, рожденных при применении ВРТ, от значений у детей, зачатых в естественных условиях. Профили детей, рожденных с применением ИКСИ и ЭКО-замороженных эмбрионов, были похожи, что не исключало влияния криоконсервации на некоторые эпигенетические события, вызванные ЭКО или ИКСИ. Обнаруженные изменения метилирования ДНК, связанные с условиями ЭКО/ИКСИ, предполагают долговременное воздействие данных технологий репродукции на здоровье ребенка [49]. N. Whitelaw et al. подтверждают, что метилирование ДНК в клетках буккального эпителия у детей, рожденных после ЭКО и ИКСИ, также отличается от аналогичного параметра у спонтанно зачатых детей. Метилирование ДНК выше у детей, зачатых с помощью ИКСИ и рожденных женщинами с самой длительной продолжительностью бесплодия независимо от метода зачатия [51]. Недавние исследования показали, что состояние питания женщин также изменяет профиль метилирования ДНК у детей [51].

Неоптимальные условия во время ВРТ, нарушения в отдельных компонентах процедуры манипуляции с эмбрионами оказывают выраженное воздействие на экспрессию генов, метилирование [7, 50, 51] и могут повлиять на жизнеспособность и качество эмбриона. Подобные реакции принимают форму серьезных изменений, устанавливаемых на ранних стадиях развития, которые могут сохраняться после рождения [5, 29, 52, 53]. К сожалению, хотя пластичность развития позволяет эмбриону выживать в стрессовых условиях, такое негативное влияние может привести к проблемам со здоровьем у взрослых и долгосрочным последствиям для потомства [5, 29, 52, 53].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПИТАТЕЛЬНАЯ СРЕДА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЭМБРИОНА

Необходимо отметить, что питательные среды, используемые в настоящее время для выполнения ВРТ, нуждаются в совершенствовании [54], так как физико-химические особенности питательных сред, имитирующих условия женского репродуктивного тракта, категорически отличающиеся от естественных условий [5]. Изменение оптимальных условий и использование ряда веществ: температура, влажность, pH, содержание цитокинов, аминокислот, глютамина, уровень освещенности и экспозиции света при микроскопии, использование минерального масла, уровень кислорода [5, 55, 56], применение толуола, формальдегида и этанола [57] также могут оказать неблагоприятное влияние на результаты ВРТ. Исследование влияния среды культивирования эмбриона на здоровье детей, зачатых с применением ВРТ, при рождении и в более долгосрочной перспективе – до достижения ими 5–9-летнего возраста позволило заключить, что питательная среда может влиять на дальнейшее развитие, а период преимплантации является критическим этапом развития [5].

Окислительный стресс, возникающий из-за дисбаланса между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантами, признан важным фактором, который может негативно повлиять на результаты применения ВРТ. АФК, такие как гидроксильные радикалы, супероксидный анион или перекись водорода, чрезвычайно реакционноспособны с очень коротким периодом полураспада: от наносекунд (10^{-9} с – гидроксильные радикалы) до миллисекундного диапазона (10^{-3} с – супероксидные радикалы). Избыток АФК реализует свои патологические эффекты через повреждение клеточных липидов, органелл, ДНК, изменение ферментативной функции и апоптоз. АФК могут вырабатываться внутриклеточно незрелыми сперматозоидами, яйцеклетками и эмбрионами. Кроме того, несколько внешних факторов могут вызывать высокую продукцию АФК в условиях ВРТ, включая атмосферный кислород, CO_2 инкубатора, расходные материалы, видимый свет, температуру, влажность, органические соединения и добавки в питательные среды. Патологические количества АФК также могут образовываться в процессе криоконсервации/размораживания гамет или эмбрионов. Патологические факторы могут действовать на любом этапе ВРТ – от подготовки гамет и развития эмбриона до стадии бластоцисты [17, 54, 57]. Сообщается, что концентрации АФК в отработанных культуральных средах коррелируют с высокой степенью фрагментации эмбриона или образованием бластоцисты, а эмбрионы в коммерческих культуральных средах в зависимости от их состава генерируют АФК с различной скоростью [54]. Пластмассы, содержащие

полистирол и полипропилен и обычно используемые в лабораториях ВРТ (центрифужные пробирки и пробирки для сбора яйцеклеток, наконечники для пипеток и фильтров, чашки Петри, планшеты для культивирования клеток, бутылки с культуральной средой и флаконы с криотрубками, пипетки, шприцы и катетеры), остаются в тесном контакте с гаметами или эмбрионами в течение различного времени и, следовательно, потенциально могут оказывать на них негативное воздействие [57].

СОСТАВ СРЕДЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЭМБРИОНА

Важный компонент в составах питательных сред является по сути белковой молекулой – альбумином. Человеческий сывороточный альбумин поглощают АФК и обеспечивают защиту от повреждения ДНК. Однако сывороточный альбумин человека и белковые препараты содержат не только белок, но и целый ряд потенциально биологически активных молекул и веществ [54, 56], влияние которых на развитие человеческих эмбрионов в пробирке до настоящего момента не известно. Потенциальное воздействие различных концентраций компонентов (например, энергетических субстратов, аминокислот, макромолекул) и других составляющих среды (таких как факторы роста, осмоляльность, гормоны) на раннее развитие эмбриона, рождаемость и последствия для здоровья в долгосрочной перспективе у новорожденного или взрослого не полностью известны [5, 56]. Нестабильный глютамин распадается до вредного для человеческого эмбриона аммония [58]. Данный механизм может частично объяснить более низкую массу тела при рождении, наблюдаемую у детей, родившихся после использования среды культивирования Cook, при сравнении со средой культивирования Vitrolife. Разница в клинических показателях продемонстрирована A. Eskild et al. в исследовании, в котором дети, рожденные с использованием культуры Medicult (нестабильный глютамин), имели более низкую массу тела при рождении, чем дети, которые на стадии эмбриона были культивированы с использованием среды Vitrolife (стабилизированный глютамин) [59]. В возрасте 9 лет дети, которые на стадии эмбриона были культивированы в питательной среде Vitrolife, имели значительно более высокую массу тела, индекс массы тела, окружность талии, соотношение талии/бедер и признаки абдоминального ожирения по сравнению с детьми, которые на стадии эмбриона культивированы на питательной среде Cook. Наблюдаемые различия могут предрасполагать к будущим (сердечно-сосудистым) рискам для здоровья [5].

ВЛИЯНИЕ СВЕТА

Потребность в частых микроскопических наблюдениях с целью выбора эмбрионов лучшего качества при переносе для ЭКО, обусловливая более высокий шанс имплантации и в конечном счете беременности, одновременно привносит свои риски [57, 60]. Микроскопия обычно проводится с использованием видимого света (380–700 нм), при том что длины волн <500–550 нм считаются вредными для развития и качества эмбрионов млекопитающих. Увеличение времени воздействия приводит к увеличению общей дозы энергии, потенциально вызывая больший стресс для эмбрионов [60]. Лежащие в основе механизмы до сих пор точно не известны, хотя высказываются предположения, что состояние гамет и эмбрионов, преимплантационная адаптация к окружающей среде имеют долгосрочные последствия [59]. Предполагается, что свет вреден для культуры эмбрионов, так как вызывает перекисное окисление масла и фотоокисление культуральной среды. Токсическое действие видимого света на эмбрионы может быть связано с повышенной генерацией АФК. Определенные длины волн поглощаются ферментами цепи переноса электронов, приводя к увеличению образования АФК [57].

НЕДОНОШЕННОСТЬ И ДЕТСКОЕ СЕРДЦЕ ПРИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ

Преждевременные роды и реализуемые неблагоприятные факторы (применение гормонов, гипоксия плода, нарушение маточно-плацентарного кровообращения и внутриутробного роста плода) при беременности естественным способом и при использовании ВРТ могут неблагоприятно влиять на структуру развивающегося миокарда и крупных артерий. Учитывая, что 8–12% всех живорождений в мире происходит преждевременно, очень большое количество людей потенциально имеют возможность увеличенного риска дебюта сердечно-сосудистой патологии в дальнейшей взрослой жизни, что требует контроля в этой уязвимой популяции [61, 62]. У недоношенных детей масса сердца (относительно массы тела) снижена при рождении [63], отмечено прекращение пролиферации кардиомиоцитов, вероятно, в результате кислород-индуцированных повреждений ДНК [64], что потенциально уменьшает фонд кардиомиоцитов у недоношенных детей по сравнению с доношенными младенцами, приводя к неадаптивному структурному ремоделированию в неонатальном периоде, изменениям в геометрии и механике сердца [63]. Кардиомиоциты недоношенных детей сохраняют признаки незрелости [65].

ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

К настоящему моменту сведения о состоянии сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с применением ВРТ, носят отрывочный, а порой и противоречивый характер, не ясны отдаленные последствия и риски их применения [7, 65–71]. Накапливающиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что дети, зачатые с помощью ВРТ, могут иметь повышенный риск развития кардиометаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентности, нарушения метаболизма глюкозы, включая измененные

уровни глюкозы натощак и нарушение толерантности к глюкозе, сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [7, 22, 67, 72, 73].

Данные протеомного анализа, характеризующие в том числе метаболизм глюкозы, железа, профиль липидов, содержание гормонов щитовидной железы, кортизола, в группе детей 6–8 лет, рожденных при применении ИКСИ, свидетельствуют о неблагоприятном кардиометаболическом профиле в данной клинической группе и поддерживают мнение о необходимости долгосрочного мониторинга [74].

ВРТ влияют на системную и легочную сосудистую функцию (коэффициент растяжимости легочных сосудов) [53]. Существуют доказательства того, что системная сосудистая дисфункция у детей, рожденных с применением ВРТ, приводит к увеличению артериального давления, способствует повышению резистентности к инсулину, в то время как легочная сосудистая дисфункция предрасполагает к легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка сердца [7, 53, 67, 72].

Ряд современных исследований, касающихся влияния процедуры ЭКО на реализацию сердечно-сосудистого риска у детей, рожденных с помощью ВРТ, выявили факт повышенного артериального давления по сравнению с доношенными здоровыми сверстниками [7, 43, 75]. Ранее сообщалось о высоком артериальном давлении у детей дошкольного и школьного возраста, рожденных после применения ИКСИ, по сравнению со сверстниками, зачатыми и рожденными естественным путем [76, 77]. Показано, что в группе ЭКО-детей в возрасте 8–18 лет систолическое и диастолическое артериальное давление выше, чем в группе здоровых сверстников [77–79]. У детей в возрасте 4–14 лет [71, 77–79] и 9-летних детей [48], рожденных после применения ВРТ, также выявлено повышенное артериальное давление. Однако некоторые исследования не подтверждают факт повышенного артериального давления детей и подростков, зачатых с применением ВРТ: не установлено повышения артериального давления при нагрузке у подростков, зачатых методом ИКСИ, но обращается внимание на необходимость расширения групп при аналогичных исследованиях [77–79]. Не зафиксировано повышения артериального давления у девочек 4 лет, рожденных методом ЭКО, после гиперстимуляции яичников у матерей [80], что не исключает необходимость продолжения кардиометаболического мониторинга на более крупных когортах пациентов [7, 66, 77, 80].

Обнаружена связь высокого системного артериального давления в группе детей, рожденных при применении технологии ЭКО, с догоняющим ростом в период раннего детства (1–3 года), но не в младенчестве (3 мес. – 1 год). Стремительный рост детей, рожденных при применении технологии ЭКО, наблюдаемый между 3 и 12 мес. после родов, обусловлен физиологическими и компенсаторными процессами, способствующими восстановлению траектории роста, запрограммированной генетически [11, 79, 80]. У детей в возрасте от 4,5 до 5,5 года, рожденных при применении технологий ИКСИ и ЭКО, зарегистрирована нормальная масса и рост [81]. Однако результаты финского популяционного когортного исследования показали, что рост детей, рожденных при применении технологии ЭКО, не достигает нормальных значений в возрасте 3 лет, несмотря на догоняющий рост в течение первого года жизни [82]. Причинно-следственная связь между феноменом догоняющего роста у ЭКО-детей и повышенным артериальным давлением требует тщательного мониторинга образа жизни [7, 11].

Изменение состава тела и другие признаки метаболической дисрегуляции были отмечены в группе детей и подростков, рожденных с применением ВРТ: повышенное содержание периферической жировой ткани, увеличение количества кожных складок, повышение индекса массы тела при уменьшении мышечной ткани по сравнению с детьми, которые были зачаты спонтанно естественным образом [7, 9, 78, 79]. Аналогичные различия наблюдались у детей возраста 9 и 14 лет, рожденных посредством применения ИКСИ [5, 83]. Факт возрастания уровня тиреотропного гормона в крови (признаки субклинического гипотиреоза) установлен у детей, рожденных при применении ЭКО, по сравнению с детьми, зачатыми естественно [84], что особенно актуально в свете знаний о влиянии гормонов щитовидной железы на обмен веществ и липидов, о деликатных изменениях содержания тиреотропного гормона, предшествующих другим признакам метаболической дисрегуляции. Кроме того, выявлены повышенные уровни триглицеридов у детей, рожденных при применении ЭКО, по сравнению с показателями детей, зачатых естественно [7, 84]. Считается, что обработка эмбрионов для ЭКО влияет на факторы роста, рост и показатели липидного обмена в детском возрасте [85], а при криоконсервации эмбрионов повышаются риски возникновения окислительного стресса [57].

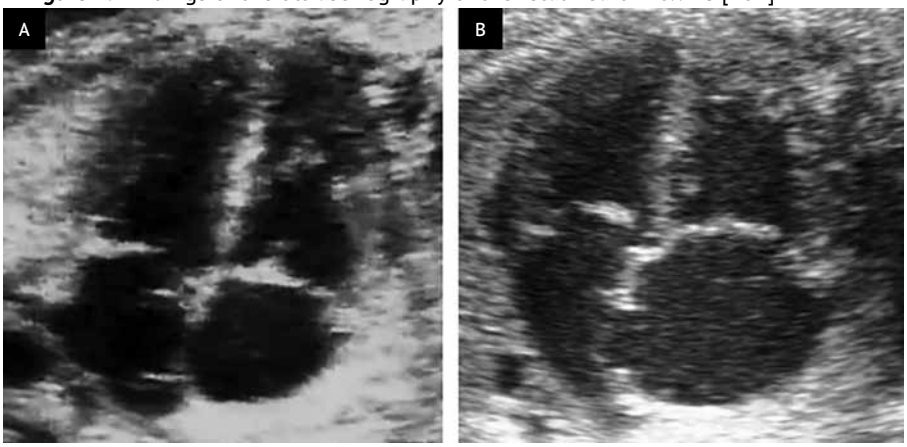
M.H. Wikstrand et al. выявили, что дети, родившиеся после интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов ИКСИ, подвергаются риску преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и перинатальной заболеваемости, которые могут предрасполагать к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, поскольку установлена патологическая морфология сосудов сетчатки (уменьшено количество центральных точек ветвления) [86]. В результате проведенных исследований сделан вывод, что риск ремоделирования сердца плода выше при беременности с помощью ИКСИ и не зависит от размера плода. Уровень изменений зависит от типа метода ИКСИ и выше при беременности, инициированной при использовании незамороженных эмбрионов [87].

Повторно отметим, что низкая масса тела при рождении, недоношенность, а также рождение нескольких детей при применении ВРТ могут самостоятельно влиять на нарушение функции сердца [63, 72, 88, 89], развитие атеросклероза в постнатальный период [90–92], а следовательно, должны рассматриваться в качестве безусловного фактора риска ранних дебютов заболеваний сердечно-сосудистой системы [43, 44, 93, 94].

Развивая идею изучения состояния сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых и рожденных с применением ВРТ, H. Liu et al. диагностировали существенные

нарушения показателей деформации и других параметров, характеризующих механику левого желудочка, у детей 5 лет, проживающих в Юго-Восточной Азии и зачатых с применением ВРТ, по сравнению с показателями здоровых сверстников, зачатых и рожденных традиционно и проживающих в том же регионе [95]. Наличие значительных изменений в сердечной систолической и диастолической функции, по мнению исследователей, несмотря на отсутствие существенных изменений в морфометрии сердца у детей, рожденных с применением ВРТ, указывает на потенциальную связь ВРТ с повышенным риском и ранним наступлением неблагоприятных изменений миокарда. Эти доказательства могут обеспечить более глубокое понимание патофизиологии возникновения неблагополучия сердечно-сосудистой системы в постнатальный период и предложить новые возможности для ранней диагностики и потенциального вмешательства в здоровье детей, рожденных с применением ВРТ, что весьма ценно с точки зрения общественного здравоохранения [95].

Рисунок 2. Результаты ультразвукового исследования сердца плодов из двоен [101]
Figure 2. Findings of the ultrasonography of the fetal heart in twins [101]



A – зачатые естественным путем; B – зачатые при применении ВРТ (определяются расширенные предсердия и укороченные желудочки).

J. Zhou et al. подтверждают присутствие признаков ремоделирования левого желудочка сердца, изменение его геометрии, а также проявления диастолической дисфункции при отсутствии каких-либо изменений в аорто-коронарной морфометрии или систолической функции сердца у детей 1,5 года, рожденных с применением ВРТ и проживающих в Китае, по сравнению с контрольной группой доношенных здоровых сверстников [96].

Исследование функциональных характеристик сердца у детей, зачатых с использованием ВРТ (уменьшение пиков трансмитрального потока A и E, увеличение соотношения пиков трансмитрального потока E/A и E/E'), позволил выявить признаки диастолической дисфункции [96], что может быть обусловлено ремоделированием левого желудочка. Кроме того, многомерный анализ показал, что возраст, вид ВРТ и количество эмбрионов, уровни эстрадиола и прогестерона [97] независимо связаны с риском возникновения диастолической дисфункции у детей, зачатых с использованием ВРТ [96]. Анализ рисков независимых предикторов, связанных со здоровьем развивающегося детского сердца при ВРТ, выделяет следующие параметры: беременность с помощью ВРТ; толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка; индекс массы левого желудочка; индекс ремоделирования левого желудочка; пики трансмитрального профиля потока A и E'; внутрицитоплазматическая инъекция спермы; искусственное оплодотворение; индукция овуляции; перенос свежих и замороженных эмбрионов [96]. Для того чтобы оценить состояние сердечно-сосудистой системы детей, рожденных при применении ВРТ, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования [98].

Изучение аномальной экспрессии белков в пуповинной вене новорожденных, зачатых с применением ВРТ, позволило заключить, что данный феномен также может быть связан с сердечно-сосудистой дисфункцией и ремоделированием [99]. B. Valenzuela-Alcaraz et al. определены и описаны закономерности развития сердца плода 28–32 нед. гестации и признаки ремоделирования внутриутробно (увеличение предсердий, повышение сферичности, снижение продольной деформации), что поддерживает гипотезу о влиянии ВРТ и о задержке внутриутробного развития плода на фетальное программирование сердца, формируя различные сердечные фенотипы, исследование которых в долгосрочной перспективе весьма целесообразно при определении прогноза для сердечно-сосудистой системы [100, 101] (*рис. 2B*).

По мнению B. Valenzuela-Alcaraz et al., изучавших состояние здоровья плодов, зачатых с применением ВРТ, при многоплодных беременностях в период внутриутробного развития на 28–30-й неделе гестации присутствуют признаки ремоделирования камер сердца (увеличенные предсердия, укороченные желудочки, более низкие показатели сферичности, утолщенные стенки миокарда) и признаки сердечной дисфункции, аналогичные тем, которые наблюдаются у единственных плодов, зачатых вследствие применения ВРТ [100, 101]. Признаки ремоделирования сердечно-сосудистой системы отмечены также у плодов, имеющих малую для срока гестации массу [100].

Описывая состояние сердечно-сосудистой системы у 80 детей 3 лет, рожденных от одноплодных беременностей и зачатых с применением ВРТ, группа исследователей пришла к выводу о сохранении в постнатальном периоде изменений сердечно-сосудистой системы, выявленных внутриутробно. По сравнению со здоровыми сверстниками, зачатыми естественно, у детей, зачатых при применении ВРТ, наблюдались бóльшие предсердия (площадь правого предсердия: контроль 4,9 см^2 против ВРТ 5,5 см^2, $p < 0,001$), более сферичные желудочки, а также признаки систолической и диастолической дисфункции [70].

M.L. Boutet et al. установлено, что у плодов и детей, зачатых искусственным путем (применение свежих и замороженных эмбрионов), наблюдается ремоделирование

сердца и фиксируется его неоптимальная функция [102]. У плодов, зачатых с применением ВРТ, расширены предсердия, более шаровидные и толстые желудочки, уменьшена деформация в продольном направлении и нарушено расслабление (диастолическая функция) (*рис. 2*) [101].

Изменения в сердце присутствовали уже внутриутробно и сохранялись после рождения [102]. Однако по данным датского реестра ЭКО дети в возрасте от 8 до 9 лет, зачатые после переноса замороженных или свежих эмбрионов, не имеют повышенной жесткости артерий по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем [103].

L. Cui et al., обследовав 764 ребенка (граждан Китая) в возрасте от 6 до 10 лет, в основном рожденных доношенными, установили повышенный уровень неблагоприятных изменений структуры и функции левого желудочка, включая его ремоделирование (изменение геометрии), у детей, зачатых с помощью ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем [104].

Применение методов ультразвуковой диагностики позволяет утверждать, что фактор недоношенности вносит свой особый вклад в процессы постнатального роста и ремоделирования детского сердца. Так, у 6-летних детей, родившихся крайне недоношенными (гестационный возраст 22–26 нед.), задокументирован уникальный фенотип сердца, характеризующийся меньшими левыми желудочками (короткий левый желудочек, меньший внутренний диаметр) с измененными систолическими и диастолическими функциями, выявлено уменьшение левой коронарной артерии по сравнению с доношенными сверстниками. Подобный сердечный фенотип у детей, родившихся преждевременно, вероятно, отражает неблагоприятное раннее развитие сердца у недоношенных и может частично объяснить тот факт, почему первое взрослое поколение выживших недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела подвержено повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [105]. Также установлены признаки изменения формы сердца плодов при задержке внутриутробного развития [106]. Повышенный риск смерти у взрослых с низкой массой тела при рождении по причине заболеваний сердечно-сосудистой системы может быть связан с аберрантным созреванием кардиомиоцитов во внутриутробный период вследствие задержки дифференциации кардиомиоцитов у плодов по причине воздействия хронической гипоксии, недостаточности питания матери [107, 108]. Данный факт представляется весьма актуальным на фоне сообщений о повышении в два раза детской смертности в группе детей, рожденных при применении технологий ЭКО, по сравнению с национальным показателем среди населения в целом [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, врачи различных специальностей (эмбриологи, репродуктологи – акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, терапевты, кардиологи), производители питательных сред должны иметь в виду, что изменения условий культивирования и состава питательной среды для эмбриона, особенности реализации программ ВРТ [57], течения беременности и неонатального периода могут иметь существенные отсроченные эффекты для здоровья детей, рожденных при применении ВРТ. Логичным и актуальным решением проблемы может стать создание регистров применения ВРТ [15], длительное комплексное наблюдение за детьми, рожденными при применении технологий ВРТ, с целью более глубокого понимания фундаментальных закономерностей постнатального развития сердечно-сосудистой системы и диагностики ранних дебютов субклинических дисфункций в данной клинической группе [5, 22, 98].

Поступила / Received 01.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 21.07.2023
Принята в печать / Accepted 03.08.2023

Список литературы / References

1. Elad D, Jaffa AJ, Grisaru D. Biomechanics of Early Life in the Female Reproductive Tract. *Physiology (Bethesda).* 2020;35(2):134–143. https://doi.org/10.1152/physiol.00028.2019.
2. Morshed-Behbahani B, Lamyian M, Joulaei H, Rashidi BH, Montazeri A. Infertility policy analysis: a comparative study of selected lower middle-middle- and high-income countries. *Global Health.* 2020;16(1):104. https://doi.org/10.1186/s12992-020-00617-9.
3. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD011184. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub3.
4. Thoma M, Fledderjohann J, Cox C, Kantum Adageba R. Biological and Social Aspects of Human Infertility: A Global Perspective. *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health.* 2021. https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190632366.013.184.
5. Zandstra H, Brentjens LBPM, Spauwen B, Touwslager RNH, Bons JAP, Mulder AL et al. Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1645–1656. https://doi.org/10.1093/humrep/dey246.
6. Кириенко КВ, Апрышко ВП, Яковенко СА. Вспомогательный хетчинг (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2019;25(4):89–101. https://doi.org/10.17116/repro20192504189.
Kirienko KV, Apryshko VP, Yakovenko SA. Assisted hatching (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2019;25(4):89–101. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro20192504189.
7. Vrooman LA, Bartolomei MS. Can assisted reproductive technologies cause adult-onset disease? Evidence from human and mouse. *Reprod Toxicol.* 2017;68:72–84. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.015.
8. Kaser DJ, Ginsburg ES, Carrell DT, Racowsky C. Chapter 31 – Assisted Reproduction. In: Strauss JF, Barbieri RL (eds.). *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology.* 8th ed. Elsevier; 2019, pp. 779–822.e16. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00031-7.
9. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):137–158. https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001.
10. Von Wolff M, Haaf T. In Vitro Fertilization Technology and Child Health. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(3):23–30. https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0023.
11. Hann M, Roberts SA, D'Souza SW, Clayton P, Macklon N, Brison DR. The growth of assisted reproductive treatment-conceived children from birth to 5 years: a national cohort study. *BMC Med.* 2018;16(1):224. https://doi.org/10.1186/s12916-018-1203-7.
12. Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Rodríguez-López M, Goncé A, García-Otero L, Ayuso H et al. Fetal cardiac remodeling in twin pregnancy conceived by assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):94–100. https://doi.org/10.1002/uog.17527.
13. Yang M, Fan XB, Wu JN, Wang JM. Association of assisted reproductive technology and multiple pregnancies with the risks of birth defects and stillbirth: A retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):8296. https://doi.org/10.1038/s41598-018-26567-2.

14. Belva F, Bonduelle M, Provyn S, Painter RC, Tournaye H, Roelants M, De Schepper J. Metabolic Syndrome and Its Components in Young Adults Conceived by ICSI. *Int J Endocrinol.* 2018:8170518. https://doi.org/10.1155/2018/8170518.
15. Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Borges de Souza MDC, Martinez AG, Amaral Silva A et al. Assisted reproductive technologies in Latin America: the Latin American Registry, 2019. *Reprod Biomed Online.* 2022;45(2):235–245. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.02.026
16. Brake E, Ferguson L (eds.). *Philosophical Foundations of Children's and Family Law (Philosophical Foundations of Law).* Oxford University Press; 2018. 368 p.
17. Pomeroy KO, Comizzoli P, Rushing JS, Lersten IL, Nel-Themaat L. The ART of cryopreservation and its changing landscape. *Fertil Steril.* 2022;117(3):469–476. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.018.
18. Inhorn MC, Birenbaum-Carmeli D. Assisted Reproductive Technologies and Culture Change. *Annu Rev Anthropol.* 2008;37(1):177–196. https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.37.081407.085230.
19. Taebi M, Bahrami R, Bagheri-Lankarani N, Shahriari M. Ethical Challenges of Embryo Donation in Embryo Donors and Recipients. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2018;23(1):36–39. https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR_162_16.
20. Roy MC, Dupras C, Ravitsky V. The epigenetic effects of assisted reproductive technologies: ethical considerations. *J Dev Orig Health Dis.* 2017;8(4):436–442. https://doi.org/10.1017/S2040174417000344.
21. Pooley JA, Malina A. The development of the family within the context of the assisted reproductive technology process: a socio-ecological model of understanding the IVF process in Poland. *Polskie Forum Psychologiczne.* 2017;22(4):672–680. https://doi.org/10.14656/PFP20170409.
22. Hwang SS, Dukhovny D, Gopal D, Cabral H, Missmer S, Diop H et al. Health of Infants After ART-Treated, Subfertile, and Fertile Deliveries. *Pediatrics.* 2018;142(2):e20174069. https://doi.org/10.1542/peds.2017-4069.
23. Rimoldi SF, Sartori C, Rexhaj E, Cerny D, Von Arx R, Soria R et al. Vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies: underlying mechanisms and future implications. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13973. https://doi.org/10.4414/smw.2014.13973.
24. Goss KN, Haraldsdottir K, Beshish AG, Barton GP, Watson AM, Palta M et al. Association Between Preterm Birth and Arrested Cardiac Growth in Adolescents and Young Adults. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):910–919. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1511.
25. Meister TA, Soria R, Ajalbert G, Frobert A, Giraud MN, Cook S et al. Abstract 20248: Assisted Reproductive Technologies Induce Left Ventricular Hypertrophy and Systolic Dysfunction in Mice. *Circulation.* 2017;136(Suppl. 1):20248. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.20248.
26. Maalouf WE, Mincheva MN, Campbell BK, Hardy IC. Effects of assisted reproductive technologies on human sex ratio at birth. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1321–1325. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.041.
27. Laguna-Barraza R, Bermejo-Álvarez P, Ramos-Ibeas P, de Frutos C, López-Cardona AP, Calle A et al. Sex-specific embryonic origin of postnatal phenotypic variability. *Reprod Fertil Dev.* 2012;25(1):38–47. https://doi.org/10.1071/RD12262.
28. Bodke VV, Burdette JE. Advancements in Microfluidic Systems for the Study of Female Reproductive Biology. *Endocrinology.* 2021;162(10):bqab078. https://doi.org/10.1210/endocr/bqab078.
29. Smith GD, Takayama S. Application of microfluidic technologies to human assisted reproduction. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(4):257–268. https://doi.org/10.1093/molehr/gaw076.
30. Yanez LZ, Camarillo DB. Microfluidic analysis of oocyte and embryo biomechanical properties to improve outcomes in assisted reproductive technologies. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(4):235–247. https://doi.org/10.1093/molehr/gaw071.
31. Alias AB, Huang HY, Yao DJ. A Review on Microfluidics: An Aid to Assisted Reproductive Technology. *Molecules.* 2021;26(14):4354. https://doi.org/10.3390/molecules26144354.
32. Matsuzaki S. Mechanobiology of the female reproductive system. *Reprod Med Biol.* 2021;20(4):371–401. https://doi.org/10.1002/rmb2.12404.
33. Hickman DL, Beebe DJ, Rodriguez-Zas SL, Wheeler MB. Comparison of static and dynamic medium environments for culturing of pre-implantation mouse embryos. *Comp Med.* 2002;52(2):122–126. Available at: https://www.ingentaconnect.com/content/aalas/cm/2002/00000052/00000002/art00006;jsessionid=215xw1r5jt4b0.x-ic-live-02#.
34. Heo YS, Cabrera LM, Bormann CL, Shah CT, Takayama S, Smith GD. Dynamic microfunnel culture enhances mouse embryo development and pregnancy rates. *Hum Reprod.* 2010;25(3):613–622. https://doi.org/10.1093/humrep/dep449.
35. Foo JY, Lim CS. Biofluid mechanics of the human reproductive process: modelling of the complex interaction and pathway to the oocytes. *Zygote.* 2008;16(4):343–354. https://doi.org/10.1017/S0967199408004899.
36. Inoue T, Yamashita Y, Tsujimoto Y, Yamamoto S, Taguchi S, Hirao K et al. The association of follicular fluid volume with human oolemma stretchability during intracytoplasmic sperm injection. *Clin Exp Reprod Med.* 2017;44(3):126–131. https://doi.org/10.5653/cerm.2017.44.3.126.
37. Ottolini CS, Kitchen J, Xanthopoulou L, Gordon T, Summers MC, Handyside AH. Tripolar mitosis and partitioning of the genome arrests human preimplantation development in vitro. *Sci Rep.* 2017;7(1):9744. https://doi.org/10.1038/s41598-017-09693-1.
38. Boulet SL, Kawwass JF, Crawford S, Davies MJ, Kissin DM. Preterm Birth and Small Size for Gestational Age in Singleton, In Vitro Fertilization Births Using Donor Oocytes. *Am J Epidemiol.* 2018;187(8):1642–1650. https://doi.org/10.1093/aje/kwy051.
39. Schoolcraft WB. Importance of embryo transfer technique in maximizing assisted reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2016;105(4):855–860. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.022.
40. Aygün EG, Dilek TUK. Do embryo transfer catheters affect pregnancy success? *J Surg Med.* 2021;5(2):132–134. https://doi.org/10.28982/josam.823728.
41. Tanaka A, Suzuki K, Nagayoshi M, Tanaka A, Takemoto Y, Watanabe S et al. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age. *Fertil Steril.* 2018;110(3):443–451. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.033.
42. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril.* 2013;99(2):303–310. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.035.
43. Meister TA, Rexhaj E, Rimoldi SF, Scherrer U, Sartori C. Fetal programming and vascular dysfunction. *Artery Research.* 2017;21(C):69–77. https://doi.org/10.1016/j.artres.2017.11.005.
44. Mani S, Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics.* 2020;15(1-2):12–25. https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1646572.
45. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C, Rimoldi SF. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J.* 2015;36(25):1583–1589. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv145.
46. Belfort MB, Qureshi F, Litt J, Enlow MB, De Vivo I, Gregory K, Tiemeier H. Telomere length shortening in hospitalized preterm infants: A pilot study. *PLoS ONE.* 2021;16(1):e0243468. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243468.
47. Casavant SG, Cong X, Moore J, Starkweather A. Associations between preterm infant stress, epigenetic alteration, telomere length and neurodevelopmental outcomes: A systematic review. *Early Hum Dev.* 2019;131:63–74. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.03.003.
48. Feuer S, Rinaudo P. From Embryos to Adults: A DOHaD Perspective on In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproductive Technologies. *Healthcare (Basel).* 2016;4(3):51. https://doi.org/10.3390/healthcare4030051.
49. Estill MS, Bolnick JM, Waterland RA, Bolnick AD, Diamond MP, Krawetz SA. Assisted reproductive technology alters deoxyribonucleic acid methylation profiles in bloodspots of newborn infants. *Fertil Steril.* 2016;106(3):629–639.e10. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.006.
50. Canovas S, Ross PJ, Kelsey G, Coy P. DNA Methylation in Embryo Development: Epigenetic Impact of ART (Assisted Reproductive Technologies). *Bioessays.* 2017;39(11):1700106. https://doi.org/10.1002/bies.201700106.
51. Whitelaw N, Bhattacharya S, Hoad G, Horgan GW, Hamilton M, Haggarty P. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1452–1458. https://doi.org/10.1093/humrep/deu094.
52. Ramos-Ibeas P, Heras S, Gómez-Redondo I, Planells B, Fernández-González R, Pericuesta E et al. Embryo responses to stress induced by assisted reproductive technologies. *Mol Reprod Dev.* 2019;86(10):1292–1306. https://doi.org/10.1002/mrd.23119.
53. Forton K, Motoji Y, Pezzuto B, Caravita S, Delbaere A, Naeije R, Faoro V. Decreased pulmonary vascular distensibility in adolescents conceived by in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1799–1808. https://doi.org/10.1093/humrep/dez113.
54. Lan KC, Lin YC, Chang YC, Lin HJ, Tsai YR, Kang HY. Limited relationships between reactive oxygen species levels in culture media and zygote and embryo development. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(2):325–334. https://doi.org/10.1007/s10815-018-1363-6.
55. Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Global DNA methylation levels are altered by modifiable clinical manipulations in assisted reproductive technologies. *Clin Epigenetics.* 2017;9:14. https://doi.org/10.1186/s13148-017-0318-6.
56. Gardner DK, Kelley RL. Impact of the IVF laboratory environment on human preimplantation embryo phenotype. *J Dev Orig Health Dis.* 2017;8(4):418–435. https://doi.org/10.1017/S2040174417000368.
57. Agarwal A, Maldonado Rosas I, Anagnostopoulou C, Cannarella R, Boitrelle F, Munoz LV et al. Oxidative Stress and Assisted Reproduction: A Comprehensive Review of Its Pathophysiological Role and Strategies for Optimizing Embryo Culture Environment. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(3):477. https://doi.org/10.3390/antiox11030477.
58. Gardner DK, Hamilton R, McCallie B, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Human and mouse embryonic development, metabolism and gene

expression are altered by an ammonium gradient in vitro. *Reproduction*. 2013;146(1):49–61. https://doi.org/10.1530/REP-12-0348.
59. Eskild A, Monkerud L, Tanbo T. Birthweight and placental weight; do changes in culture media used for IVF matter? Comparisons with spontaneous pregnancies in the corresponding time periods. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3207–3214. https://doi.org/10.1093/humrep/det376.
60. Li R, Pedersen KS, Liu Y, Pedersen HS, Lægdsmand M, Rickelt LF et al. Effect of red light on the development and quality of mammalian embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(7):795–801. https://doi.org/10.1007/s10815-014-0247-7.
61. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3–12. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
62. Scala M, Berg J, Keszler M, Abubakar K. Premature Infants Conceived with Assisted Reproductive Technology: An Analysis of Infant Morbidity, Compared with Infants Conceived Naturally. *Am J Perinatol*. 2019;36(3):258–261. https://doi.org/10.1055/s-0038-1667288.
63. Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *Eur Heart J*. 2019;40(14):1107–1112. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz025.
64. Puente BN, Kimura W, Muralidhar SA, Moon J, Amatruda JF, Phelps KL et al. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. *Cell*. 2014;157(3):565–579. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.032.
65. El-Khuffash A, McNamara PJ. Hemodynamic Assessment and Monitoring of Premature Infants. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):377–393. https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.02.001.
66. Fruchter E, Beck-Fruchter R, Hourvitz A, Weiser M, Goldberg S, Fenchel D, Lerner-Geva L. Health and functioning of adolescents conceived by assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2017;107(3):774–780. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.001.
67. Cui L, Zhou W, Xi B, Ma J, Hu J, Fang M et al. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology. *Diabetologia*. 2020;63(10):2150–2157. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05241-1.
68. Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, Huang HF. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):622–631.e5. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.007.
69. Yeung EH, Druschel C. Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2013;99(2):318–326. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.015.
70. Valenzuela-Alcaraz B, Serafini A, Sepulveda-Martínez A, Casals G, Rodríguez-López M, Garcia-Otero L et al. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study. *BJOG*. 2019;126(2):291–298. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15246.
71. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*. 2012;125(15):1890–1896. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071183.
72. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Papastamataki M, Papassotiriou I, Chrousos GP. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1693–1699. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.049.
73. Qin N, Zhou Z, Zhao W, Zou K, Shi W, Yu C et al. Abnormal Glucose Metabolism in Male Mice Offspring Conceived by in vitro Fertilization and Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:637781. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.637781.
74. Kosteria I, Tsangaris GT, Gkourogianni A, Anagnostopoulos A, Papadopoulou A, Papassotiriou I et al. Proteomics of Children Born After Intracytoplasmic Sperm Injection Reveal Indices of an Adverse Cardiometabolic Profile. *J Endocr Soc*. 2017;1(4):288–301. https://doi.org/10.1210/js.2016-1052.
75. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, von Arx R, Messerli FH, Sartori C et al. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1267–1274. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.060.
76. Zhu Y, Fu Y, Tang M, Yan H, Zhang F, Hu X et al. Risk of Higher Blood Pressure in 3 to 6 Years Old Singleton Born From OHSS Patients Undergone With Fresh IVF/ICSI. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:817555. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.817555.
77. Belva F, Roelants M, De Schepper J, Roseboom TJ, Bonduelle M, Devroey P, Painter RC. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3100–3108. https://doi.org/10.1093/humrep/des259.
78. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3417–3423. https://doi.org/10.1210/jc.2006-2896.
79. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1682–1688. https://doi.org/10.1210/jc.2007-2432.
80. Seggers J, Haadsma ML, La Bastide-Van Gemert S, Heineman MJ, Middelburg KJ, Roseboom TJ et al. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part I: multivariable regression analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):502–509. https://doi.org/10.1093/humrep/det396.
81. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriet S et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*. 2005;20(2):413–419. https://doi.org/10.1093/humrep/deh592.
82. Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Järvelin MR. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2328–2336. https://doi.org/10.1093/humrep/deg445.
83. Belva F, Painter R, Bonduelle M, Roelants M, Devroey P, De Schepper J. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod*. 2012;27(1):257–264. https://doi.org/10.1093/humrep/der375.
84. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1338–1341. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1624.
85. Green MP, Mouat F, Miles HL, Hopkins SA, Derraik JG, Hofman PL et al. Phenotypic differences in children conceived from fresh and thawed embryos in in vitro fertilization compared with naturally conceived children. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1898–904. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.009.
86. Wikstrand MH, Niklasson A, Strömland K, Hellström A. Abnormal vessel morphology in boys born after intracytoplasmic sperm injection. *Acta Paediatr*. 2008;97(11):1512–1517. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00959.x.
87. Rizzo G, Pietrolucci ME, Mappa I, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsariya A, D'Antonio F. Fetal Cardiac Remodeling Is Affected by the Type of Embryo Transfer in Pregnancies Conceived by in vitro Fertilization: A Prospective Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(10):772–778. https://doi.org/10.1159/000508987.
88. Aye CYL, Lewandowski AJ, Lamata P, Upton R, Davis E, Ohuma EO et al. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr Res*. 2017;82(1):36–46. https://doi.org/10.1038/pr.2017.96.
89. Reig A, Seli E. The association between assisted reproductive technologies and low birth weight. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(3):183–187. https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000535.
90. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;104(24):2943–2947. https://doi.org/10.1161/hc4901.100522.
91. Segers P, Rietzschel ER, Chirinos JA. How to Measure Arterial Stiffness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1034–1043. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313132.
92. Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric Markers of Adult Cardiovascular Disease. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(4):255–259. https://doi.org/10.2174/1573396314666180117092010.
93. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 2019;85(6):807–815. https://doi.org/10.1038/s41390-018-0171-0.
94. Кулида ЛВ, Малышева МВ, Перетятко ЛП, Сарыева ОП, Проценко ЕВ. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 22–27 недель гестации. *Архив патологии*. 2021;83(4):29–34. https://doi.org/10.17116/patol20218304129.
Kulida LV, Malysheva MV, Peretiatko LP, Saryeva OP, Protsenko EV. Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22–27 weeks' gestation. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(4):29–34. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/patol20218304129.
95. Liu H, Zhang Y, Gu HT, Feng QL, Liu JY, Zhou J, Yan F. Association between assisted reproductive technology and cardiac alteration at age 5 years. *JAMA Pediatr*. 2015;169(6):603–605. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0214.
96. Zhou J, Liu H, Gu HT, Cui YG, Zhao NN, Chen J et al. Association of cardiac development with assisted reproductive technology in childhood: a prospective single-blind pilot study. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(3):988–1000. https://doi.org/10.1159/000366315.

97. Xu GF, Zhang JY, Pan HT, Tian S, Liu ME, Yu TT et al. Cardiovascular dysfunction in offspring of ovarian-hyperstimulated women and effects of estradiol and progesterone: a retrospective cohort study and proteomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2494–2503. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2349.
98. Sitzberger C, Oberhoffer-Fritz R, Freiberger A, Engelhard J, Felberbaum R, Wacker-Gußmann A. Cardiovascular risks of children conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review. *Gynäkologische Endokrinologie.* 2021;19(Suppl. 1):1–7. https://doi.org/10.1007/s10304-021-00386-7.
99. Gao Q, Pan HT, Lin XH, Zhang JY, Jiang Y, Tian S et al. Altered protein expression profiles in umbilical veins: insights into vascular dysfunctions of the children born after in vitro fertilization. *Biol Reprod.* 2014;91(3):71. https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.120659.
100. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Cruz-Lemini M, Bijnens B, García-Otero L, Sitges M et al. Differential effect of assisted reproductive technology and small-for-gestational age on fetal cardiac remodeling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):63–70. https://doi.org/10.1002/uog.16217.
101. Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Rodríguez-López M, Goncé A, García-Otero L, Ayuso H et al. Fetal cardiac remodeling in twin pregnancy conceived by assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):94–100. https://doi.org/10.1002/uog.17527.
102. Boutet ML, Casals G, Valenzuela-Alcaraz B, García-Otero L, Crovetto F, Cívico MS et al. Cardiac remodeling in fetuses conceived by ARTs: fresh versus frozen embryo transfer. *Hum Reprod.* 2021;36(10):2697–2708. https://doi.org/10.1093/humrep/deab159.
103. Mizrak I, Asserhøj LL, Lund MAV, Kielstrup LR, Greisen G, Clausen TD et al. Cardiovascular function in 8- to 9-year-old singletons born after ART with frozen and fresh embryo transfer. *Hum Reprod.* 2022;37(3):600–611. https://doi.org/10.1093/humrep/deab284.
104. Cui L, Zhao M, Zhang Z, Zhou W, Lv J, Hu J et al. Assessment of Cardiovascular Health of Children Ages 6 to 10 Years Conceived by Assisted Reproductive Technology. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2132602. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.32602.
105. Mohlkert LA, Hallberg J, Broberg O, Rydberg A, Halvorsen CP, Liuba P et al. The Preterm Heart in Childhood: Left Ventricular Structure, Geometry, and Function Assessed by Echocardiography in 6-Year-Old Survivors of Periviable Births. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e007742. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007742.
106. Rodríguez-López M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Garcia-Otero L, Sitges M, Bijnens B et al. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):207–214. https://doi.org/10.1002/uog.17365.
107. Masoumy EP, Sawyer AA, Sharma S, Patel JA, Gordon PMK, Regnault TRH et al. The lifelong impact of fetal growth restriction on cardiac development. *Pediatr Res.* 2018;84(4):537–544. https://doi.org/10.1038/s41390-018-0069-x.
108. Graham E, Bergmann O. Dating the Heart: Exploring Cardiomyocyte Renewal in Humans. *Physiology (Bethesda).* 2017;32(1):33–41. https://doi.org/10.1152/physiol.00015.2016.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Р.С. Карпов**
Концепция и дизайн исследования – **Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Р.С. Карпов**
Написание текста – **Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Е.О. Алексеева**
Сбор и обработка материала – **Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова**
Обзор литературы – **Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова**
Анализ материала – **Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Е.О. Алексеева**
Редактирование – **Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Р.С. Карпов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova, Rostislav S. Karpov**
Study concept and design – **Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova**
Text development – **Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova, Evgeniya O. Alekseeva**
Collection and processing of material – **Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova**
Literature review – **Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova**
Material analysis – **Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova, Evgeniya O. Alekseeva**
Editing – **Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova**
Approval of the final version of the article – **Elena N. Pavlyukova, Marina V. Kolosova, Rostislav S. Karpov**

Информация об авторах:

Павлюкова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А; pavluk@cardio-tomsk.ru
Колосова Марина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет; 634002, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; kolosova_mv@inbox.ru
Алексеева Евгения Олеговна, врач-педиатр, Клиники ООО «Абовомед»; 634062, Россия, Томск, ул. Бирюкова, д. 12; соискатель, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А; alexeeva_777@mail.ru
Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А; karpov@cardio-tomsk.ru

Information about the authors:

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS; 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; pavluk@cardio-tomsk.ru
Marina V. Kolosova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634002, Russia; kolosova_mv@inbox.ru
Evgeniya O. Alekseeva, Pediatrician, Clinics of Abovomed LLC; 12, Biryukova St., Tomsk, 634062, Russia; Applicant, Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS; 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; alexeyeva_777@mail.ru
Rostislav S. Karpov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Supervisor, Research Institute of Cardiology – branch of Tomsk National Research Medical Center of RAS; 111A, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia; karpov@cardio-tomsk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-313

Оригинальная статья / Original article

Моно- или мультипробиотики? Сравнительное клиническое исследование разных терапевтических стратегий при младенческих коликах

В.П. Новикова✉, https://orcid.org/0000-0002-0992-1709, novikova-vp@mail.ru
Д.М. Магамедова, https://orcid.org/0009-0001-6280-8617, dinaramagamedova09@gmail.com
А.Е. Блинов, https://orcid.org/0000-0002-2895-7379
О.Н. Варламова, https://orcid.org/0000-0002-2195-0756
А.Е. Кондратьева, https://orcid.org/0009-0009-6473-7048
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме
Введение. Самый высокий уровень доказательства эффективности лечения колик у детей на грудном вскармливании имеет терапия монопробиотиком *L. reuteri*. Недавно для лечения колик стали использовать мультиштаммовые пробиотики.
Цель. Оценить эффективность различных стратегий лечения младенческих колик, в т. ч. моно- и мультипробиотиков.
Материалы и методы. Обследовано 110 детей 1–5 мес., имеющих колики, и 20 здоровых младенцев. Эффективность лечения оценивали в трех группах детей с коликами: 1-я группа – 30 детей, получавших пробиотик BioGaia Probiotic drops for baby (*L. reuteri*); 2-я группа – 40 детей, получавших мультипробиотик Бак-Сет Беби, и 3-я группа – 40 детей, получавших симптоматическую терапию. Изучались длительность плача, уровень зонулина в стуле методом ИФА, а также состав микробиома кишечника.
Результаты. Дети с коликами имели более продолжительный плач в сравнении со здоровыми детьми, выше уровень зонулина в стуле и различия в микробиоте. В группе 2 купирование колик происходило в среднем за 5 дней, что значимо быстрее, чем в группах 1 и 3 (10 и 12 дней соответственно). В группе 2 купирование колик произошло у большинства детей (87,5%), различия с группой 1 и 3 были статистически значимы (53,3% и 10% детей соответственно). Также в группе 2 отмечено снижение уровня зонулина на 41,4% от исходного, в группе 1 – на 40,1%, в группе 3 – на 10,8%. В группе 2 также отмечены положительные сдвиги в микробиоте.
Обсуждение. Результаты подтверждают эффективность мультипробиотиков в лечении колик**.** Высокая эффективность мультипробиотика Бак-Сет Беби в сравнении с другими стратегиями может быть связана с его большей способностью влиять на качественный и количественный состав кишечной микробиоты и состояние кишечной проницаемости у детей.
Выводы. Мультипробиотик Бак-Сет Беби оказался эффективнее моноштаммового пробиотика BioGaia Probiotic drops for baby при симптоматической терапии в купировании младенческих колик. Прием Бак-Сет Беби снижал длительность плача детей значительно быстрее, обеспечивая полное купирование колик у 87,5% детей и уменьшение проявлений у 12,5%. Эффект Бак-Сет Беби связан с его способностью нормализовать кишечную микробиоту и снижать проницаемость кишечной стенки.

Ключевые слова: функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, младенческая колика, Римские критерии IV, монопробиотики, мультипробиотики, зонулин

Благодарности: исследование проводилось при финансовой поддержке АО «Фармамед».

Для цитирования: Новикова ВП, Магамедова ДМ, Блинов АЕ, Варламова ОН, Кондратьева АЕ. Моно- или мультипробиотики? Сравнительное клиническое исследование разных терапевтических стратегий при младенческих коликах. *Медицинский совет*. 2023;17(17):23–32. https://doi.org/10.21518/ms2023-313.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mono- or multistrain probiotics? Comparative clinical study of different therapeutic strategies for infantile colic

Valeriya P. Novikova✉, https://orcid.org/0000-0002-0992-1709, novikova-vp@mail.ru
Dinara M. Magamedova, https://orcid.org/0009-0001-6280-8617, dinaramagamedova09@gmail.com
Alexander E. Blinov, https://orcid.org/0000-0002-2895-7379
Olga N. Varlamova, https://orcid.org/0000-0002-2195-0756
Alexandra E. Kondratieva, https://orcid.org/0009-0009-6473-7048
St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract
Introduction. The highest level of evidence for the treatment of colic in breastfed infants is with L. reuteri monoprobiotic therapy. Recently multistrain probiotics have been used to treat colic.
Aim. Is to evaluate the effectiveness of various strategies for the treatment of infantile colic, including mono- and multistrain probiotics.

© Новикова ВП, Магамедова ДМ, Блинов АЕ, Варламова ОН, Кондратьева АЕ, 2023

Materials and methods. A total of 110 infants aged 1–5 months with colic and 20 healthy infants were examined. The effectiveness of treatment was assessed in three groups of infants with colic: Group 1 consisting of 30 children who received BioGaia Probiotic drops for baby (*L. reuteri*); Group 2 consisting of 40 children who received Bac-Set Baby multistrain probiotic, and Group 3 consisting of 40 children who received symptomatic therapy. The estimated parameters included duration of crying, fecal levels of zonulin measured by ELISA assays, and gut microbiota composition.
Results. Children with colic had longer crying duration compared to healthy children, higher levels of zonulin in the stool and differences in the microbiota. In group 2, colic relief occurred on average within 5 days, which is significantly faster than in groups 1 and 3 (10 and 12 days, respectively). In group 2, colic relief occurred in the majority of children (87.5%), the differences with groups 1 and 3 were statistically significant (53.3% and 10% of children, respectively). Also in group 2 there was a decrease in the level of zonulin by 41.4% from the initial level, in group 1 – by 40.1%, in group 3 – by 10.8%. Group 2 has also showed positive changes in the microbiota.
Discussion. The results confirm the effectiveness of multistrain probiotics in the treatment of colic.
Conclusions. Bac-Set Baby multistrain probiotic proved to be more effective than BioGaia Probiotic drops for baby monostrain probiotic and symptomatic therapy in the relief of infantile colic. The effect of Bac-Set Baby is associated with its ability to normalize the intestinal microbiota and reduce the permeability of the intestinal wall.

Keywords: functional disorders of the gastrointestinal tract, infantile colic, Roman criteria IV, monoprobiotics, multistrain probiotics, zonulin

Acknowledgments: the study was conducted with the financial support of PharmaMed.

For citation: Novikova VP, Magamedova DM, Blinov AE, Varlamova ON, Kondratieva AE. Mono- or multistrain probiotics? Comparative clinical study of different therapeutic strategies for infantile colic. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):23–32. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-313.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним диагностическим критериям, сформулированным Римским комитетом IV, под коликами понимают повторяющиеся и длительные периоды повышенной раздражительности, беспокойства или плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин у младенцев в возрасте до 5 мес. [1]. Предложенные в 1954 г. M.A. Wessell «критерии Wessell», или «правило трех»: колики начинаются в течение первых 3 нед. жизни; продолжаются около 3 ч в день; встречаются преимущественно у детей первых 3 мес. жизни хотя и были признаны устаревшими и непрактичными в использовании, но продолжают применяться в ряде исследований [2]. Патогенез колик остается плохо изученным; чаще всего их расценивают как мультифакторное состояние, связанное со сложными взаимодействиями между поведенческими факторами (психологическими и социальными), факторами питания (гиперчувствительность или пищевая аллергия), незрелостью структуры и функции желудочно-кишечного тракта, чрезмерным количеством газов в кишечнике, нарушениями кишечных гормонов и кишечной моторики, а также дисбалансом состава кишечной микробиоты [2–7]. Снижение микробного разнообразия, повышенный уровень кальпротектина и антимикробных белков, высвобождаемых кишечными нейтрофилами, вероятно, связанных с воспалением кишечника низкой степени, и маркеры повышенной проницаемости кишечника были выявлены у младенцев с коликами по сравнению со здоровыми младенцами [8–11].

Младенческие колики являются самоизлечивающимся заболеванием, симптомы постепенно исчезают к тому времени, когда ребенку исполняется 4 мес. [12]. Тем не менее они требуют лечения, поскольку вызывают тревогу и стресс у родителей, являются наиболее распространенной причиной педиатрических консультаций в первые недели жизни, частой причиной раннего прекращения грудного вскармливания, причиной жестокого обращения с детьми и тяжелых травм младенцев, а также отдаленных последствий, таких как функциональные желудочно-кишечные расстройства в будущем, аллергические заболевания, мигрень, поведенческие проблемы детей в более старшем возрасте (нарушения сна, гиперактивность, расстройства аутического спектра, нарушения когнитивного развития) [5, 13].

В условиях неясного патогенеза назначение терапии представляет серьезные трудности: согласительные документы отсутствуют, а национальные руководства имеются только в трех странах – Великобритании[1], США[2] и Ирландии[3]. В России младенческая колика описана в Национальном руководстве по детской гастроэнтерологии [14] и в рекомендациях Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по функциональным заболеваниям ЖКТ 2022 г. [15]. Используются мануальная терапия, пробиотики, диетическая модификация, дополнительные и альтернативные методы лечения (растительные составы, сахароза или глюкоза), ингибиторы протонной помпы и обезболивающие средства [5, 16–18]. Тем не менее существует ограниченное количество исследований, которые сравнивают эти методы лечения [5]. Самый высокий уровень доказательства эффективности среди вышеописанных методик имеет терапия пробиотиками [5, 14, 15, 18]. У детей, находящихся на естественном вскармливании, продемонстрирована эффективность разных штаммов *Lactobacillus reuteri* [5, 18–20]. В недавнем обзоре представлены результаты 10 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых

[1] UK NICE. Clinical Knowledge Summary Infant Colic 2017 and Postnatal care: routine postnatal care of women and their babies (NICE Guideline, 2015). Available at: https://www.nice.org.uk.
[2] I bid.
[3] Ireland: Irish College of General Practitioners. Available at: https://www.icgp.ie.

исследований, проведенных за последние пять лет, с целью изучения потенциальных терапевтических преимуществ моно- и мультипробиотиков при младенческих коликах [18]. Изучались штаммы *L. rhamnosus* GG, *B. breve* CECT7263 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12; в ряде работ продемонстрировано некоторое уменьшение плача и снижение уровня воспалительных маркеров. Предполагается, что мультиштаммовые пробиотики за счет синергического эффекта разных штаммов могут быть эффективными при лечении колик [21]. Симбиотический продукт, содержащий пробиотики *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *B. infantis* и фруктоолигосахарид, показал эффективность на седьмой день лечения [22]. Одно из исследований с участием смеси *L. rhamnosus* 19070-2, *L. reuteri* 12246, фруктоолигосахарида и 200 МЕ витамина D3 [22] показало, что она значимо снижала время плача. Другое интервенционное исследование с использованием мультиштаммового пробиотика, включающего *L. paracasei* DSM 24733, *L. plantarum* DSM 24730, *L. acidophilus* DSM 24735 и *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734, *B. longum* DSM 24736, *B. breve* DSM 24732, *B. infantis* DSM 24737 и *Streptococcus thermophilus* DSM 24731, продемонстрировало статистически значимое снижение количества минут плача в день по сравнению с плацебо [23, 24].

В отдельных исследованиях показана эффективность мультипробиотика Бак-Сет Беби для купирования колик [25]. Пробиотический комплекс Бак-Сет Беби содержит: *Lactobacillus casei* PXN 37, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Streptococcus thermophilus* PXN 66, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifidobacterium longum* PXN 30; 1 млрд (1×10^9) КОЕ/саше и пребиотик: ФОС (фруктоолигосахариды) 990 мг.

Все пробиотические штаммы, входящие в состав Бак-Сет Беби, генетически идентифицированы и паспортизованы: хранятся в национальной коллекции NCIMB Великобритании.

Бак-Сет Беби – это БАД, который соответствует международным стандартам эффективности и безопасности, согласно требованиям, описанным в Глобальных практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации.

Цель исследования – оценить эффективность различных стратегий лечения младенческих колик, в т. ч. моно- и мультипробиотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 110 детей 1–5 мес., страдающих кишечными коликами, и 20 здоровых детей аналогичного возраста.

Критерии включения в исследование: возраст 1–5 мес. Дети от доношенной беременности. Диагноз младенческих колик, верифицированный согласно Римским критериям IV, или доказанное их отсутствие; подписанное информированное согласие. *Критерии невключения:* возраст старше 4 мес. 29 дн.; Возраст до 1 мес.; дети, родившиеся недоношенными; наличие «красных флагов» (симптомов тревоги) – атопический дерматит, температурная реакция, кровь в стуле, водянистый стул с примесями, длительный постоянный крик, потеря массы тела; лечение другими пробиотиками до исследования; отсутствие подписанного информированного согласия; участие пациента в любых исследованиях в течение 3 мес., предшествовавших моменту включения пациента в настоящее исследование; неспособность родителей или законных представителей пациента по любым причинам выполнить все этапы исследования.

Группы участников исследования: 1-я группа: дети в возрасте 1–5 мес., имеющие функциональные кишечные колики, получающие пробиотик BioGaia Probiotic drops for baby (*L. reuteri*) в течение 2 нед. – 30 человек; 2-я группа: дети в возрасте 1–5 мес., имеющие функциональные кишечные колики, получающие пробиотик Бак-Сет Беби в течение 2 нед., – 40 человек; 3-я группа: дети в возрасте 1–5 мес., имеющие функциональные кишечные колики и не получающие никаких пробиотиков в течение 2 нед., а получающие только симптоматическую терапию, – препараты симетикона и фитопрепараты – 40 человек; 4 группа: здоровые дети в возрасте 1–5 мес. – 20 человек. Группы 1, 2 и 3 исследовались в динамике дважды: до назначения терапии и через 2 нед. лечения. Здоровые дети обследованы однократно. Осуществлялся сбор данных пациента: жалобы, анамнез, клинический статус, лист клинического наблюдения. Состав и структуру кишечного микробиома определяли в образцах кала методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии по Г.А. Осипову (лаборатория Медбазис, Санкт-Петербург). Состояние кишечной проницаемости оценивали путем количественного определения пептидов семейства зонулина (ZFP) в образцах кала. Исследование кала на зонулин проводилось на базе НИЦ ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (лаборант А.Е. Блинов) методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Германия). Среднее значение показателя, заявленное производителем тест-системы, по данным обследования 40 практически здоровых лиц – 61 ± 46 нг/мл. При значениях показателя < 83,15 нг/мл результат расценивался как норма, при 83,15–110,0 нг/мл – как повышенная концентрация, >110 нг/мл – как высокая концентрация.

Биообразцы были получены двукратно (на визите включения в исследование и на 15-й день участия в исследовании) в трех группах пациентов и однократно в группе здоровых младенцев.

Статистическая обработка проводилась с использованием Jamovi 2.3.21. Количественные данные по микроорганизмам были представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3, т. к. гипотеза о нормальности распределения в выборке была отвергнута (критерий Шапиро – Уилка). Для сравнения двух групп применялся критерий Манна – Уитни. Однофакторный дисперсионный анализ проведен критерием Краскела – Уоллиса с попарными сравнениями DSCF (Двасс-Стил-Кричлоу-Флигнер). Зависимые выборки (до–после) сравнивались критерием Вилкоксона. При уровне $p < 0,05$ результаты

считали статистически значимыми. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия χ2 Пирсона или точного критерия Фишера (если минимальное предполагаемое число меньше 10). Для апостериорных сравнений использовалась поправка Бонферрони.

Перед началом исследования было получено документально оформленное одобрение от Локального этического комитета ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России.

Бак-Сет Беби назначался внутрь по 1 саше в день во время еды. Содержимое саше рекомендовали растворять в 5–10 мл воды, грудного молока или детской смеси. Продолжительность приема мультипробиотика Бак-Сет Беби в течение 2 нед. определялась официальной инструкцией по применению Бак-Сет Беби и не противоречила существующей клинической практике. Длительность наблюдения составляла 2 нед. На время участия в исследовании были запрещены к применению следующие препараты (МНН): другие пробиотики, кроме Бак-Сет Беби и пробиотика BioGaia Probiotic drops for baby, в соответствии с дизайном исследования.

Дневник самоконтроля заполнялся родителями ежедневно. В нем отмечались длительность плача (более 3 ч, от 2 до 3 ч, от 1 до 2 ч и менее 1 ч), частота стула, наличие метеоризма, разжижения стула, появление кожных высыпаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные дети, имеющие колики, не отличались по возрасту от здоровых детей контрольной группы (3,2 ± 0,3 и 3,4 ± 0,2 мес.). У тех и других одинаково часто отмечалось грудное и смешанное вскармливание: при коликах – 92,7%, у здоровых – 90%, p > 0,05.

Длительность плача у 95% здоровых детей составляла менее 1 ч в сутки и у 5% – от 1 до 2 ч. Все дети с коликами имели длительность плача более 3 ч в сутки. Результаты представлены в *табл. 1*.

Средняя частота стула у детей с коликами не отличалась от частоты стула у здоровых детей (4,5 [ДИ 4; 5] и 4,5 [ДИ 4; 5], p > 0,05. Периодически отмечаемое вздутие живота отмечалось у всех обследованных детей независимо от наличия или отсутствия колик. Уровень зонулина в стуле у детей с коликами был выше референсных значений (106,15 [ДИ 66,66; 192 нг/мл]) и значимо выше, чем у здоровых детей (66,58 [ДИ 39,08; 93,6 нг/мл], p < 001) (*рис. 1*).

Анализ кишечного микробиома показал, что у детей с коликами значимо выше содержание в стуле *Acinetobacter spp.*, *Nocardia spp.* и ниже содержание *Micromycetes spp.* По содержанию других микроорганизмов значимых различий не было обнаружено.

Результаты представлены в *табл. 2*.

Исчезновение колик констатировалось при сокращении длительности плача до менее 1 ч в сутки, уменьшение колик – при уменьшении длительности плача с 3 и более часов до 2–3 ч в день, отсутствие динамики – при сохранении плача более 3 ч в сутки.

Анализ результатов лечения колик с помощью разных методов показал, что наиболее эффективным оказалось использование мультипробиотика Бак-Сет Беби, – положительная динамика наблюдалась в 100% случаев. Исчезновение колик (сокращение длительности плача до менее 1 ч в сутки) отмечено у 87,5% пациентов, при этом отсутствие динамики (сохранение плача более 3 ч в сутки) не выявлено ни у одного ребенка (*табл. 3, рис. 2*). Уменьшение колик отмечали у тех детей, у которых сокращалась длительность плача с 3 и более часов до 2–3 ч в день. Такие пациенты доминировали в группе получавших симптоматическое лечение – препараты симетикона.

Таблица 1. Характеристика плача у обследованных детей
Table 1. Characteristics of crying in the examined children

Плач	Колики (n = 110)	Здоровый контроль (n = 20)	p
< 1 ч/сут	0 (0,0%)	19 (95,0%)	<0,001
От 1 до 2 ч	0 (0,0%)	1 (5,0%)	
от 2 до 3 ч/сут	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
⩾ 3 ч/сут	110 (100,0%)	0 (0,0%)	

Рисунок 1. Уровень зонулина в стуле у обследованных детей
Figure 1. Faecal levels of zonulin in the examined children

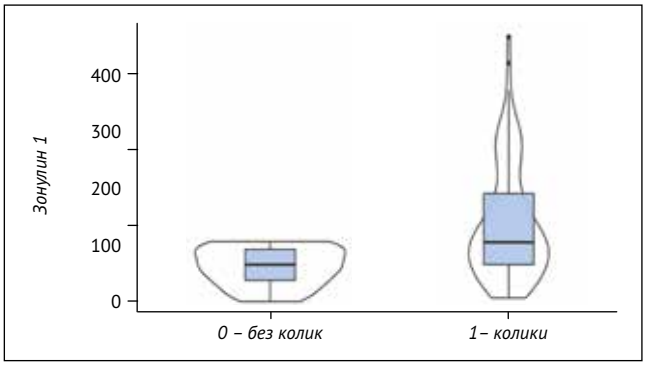
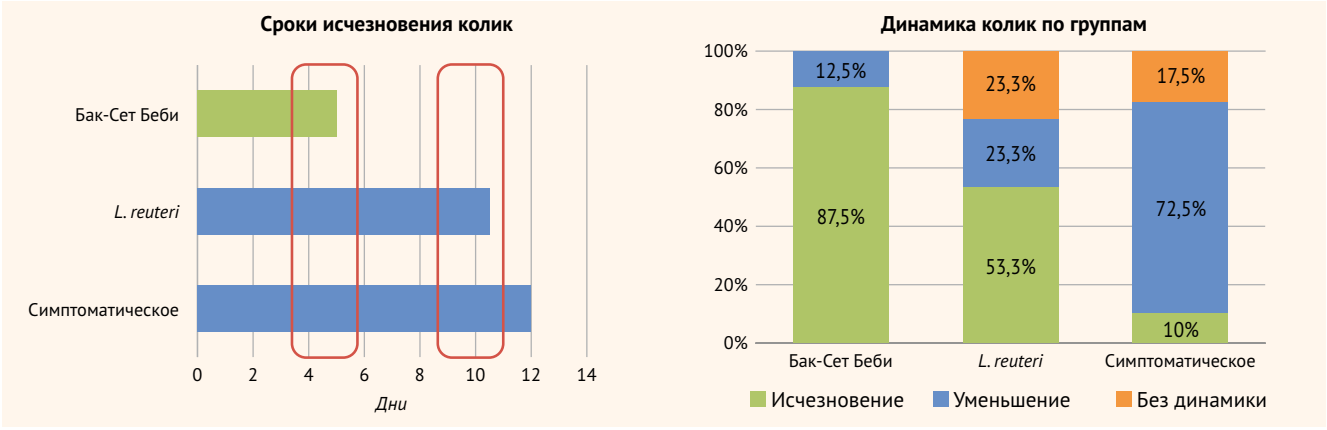


Таблица 2. Различия в уровне микроорганизмов в стуле у детей с коликами и здоровых детей
Table 2. Differences in faecal levels of microorganisms in children with colic and healthy children

Микроорганизмы	Колики (n = 110)			Здоровый контроль (n = 20)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
Acinetobacter spp., кл/г ×10^5	0,00	**25,50**	78,50	0,00	**0,00**	22,75	0,013
Nocardia spp., кл/г ×10^5	0,00	**0,00**	19,50	0,00	**0,00**	0,00	0,05
Micromycetes spp. (кампестерол), кл/г ×10^5	511,00	**2529,00**	22121,00	2775,00	**12433,00**	24955,75	0,05

● ***Рисунок 2.*** Сроки исчезновения колик и динамика по группам
● ***Figure 2.*** Terms of disappearance of colic and dynamics by groups



● ***Таблица 3.*** Эффективность лечения колик у обследованных детей
● ***Table 3.*** Effectiveness of the treatment of colic in the examined children

Динамика колик	Группа 1 (n = 30) BioGaia Probiotic drops for baby	Группа 2 (n = 40) Мультипробиотик Бак-Сет Беби	Группа 3 (n = 40) Симптоматическое лечение	p
Исчезновение колик	16 (53,3%)	**35 (87,5%)**	4 (10,0%)	<0,001 $p_{1,2}$ = 0,003 $p_{1,3}$ < 0,001 $p_{2,3}$ < 0,001
Уменьшение колик	7 (23,3%)	**5 (12,5%)**	29 (72,5%)	
Без динамики колик	7 (23,3%)	**0 (0,0%)**	7 (17,5%)	

Срок исчезновения плача длительностью более 3 ч у детей, получавших Бак-Сет Беби, составил 5 дней (ДИ 5,0; 6,0), что значимо меньше, чем у детей, получавших *L. reuteri*, – 10,5 дней (ДИ 8,0; 12,75), p < 0,001 и меньше, чем у детей, получавших симптоматическую терапию, – 12 дней (10,0; 13), p < 0,001.

Сроки исчезновения метеоризма у детей, принимавших Бак-Сет Беби, также были значимо меньше, чем у пациентов двух других групп, а сроки исчезновения метеоризма у детей, принимавших *L. reuteri*, в свою очередь, были меньше, чем у детей, получавших симптоматическую терапию (*табл. 4*).

Уровни зонулина в стуле значимо уменьшались на фоне лечения во всех изучаемых группах. Данные представлены в *табл. 5*.

В то же время процент уменьшения уровня зонулина значимо отличался в исследуемых группах. В 1-й и 2-й группах детей, получавших пробиотики, распределение данных было нормальным, но в 3-й группе имелись пациенты, у которых наблюдалось повышение уровня зонулина, за счет чего в ней не было нормального распределения. Сравнение непараметрическими методами показало, что при симптоматическом лечении уровень зонулина снижается на 10%, в то время как при лечении Бак-Сет Беби – на 41,4%, а при приеме *L. reuteri* – на 40,1% (p < 0,05). Данные представлены на *рис. 3*.

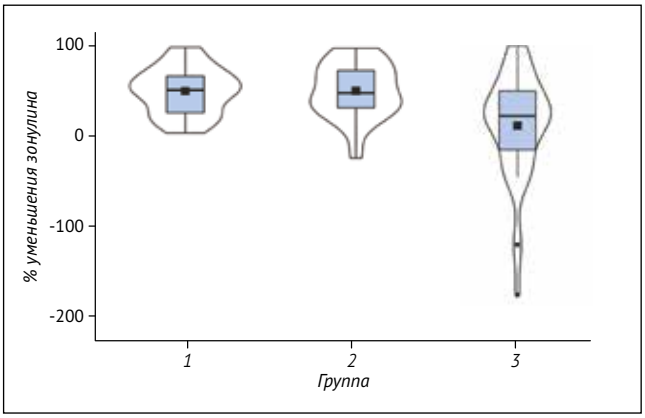
Изменения в микробиоте у детей в разных группах отличались. Так, в группе детей, получавших *L. reuteri,* значимо снижался уровень *Bacillus megaterium* (p = 0,021), *Bacteroides fragilis* (p = 0,047) и *Prevotella ruminicola* (p = 0,032). Данные представлены на *рис. 4*.

В группе детей, получавших Бак-Сет Беби, значимо снижался уровень *Streptococcus spp.* при увеличении

● ***Таблица 4.*** Сроки исчезновения метеоризма у обследованных детей
● ***Table 4.*** Timing of disappearance of flatulence in the examined children

Группа	Минимум дней	Максимум дней	Q1	Me	Q3	p
1	8	14	10,00	**12,00**	13,30	<0,001 $p_{1,2}$ < 0,001 $p_{2,3}$ < 0,001
2	6	11	10,00	**10,00**	11,00	
3	10	14	10,00	**11,00**	12,00	

● ***Рисунок 3.*** Динамика снижения уровня зонулина в различных группах лечения колик
● ***Figure 3.*** Changes in zonulin level reduction in different colic treatment groups



уровня *Actinomyces spp.* (p = 0,036), *Alcaligenes spp.* (p = 0,046), *Eubacterium spp.* (p = 0,039), *Propionibacterium jensenii* (p = 0,011), Corineform CDC-group XX (p = 0,047). Данные представлены на *рис. 5*.

Таблица 5. Динамика уровня зонулина в различных группах лечения колик
Table 5. Changes in zonulin levels in different colic treatment groups

Зонулин	Группа 1 (n = 30)			Группа 2 (n = 40)			Группа 3 (n = 40)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
До	63,2	**103,3**	137,9	82,9	**116,0**	200,3	43,9	**96,7**	190,2	**0,250**
После	40,6	**52,6**	93,2	39,8	**66,6**	96,2	43,7	**80,2**	115,8	**0,194**
p	**<0,001**			**<0,001**			**0,016**			

Рисунок 4. Изменения в микробиоте у детей, получавших BioGaia Probiotic drops for baby
Figure 4. Changes in the gut microbiota of children who received BioGaia Probiotic drops for baby

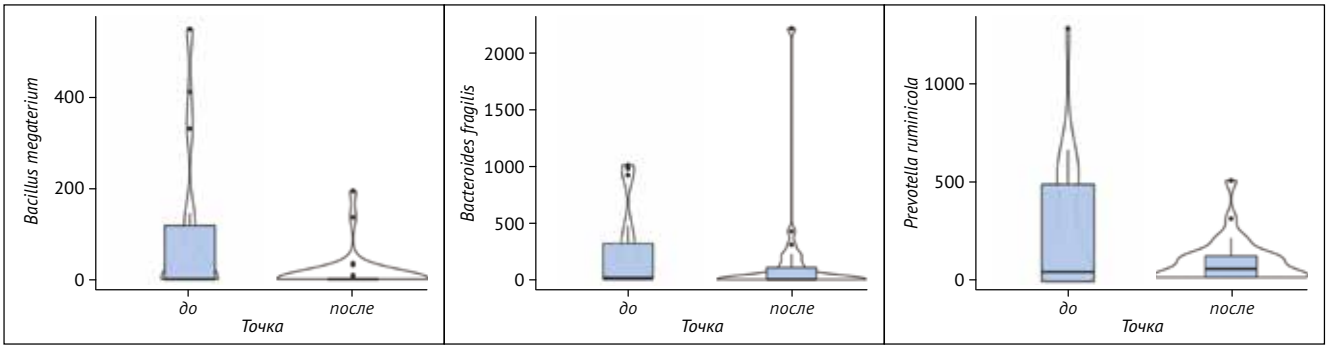


Рисунок 5. Изменения в микробиоте у детей, получавших Бак-Сет Беби
Figure 5. Changes in the gut microbiota of children who received Bac-Set Baby

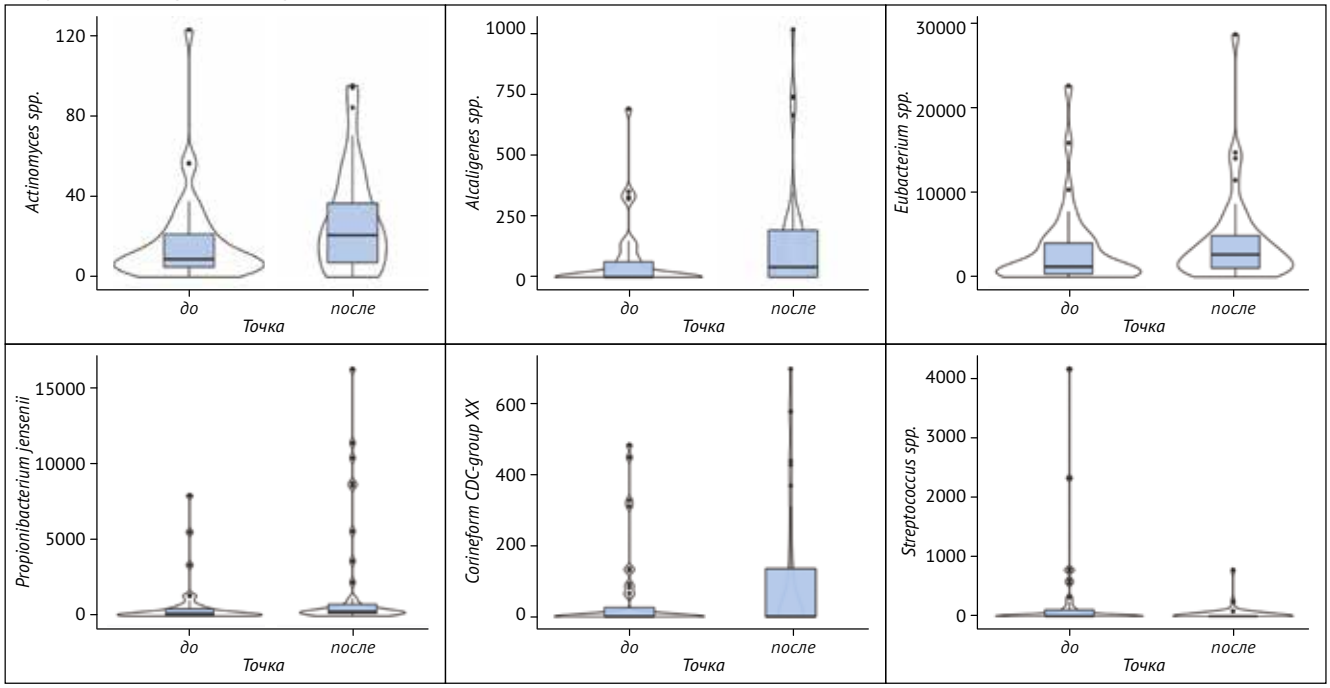
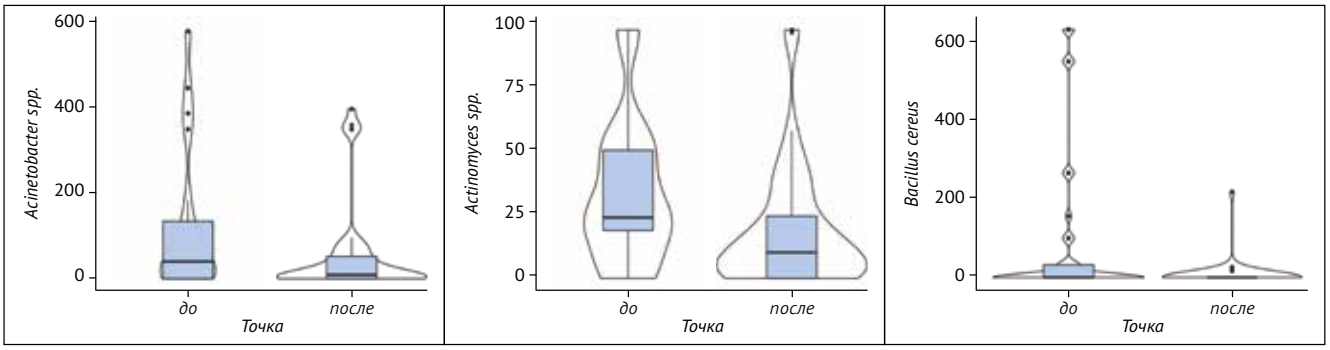
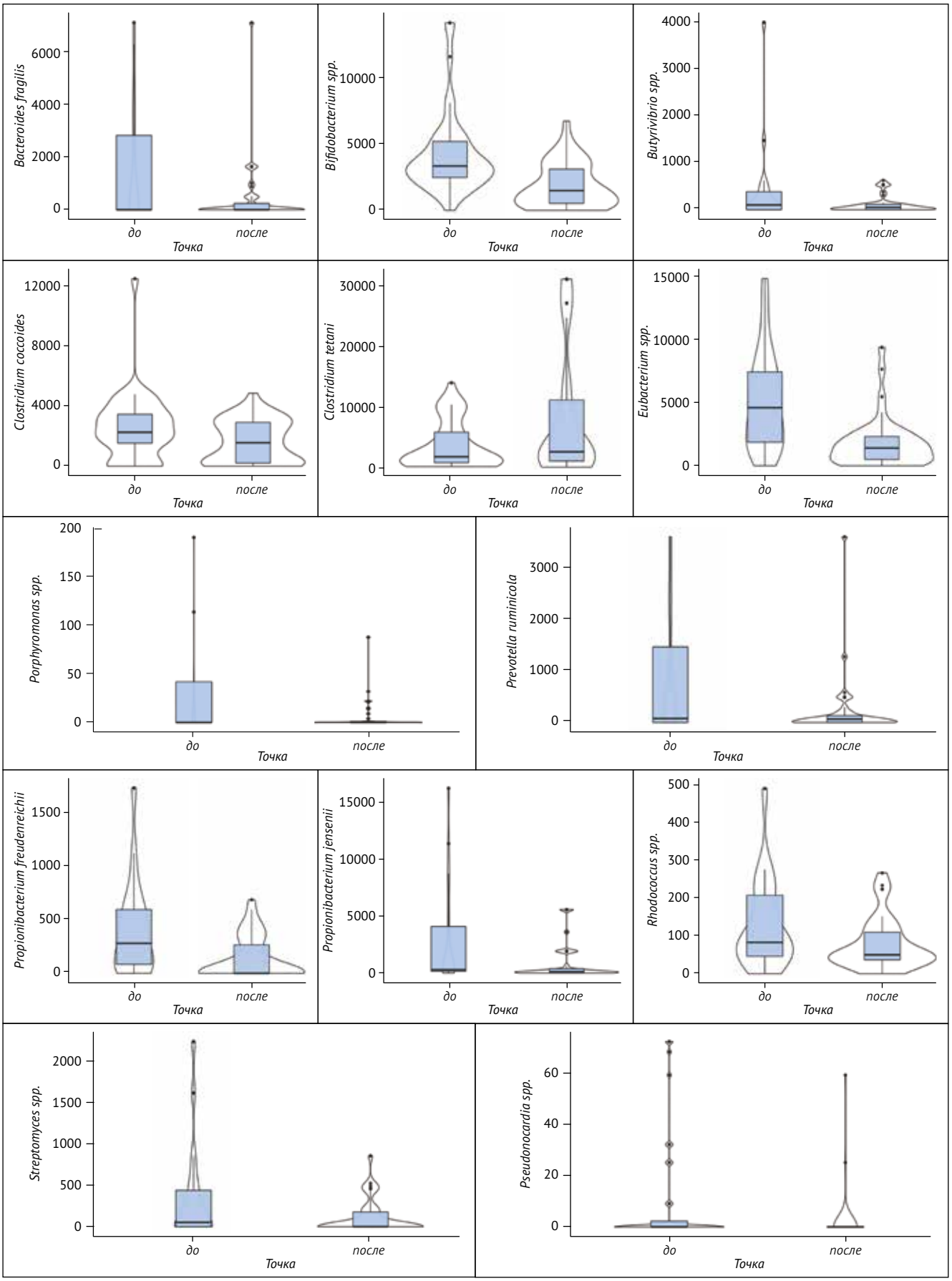


Рисунок 6. Изменения в микробиоте у детей, получавших симптоматическую терапию
Figure 6. Changes in the gut microbiota of children who received symptomatic therapy



● ***Рисунок 6 (окончание).*** Изменения в микробиоте у детей, получавших симптоматическую терапию
● ***Figure 6 (ending).*** Changes in the gut microbiota of children who received symptomatic therapy



В группе детей, получавших симптоматическую терапию (симетикон и фитопрепараты), значимо снижались уровни *Acinetobacter spp.* (p = 0,042), *Actinomyces spp.* (p = 0,014), *Bacillus cereus* (p = 0,006), *Bacteroides fragilis* (p = 0,036), *Bifidobacterium spp.* (p = 0,001), *Butyrivibrio spp.* (p = 0,017), *Clostridium coccoides* (p = 0,037), *Eubacterium spp.* (p < 0,001), *Porphyromonas spp.* (p = 0,005), *Prevotella ruminicola* (p = 0,049), *Propionibacterium freudenreichii* (p < 0,001), *Propionibacterium jensenii* (p = 0,017), *Rhodococcus spp.* (p = 0,021), *Streptomyces spp.* (p = 0,031) и *Pseudonocardia spp.* (p = 0,041) при увеличении уровня *Clostridium tetani* (p = 0,039). Данные представлены на *рис. 6*.

При назначении всех видов терапии в группах не наблюдалось нежелательных явлений. Назначение пробиотиков отличалось высоким комплаенсом, тогда как в группе детей с симптоматической терапией наблюдалась частая смена терапевтических стратегий (препараты симетикона различных производителей, фитосборы, газоотводные трубки и т. п.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети 1–5 мес., страдающие младенческими коликами, имели типичную клиническую картину, описанную в литературе [1, 2]: длительность плача более 3 ч в сутки (у здоровых детей столь длительного плача не отмечалось); одинаковая частота стула у детей с коликами и здоровых. Жалобы на периодическое вздутие живота отмечались у всех обследованных детей независимо от наличия или отсутствия колик. Видимо, вздутие не является патогномоничным признаком колик и, следовательно, лечебная тактика по применению только препаратов симетикона в случае младенческих колик сомнительна. Отсутствие доказательств эффективности препаратов симетикона при коликах отмечает большинство исследователей [5].

Уровень зонулина в стуле у детей с коликами был выше референсных значений и значимо выше, чем у здоровых детей, что подтверждает наличие высокой кишечной проницаемости при коликах [9, 11]. У детей с коликами значимо выше, чем у здоровых детей, содержание в стуле *Acinetobacter spp.*, *Nocardia spp.* и ниже содержание *Micromycetes spp.* (кампестерол). Ранее роль *Acinetobacter spp.* в генезе младенческих колик показана методом секвенирования в работе J.M. Rhoads et al. в 2018 г. [26]. Различия в показателях микробиоты детей с коликами, выявленных в других исследованиях (более высокие уровни *Escherichia coli* и более низкие уровни *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* по сравнению со здоровыми младенцами), связаны с различиями в использованных методиках идентификации микробиоты, выбором групп исследования и характером вскармливания [26].

Мультипробиотик Бак-Сет Беби продемонстрировал преимущества перед моноштаммом *L. teuteri* и симптоматической терапией (симетикон и фитопрепараты) в сроках исчезновения длительного плача и в полном купировании младенческих колик. Наши результаты подтверждают мнение ряда исследователей о высокой эффективности мультипробиотиков у детей независимо от вида их вскармливания [18], тогда как лечебный эффект *L. teuteri* описан только у детей на грудном вскармливании [15]. В группе детей, получавших Бак-Сет Беби, значимо снижался уровень *Streptococcus spp.* при увеличении уровня *Actinomyces spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii*, *Corineform CDC-group XX*. По данным масс-спектрометрии микробных маркеров (Г.А. Осипов, 2009), кишечная микробиота представляет собой доминирующий континуум штаммов и видов родов *Clostridium* и *Eubacterium* в их современном написании при равновеликом суммарном количестве бифидобактерий, пропионобактерий и лактобацилл [27]. Увеличение количества таких доминирующих представителей микробиоты, как эубактерии и пропионобактерии, следует расценивать как положительные сдвиги в микробиоте. Необходимо также отметить, что изменения кишечного микробиоценоза происходили не за счет получаемых извне штаммов бактерий, а за счет влияния пробиотиков на собственную микробиоту детей. В группе детей, получавших *L. reuteri*, значимо снижался уровень *Bacillus megaterium*, *Bacteroides fragilis* и *Prevotella ruminicola*. У детей, не получавших пробиотики, на фоне симптоматической терапии присходило уменьшение представительства различных штаммов микробиоты при увеличении уровня *Clostridium tetani*. Значение этих микроорганизмов в генезе младенческих колик требует дополнительного изучения с применением молекулярных методов исследования.

Мультипробиотик Бак-Сет Беби и *L. teuteri* эффективнее, чем симптоматическая терапия, способствовали снижению уровня зонулина в стуле, что свидетельствует о восстановлении проницаемости кишечной стенки. При сопоставимой степени снижения зонулина в стуле в группах Бак-Сет Беби и *L. teuteri* клиническая симптоматика купировалась эффективнее в группе Бак-Сет Беби (p < 0,001); данный результат можно трактовать таким образом, что в патогенезе младенческих колик, помимо воспаления, значительную роль играют именно микробиотические нарушения, лучше купируемые мультипробиотиком Бак-Сет Беби.

ВЫВОДЫ

Все дети 1–5 мес., страдающие младенческими коликами, имели длительность плача более 3 ч в сутки, тогда как 95% здоровых детей плакали менее 1 ч в сутки, а у 5% длительность плача составила от 1 до 2 ч в сутки.

Уровень зонулина в стуле у детей с коликами выше референсных значений и значимо выше, чем у здоровых детей (66,58 [ДИ 39,08; 93,6 нг/мл], p < 001), что свидетельствует о повышенной кишечной проницаемости при коликах.

У детей с коликами значимо выше, чем у здоровых детей, содержание в стуле *Acinetobacter spp.* (25,50 [ДИ 0,00; 78,50 кл/г $\times 10^5$] и 0,00 [ДИ 0,00; 22,75 кл/г $\times 10^5$], p = 0,013), *Nocardia spp.* (0,00 [ДИ 0,00; 19,50 кл/г $\times 10^5$] и 0,00 [ДИ 0,00; 9,00 кл/г $\times 10^5$], p = 0,05) и ниже

содержание *Micromycetes spp.* (кампестерол) (2529,00 [ДИ 511,00; 22121,00 кл/г ×10^5] и 12433,00 [ДИ 2775,00; 24955,75 кл/г ×10^5], p = 0,05).

Мультипробиотик Бак-Сет Беби эффективнее, чем L. *teuteri* и симптоматическая терапия (симетикон и фитопрепараты), купирует младенческие колики, – положительная динамика отмечена у 100% детей. Срок исчезновения плача длительностью более 3 ч в день у детей, получавших Бак-Сет Беби, составил 5 дней (ДИ 5,0; 6,0), что значимо меньше, чем у детей, получавших *L. teuteri*, – 10,5 дней (ДИ 8,0; 12,75), p < 0,001 и у детей, получавших симптоматическую терапию, – 12 дней (10,0; 13), p < 0,001. Прием Бак-Сет Беби полностью купировал колики у 87,5% детей и уменьшил их проявления у 12,5%, тогда как в группах сравнения были дети с отсутствием динамики, а полное исчезновение колик отмечалось реже (купи рование в 53,3% случаев в группе *L. teuteri* и 10,0% – при симптоматической терапии). Различия между группами были статистически значимы (P < 0,001).

Мультипробиотик Бак-Сет Беби (на 41,4% от исходного) и *L. teuteri* (на 40,1%) эффективнее, чем симптоматическая терапия (на 10,8%), способствовали снижению уровня зонулина в стуле, что свидетельствует о восстановлении проницаемости кишечной стенки.

Разные стратегии лечения сопровождались разными изменениями микробиома, но только в группе детей, получавших Бак-Сет Беби, значимо увеличивалось количество таких представителей индигенной нормофлоры, как эубактерии и пропионобактерии, а в группе детей, получавших *L. teuteri*, и в группе детей, получавших препараты симетикона или фитопрепараты, типичным было снижение целого ряда представителей нормофлоры.

Нормализация микробного пейзажа кишечника на фоне приема Бак-Сет Беби связана с более эффективным купированием колик по сравнению с другими применяемыми стратегиями – *L. reuteri* и симптоматического лечения препаратами симетикона и фитопрепаратами.

Поступила / Received 21.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2023
Принята в печать / Accepted 18.09.2023

Список литературы / References

1. Барышникова НВ, Богданова НМ, Гречаный СВ, Гурова ММ, Кощавцев АГ, Новикова ВП и др. *Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 360 с.
2. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):479–496. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0008-7.
3. Богданова НМ. Младенческие колики: основные принципы лечения и возможности диетотерапии (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2018;68(3):84–90. Режим доступа: https://profclinmed.szgmu.ru/PIK_3-2018.pdf.
Bogdanova NM. Infant colic: the basic principles of treatment and possibility of diet therapy (review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2018;68(3):84–90. (In Russ.) Available at: https://profclinmed.szgmu.ru/PIK_3-2018.pdf.
4. Пучкова АА, Дегтярева АВ, Жданова СИ, Голубцова ЮМ. Младенческие колики: современный взгляд на патогенетические механизмы и лечебные мероприятия (обзор). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(1):50–59. https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-50-59.
Puchkova AA, Degtyareva AV, Zhdanova SI, Golubtsova YuM. Infant colic: a new look at pathogenetic mechanisms and therapeutic measures (literature review). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(1):50–59. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-50-59.
5. Ellwood J, Draper-Rodi J, Carnes D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: a systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open*. 2020;10(2):e035405. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035405.
6. Daelemans S, Peeters L, Hauser B, Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Research*. 2018;7:1426. https://doi.org/10.12688/f1000research.14940.1.
7. De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, De Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):e550–e558. https://doi.org/10.1542/peds.2012-1449.
8. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Calabrese R, Palumeri E, Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr. Int J Paediatr*. 2009;98(10):1582–1588. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x.
9. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):617–640. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046.
10. Панова ЛД. Младенческие колики: где грань между нормой и патологией? Роль нарушения микробиома кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(17):246–254. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-246-254.
Panova LD. Infant colic: where is the line between norm and pathology, the role of disruption of the intestinal microbiome. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):246–254. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-246-254.
11. Pärtty A, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Infantile Colic Is Associated With Low-grade Systemic Inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):691–695. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001340.
12. Sung V. Infantile colic. *Aust Prescr*. 2018;41(4):105–110. https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.033.
13. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023;15(3):615. https://doi.org/10.3390/nu15030615.
14. Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ (ред.). *Детская гастроэнтерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 864 с.
15. Бельмер СВ, Волынец ГВ, Горелов АВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):100–111. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111
Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA 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;65(5):100–111. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111.
16. Жданова СИ, Мустафина-Бредихина ДМ, Левадная АВ, Садыкова ДИ, Бабинцева АА. Немедикаментозная терапия младенческих колик. *Медицинский совет*. 2021;(17):40–46. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-40-46.
Zhdanova SI, Mustafina-Bredikhina DM, Levadnaya AV, Sadykova DI, Babintseva AA. Non-pharmacological therapy for infantile colic. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):40–46. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-40-46.
17. Гурова ММ. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):147–155. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155.
Gurova MM. Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):147–155. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155.
18. Sheldon JM, Alonso N. The Therapeutic Benefits of Single and Multi-Strain Probiotics on Mean Daily Crying Time and Key Inflammatory Markers in Infantile Colic. *Cureus*. 2022;14(8):e28363. https://doi.org/10.7759/cureus.28363.
19. Захарова ИН, Бережная ИВ, Кучина АЕ, Дедикова ОВ. Пробиотик Lactobacillus reuteri DSM 17938: что известно о нем сегодня? *Медицинский совет*. 2019;(17):236–242. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-236-242.
Zakharova IN, Berezhnaya IV, Kuchina AE, Dedikova OV. Probiotic Lactobacillus reuteri DSM 17938: what is known about it today? *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):236–242. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-236-242.

20. Jang AY, Rod-In W, Monmai C, Sohn M, Kim TR, Jeon MG, Park WJ. Anti-inflammatory potential of Lactobacillus reuteri LM1071 via eicosanoid regulation in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *J Appl Microbiol*. 2022;133(1):67–75. https://doi.org/10.1111/jam.15331.
21. Kwoji ID, Aiyegoro OA, Okpeku M, Adeleke MA. Multi-Strain Probiotics: Synergy among Isolates Enhances Biological Activities. *Biology (Basel)*. 2021;10(4):322. https://doi.org/10.3390/biology10040322.
22. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N, Schevchenko O, Tsitsura O, Guta N et al. Role of Lactobacillus rhamnosus (FloraActive™) 19070-2 and Lactobacillus reuteri (FloraActive™) 12246 in infant colic: a randomized dietary study. *Nutrients*. 2018;10(12):1975. https://doi.org/10.3390/nu10121975.
23. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S, Rizzo V, Gallone MS, Mastromarino P et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. *Nutrients*. 2018;10(2):195. https://doi.org/10.3390/nu10020195.
24. Chen K, Liu C, Li H, Lei Y, Zeng C, Xu S et al. Infantile colic treated with Bifidobacterium longum Cect7894 and Pediococcus pentosaceus Cect8330: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Front Pediatr*. 2021;9:635176. https://doi.org/10.3389/fped.2021.635176.
25. Захарова ИН, Сугян НГ, Ардатская МД, Лазарева СИ. Опыт применения мультиштаммового пробиотика у детей грудного возраста с функциональными нарушениями ЖКТ. *Медицинский совет*. 2015;(14):48–53. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-48-53.
Zakharova IN, Sugyan NG, Ardatskaya MD, Lazareva SI. Experience with a multi-strain probiotic in infants with functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):48–53. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-48-53.
26. Rhoads JM, Collins J, Fatheree NY, Hashmi SS, Taylor CM, Luo M et al. Infant colic represents gut inflammation and dysbiosis. *J Pediatr*. 2018;203:55–61.e3. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.042.
27. Осипов ГА, Новикова ВП (ред.). *Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения*. СПб.; 2013. 96 с. Режим доступа: https://propionix.ru/f/osipov_ga_novikova_vp_metodika_mass-spektrometrii_mikrobnykh_markerov_kak_sposob_otsenki_pristenochnoy_kishechnoy_mikrobioty.pdf.

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:

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; novikova-vp@mail.ru

Магамедова Динара Мафрудиновна, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; dinaramagamedova09@gmail.com

Блинов Александр Евгеньевич, старший лаборант лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Варламова Ольга Николаевна, лаборант лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Кондратьева Александра Евгеньевна, клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Information about the authors:

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; novikova-vp@mail.ru

Dinara M. Magamedova, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; dinaramagamedova09@gmail.com

Alexander E. Blinov, Senior Laboratory Assistant, 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

Olga N. Varlamova, Laboratory Assistant 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

Alexandra E. Kondratieva, Clinical Resident of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-317

Обзорная статья / Review article

Неонатология

Дородовой патронаж необходим! Грудное вскармливание – фокус на здоровье матери

И.Н. Захарова✉, https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, kafedra25@yandex.ru
А.Е. Кучина, https://orcid.org/0000-0002-8998-264X; kuchina_doc@mail.ru
И.Н. Холодова, https://orcid.org/0000-0003-0090-6980, chin5@yandex.ru
В.В. Пупыкина, https://orcid.org/0000-0003-2181-8138, vika-pupykina@mail.ru
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме
Статья посвящена значимости и необходимости грудного вскармливания как для матери, так и для младенца. Актуальность данной темы продиктована прогрессом, который навязывает свои правила и предлагает альтернативы, при которых пренебречь главной материнской обязанностью – ролью кормилицы, кажется, намного проще. Складывается ощущение, что научные исследования, посвященные изучению грудного молока, сводятся к поиску доказательств преимущества грудного вскармливания, необходимых для убеждения новоиспеченных матерей кормить грудью. В статье упоминается об эволюционном значении грудного вскармливания, объясняются причины «страдания» молочных желез, если не реализуется единственная «эволюционно заложенная» для этого женского органа функция, что заставляет взглянуть на необходимость естественного вскармливания с другого ракурса. Представлены доказательства необходимости грудного вскармливания в профилактике развития рака молочной железы, имеющего высокие показатели в структуре смертности женского населения. При этом вопрос о злокачественных новообразованиях не ограничивается только лишь молочным органом. Обсуждается роль нарушений микробиоты грудного молока в формировании вышеперечисленных процессов. Показана профилактическая роль грудного вскармливания для развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний женщин. Приводятся данные многочисленных клинических исследований, обзоров и метаанализов, посвященных данной проблеме. Подчеркнуто, что беседы с беременными женщинами о значимости и необходимости грудного вскармливания необходимо проводить на этапе подготовки женщины к родам. Поднят вопрос о роли участкового педиатра в дородовом патронаже женщины. Объясняется, почему «досрочное» знакомство с матерью далеко не дополнительная бессмысленная нагрузка для участкового педиатра, как может показаться на первый взгляд, а скорее, наоборот, дополнительные возможности.

Ключевые слова: молочная железа, грудное вскармливание, микробиота грудного молока, дородовой педиатрический патронаж, профилактика заболеваний

Для цитирования: Захарова ИН, Кучина АЕ, Холодова ИН, Пупыкина ВВ. Дородовой патронаж необходим! Грудное вскармливание – фокус на здоровье матери. *Медицинский совет*. 2023;17(17):34–41. https://doi.org/10.21518/ms2023-317.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prenatal nursing care is essential! Breastfeeding: focus on maternal health

Irina N. Zakharova✉, https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, kafedra25@yandex.ru
Anastasiya E. Kuchina, https://orcid.org/0000-0002-8998-264X, kuchina_doc@mail.ru
Irina N. Kholodova, https://orcid.org/0000-0003-0090-6980, chin5@yandex.ru
Viktoria V. Pupykina, https://orcid.org/0000-0003-2181-8138, vika-pupykina@mail.ru
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract
This article deals with the importance and necessity of breastfeeding for both mother and baby. The timeliness of this topic has been brought about by technological advances, which imposes its own rules and offers alternatives in which it seems much easier to neglect the main maternal responsibility – the role of the breastfeeding mother. One gets the feeling that scientific research into breast milk is limited to finding evidence of the benefits of breastfeeding to convince novice mothers to breastfeed. The article mentions the evolutionary significance of breastfeeding, explains the reasons for the mammary glands "suffering" if the only "evolutionarily assigned" function for this female organ is not implemented, which makes us look at the need for natural breastfeeding from a different angle. Evidence of the need for breastfeeding to prevent the development of breast cancer that has high mortality rates in the female population is presented. At the same time, the issue of malignant tumours is not limited only to the mammary glands. The role of the breast milk microbiota disorders in the formation of the above processes is discussed. The preventive role of breastfeeding in the development of metabolic disorders, cardiovascular and endocrine diseases in women has been shown. The article presents data on this issue from numerous clinical

© Захарова ИН, Кучина АЕ, Холодова ИН, Пупыкина ВВ, 2023

studies, reviews and meta-analyses. The emphasis was placed on the prenatal discussions with pregnant women about the importance and necessity of breastfeeding, which should be carried out at the stage of preparing women for childbirth. The question has been raised about the role of the local paediatrician in the prenatal nursing care for women. It explains why "early" acquaintance with the mother is far from being an additional needless burden for the local paediatrician, as it might seem at first glance, but rather, on the contrary, additional opportunities.

Keywords: mammary gland, breastfeeding, breast milk microbiota, prenatal nursing care, disease prevention

For citation: Zakharova IN, Kuchina AE, Kholodova IN, Pupykina VV. Prenatal nursing care is essential! Breastfeeding: focus on maternal health. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):34–41. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-317.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тема возвращения ушедшего в историю дородового педиатрического патронажа неоднократно обсуждалась на площадках конгрессов Status Praesens. Из уст специалиста, которому в дальнейшем будет доверено здоровье ребенка, женщина должна быть информирована о важности естественных родов, жизненной необходимости грудного вскармливания (ГВ), методах профилактики его досрочного завершения. В этой статье хотелось бы обратить внимание на ценность естественного вскармливания для здоровья женщины и необходимость своевременного информирования будущих матерей.

Актуальность данной темы продиктована прогрессом, который навязывает свои правила и предлагает альтернативы. Все чаще боязнь или нежелание женщины потерять работу и свои профессиональные навыки приводят к тому, что среди причин досрочного завершения ГВ или, что еще хуже, отказа от ГВ широко обсуждается трудовая деятельность [1, 2]. Нельзя не отметить, что зарубежные коллеги «задумались» о карьере как препятствии ГВ уже много лет назад, что связано с их экономической политикой, официально коротким (или отсутствующим) отпуском по уходу за ребенком. Так, в США отпуск по беременности и родам не предоставляется или возможен лишь по договоренности с работодателем без сохранения выплат до 12 нед.[1] Вместе с тем для решения проблемы грудного вскармливания существует огромное количество ассоциаций поддержки ГВ и банков грудного молока в странах Западной Европы и США. Издаются научно-популярные книги для кормящих матерей с советами, как совместить работу и кормление [3], а UNICEF даже разработала рекомендации для компаний (предприятий) об организации специальных условий для кормящих на местах (*рис.*)[2] [4].

[1] PF2.1. Parental leave systems. OECD Family Database; December 2022. Available at: https://www.oecd.org/els/soc/PF2_1_Parental_leave_systems.pdf.
[2] Breastfeeding support in the workplace A GLOBAL GUIDE FOR EMPLOYERS. Available at: https://www.unicef.org/media/73206/file/Breastfeeding-room-guide.pdf.

Рисунок. Комната для кормления ребенка на рабочем месте*
Figure. Lactation room in the workplace*

1 – комфортабельное кресло; 2 – розетка; 3 – холодильник для хранения сцеженного молока; 4 – мусорное ведро; 5 – бумажные полотенца; 6 – раковина; 7 – мыло с дозатором; 8 – дверь с замком

* Breastfeeding support in the workplace A GLOBAL GUIDE FOR EMPLOYERS. Available at: https://www.unicef.org/media/73206/file/Breastfeeding-room-guide.pdf.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

В России государство предоставляет женщине возможность посвятить себя ребенку в первые месяцы и годы жизни, практиковать ГВ, ухаживать за ним, воспитывать, что подкрепляется предоставлением ей частично оплачиваемого отпуска до 1,5 лет и неоплачиваемого отпуска до 3 лет. Однако все чаще мы, педиатры, сталкиваемся с проблемой отказа от ГВ по инициативе самой женщины, несмотря на созданные для этого условия. Скорее, речь идет о стремлении к самореализации и карьерному росту. Нередко среди причин отказа от ГВ можно услышать желание женщины сохранить красоту своего тела и боязнь потерять форму грудных желез. Усугубляет ситуацию наличие в магазинах большого количества высококачественных молочных смесей, получивших статус «заменителей грудного молока». Это позволяет женщине выбрать альтернативу. В таких условиях пренебречь главной материнской обязанностью – ролью кормилицы, кажется, намного проще.

Между тем борцам за здоровье детей, в первую очередь педиатрам, приходится применять все больше и больше усилий, чтобы убедить женщину кормить грудью. Складывается ощущение, что научные исследования, посвященные изучению грудного молока (ГМ), сводятся к поиску доказательств преимущества ГВ, необходимых для убеждения новоиспеченных матерей кормить грудью.

Начнем с истоков и вспомним, что женщина как полноправный участник единой биологической системы «мать – новорожденный» нуждается в ГВ не меньше ребенка [4]. Эволюционная значимость ГВ очень подробно описана в книге под редакцией профессора В. Радзинского «Медицина молочной железы и гинекологические болезни», обязательной к прочтению всем педиатрам! С точки зрения эволюции и антропогенеза Радзинский рассматривает вскармливание младенцев молоком матери, теплорегуляцию и живорождение как процессы, которые способствовали выживанию и дальнейшему развитию млекопитающих [4]. Строго говоря, человек стал человеком в процессе эволюции, в т. ч. благодаря грудному вскармливанию. Все физиологические изменения в нашем организме с набором хромосом 46 (XX) в период взросления происходят только лишь с одной целью – воспроизведение себе подобных, а изменение архитектоники молочных желез во время беременности под влиянием плацентарных стероидов подготавливает орган к выработке и секреции молока как единственного предполагаемого и возможного питания для человеческого детеныша [4, 5]. Если не реализуется «эволюционно заложенная» для женского организма функция, «что-то идет не так». Иначе как объяснить тот факт, что отсутствие родов и грудного вскармливания является фактором риска развития рака молочной железы [6–8]. Высокие его показатели в структуре смертности женского населения (16,2%!) [6] заставляют серьезно задуматься о необходимости ГВ с другого ракурса. Неслучайно Международное агентство по изучению рака среди 12 способов снижения риска этого недуга еще в 2016 г. провозгласило грудное вскармливание[3].

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ И РИСК РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИИ

Для лучшего понимания связи ГВ и риска рака молочной железы обратимся к физиологии и анатомии. Молочная железа – гормонозависимый орган. Маммогенез и лактогенез происходят под влиянием гормонов во время беременности параллельно с развитием ребенка, а завершение долгого процесса созревания молочной железы совпадает с началом грудного вскармливания, стартом галактопоэза [9]. Профилактические мероприятия как для злокачественных, так и для доброкачественных заболеваний молочной железы требуют естественного завершения этого процесса [10]. Считается, что претерпевшие дифференцировку клетки молочной железы менее восприимчивы к канцерогенным эффектам эстрогенов, а высокоактивный во время беременности (второстепенный эстроген) эстриол, производимый плацентой, обладает защитным эффектом за счет низкого канцерогенного потенциала [10, 11]. Грудное вскармливание «избавляет» от высоких концентраций сывороточного инсулина, который поддерживает механизмы пролиферации и антиапоптоза в ткани молочной железы [7], а также механически «очищает» протоки молочных желез от поврежденной ДНК (клеток эпителия), т. е. снижает восприимчивость к мутациям [12].

На сегодняшний день обсуждается еще одна причина и одновременно очень перспективный метод профилактики рака молочной железы – изменение микробиоты тканей молочных желез и грудного молока, что отнюдь неслучайно. Причастность *Helicobacter pylori* к развитию рака желудка, а *Fusobacterium nucleatum* к развитию колоректального рака сегодня не вызывает сомнений, и напротив: *Bacteroidetes fragilis*, модулируя воспалительный иммунный ответ, предупреждает развитие воспалительных заболеваний кишечника как фактор риска развития рака кишечника [13–16]. С тех пор как молочная железа стала считаться полноправным обладателем своей микробиоты, а грудное молоко наконец признали источником полезных микроорганизмов для новорожденного, появились предположения об участии молочных бактерий в развитии заболеваний молочной железы. Этиология лактационного мастита сегодня рассматривается как результат дисбиоза молочной железы, а *Lactobacillus fermentum CECT5716*, или по-новому *Limosilactobacillus (L.) fermentum CECT 5716*, используется в качестве эффективной профилактики мастита и рецидивов мастита после перенесенного абсцесса молочной железы [17–21]. Потенциальная роль дисбиоза микробиоты ткани молочной железы в развитии рака молочной железы заподозрена исследователями из США С. Xuan и его командой еще в 2014 г. [22]. Оказалось, что опухолевые ткани

[3] https://www.cancer.eu/cancer-prevention-european-code-against-cancer-translations.

обогащены бактериями *Methylobacterium radiotolerans*, а в парной здоровой ткани преобладали бактерии *Sphingomonas yanoikuyae*. Кроме того, количественная ПЦР показала, что опухолевые участки ткани характеризуются сниженной общей бактериальной ДНК-нагрузкой [22]. На мышиных моделях H. Maroof et al. в 2012 г. продемонстрировали, что *Lactobacillus acidophilus* может модулировать иммунный ответ против рака молочной железы посредством изменения продукции цитокинов в пользу противоопухолевого профиля Th1 [23]. F. Aragón et al. в 2014 г. представили доказательства подобного эффекта для пробиотика *Lactobacillus casei* CRL [24]. Таким образом, противоопухолевый эффект грудного вскармливания распространяется и за пределы молочного органа.

Эпидемиологически более высокая частота рака щитовидной железы среди женщин (по данным за 2015 г. в РФ, 1,97 среди мужчин и 8,38 среди женщин на 100 тыс. населения) указывает на связь заболеваемости с женскими половыми гормонами и репродуктивными факторами [25]. Влияние гормонов щитовидной железы на морфогенез и функциональную дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы известна. Однако взаимосвязь между двумя этими органами куда более тесная и сложная. В популяционном исследовании двух групп: пациенты со случаями папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ) (430 женщин) и пациенты контроля (505 женщин) – французскими коллегами подсчитано, что ГВ снижает риск рака ЩЖ на 27% [26]. К такому же заключению пришли коллеги из Китая и Кореи [27, 28]. И напротив, дисфункция гормонов ЩЖ, в частности гипертиреоз, может свидетельствовать о высоком риске рака молочной железы (в контексте изучения роли менопаузы), как показал один из последних метаанализов, опубликованный в начале 2023 г. [29]. К сожалению, на этом связь грудного вскармливания со злокачественными новообразованиями не заканчивается. Объединенный анализ 13 исследований участников консорциума ассоциации рака яичников показал, «что грудное вскармливание является потенциально поддающимся изменению фактором, который может снизить риск развития рака яичников», подкрепив свой вывод внушительными цифрами. Кормление грудью от 1 до 3 мес. снижало риск развития всех инвазивных раков яичников на 18% (ОШ 0,82; 95% ДИ, 0,76–0,88), а период вскармливания ≥ 12 мес. оказал еще более выраженный защитный эффект – 34% (ОШ 0,66; 95% ДИ, 0,58–0,75) [30]. Итоги предыдущего масштабного систематического обзора и метаанализа 5 когортных и 35 исследований «случай – контроль» в 2014 г., включающих 17 139 женщин с раком яичников, также показали снижение риска злокачественных образований эпителия яичников на 30% при сравнении женщин, которые кормили грудью, с теми, кто никогда не кормил грудью [31].

Обратную связь между риском развития другого эстрогензависимого женского недуга репродуктивного возраста (эндометриоза) с грудным вскармливанием продемонстрировали иранские коллеги в 2022 г., проанализировав результаты 18 исследований по этой теме, призвав к вниманию ответственных за политику в сфере пропаганды грудного вскармливания [32]. Romana Prosperi Porta et al. (Италия), изучив истории 156 беременных женщин с эндометриозом, заключили, что грудное вскармливание, особенно исключительное, вызывает улучшение клинических проявлений эндометриоза (дисменореи и хронической тазовой боли), а также уменьшение размеров эндометрием яичников пропорционально своей продолжительности [33]. Защитный эффект длительного грудного вскармливания также был высоко оценен по итогам метаанализа 2015 г., изучающего его связь с раком эндометрия (РЭ). Была обнаружена даже линейная зависимость между двумя событиями: риск РЭ снижался на 1,2% за один только месяц ГВ [34].

ВЛИЯНИЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Однако выгода ГВ для матери не ограничивается лишь профилактикой онкозаболеваний, как бы убедительно это ни звучало. И если этиология вышеописанных недугов остается пока за гранью нашего понимания, то тесные связи отказа от ГВ с женским нездоровьем в следующих примерах вполне подвластны логическому объяснению.

Грудное вскармливание «освобождает» женщину от запасов, накопленных за беременность, увеличивая расходы в среднем на 480 ккал/день, и возвращает к «начальным настройкам» кардинально измененные кардиометаболические процессы, наиболее значимые среди которых нормализация уровня циркулирующих липидов и снижение резистентности к инсулину [35, 36]. Показано, что период лактации более 3 мес. способен сгладить резкое снижение липопротеинов высокой оптической плотности (ЛПВП) до 1 мг/дл по сравнению с теми, кто не кормил или кормил менее 3 мес. – до 5–7 мг/дл, а значит, риск ишемической болезни сердца (ИБС) у последних увеличивается почти на 14–21% [37, 38]. Обратная ситуация с т. н. атерогенными липопротеинами низкой оптической плотности (ЛПНП) и триглицеридами: -4,0 и +11,5 мг/дл у кормящих и +4,5 и +18,8 мг/дл у некормящих [37]. Таким образом, отсутствие перезагрузки после завершения беременности не может остаться незамеченным для сердечно-сосудистой системы женщины в ближайшем и/или отдаленном будущем [39, 40], что находит подтверждение в ряде значимых исследовательских работ с участием животных и человека. Систематический обзор и метаанализ 8 масштабных исследований (1 192 700 женщин) выявили «прогрессивное снижение риска всех исходов сердечно-сосудистых заболеваний при продолжительности грудного вскармливания от 0 до 12 мес.» [41]. Д. Ауне и др. продемонстрировали статистически значимую обратную связь между грудным вскармливанием и риском диабета 2-го типа у матери [42].

Группа исследователей медицинского факультета Университета Северной Каролины под руководством Элисон М. Стюбе обнаружили прямую связь между отказом или сокращением периода лактации и развитием артериальной гипертензии [43]. Объяснение кроется

в исключении «из игры» окситоцина и пролактина, обеспечивающих нейроэндокринный механизм регуляции артериального давления, что особенно важно в рамках измененных анатомических и функциональных кардиоваскулярных характеристик во время беременности [43, 44]. Общеевропейское когортное исследование, использующее данные EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), определило, что ГВ было связано с более низким риском ишемической болезни сердца по сравнению с теми, кто не кормил грудью [45]. Годом позже группой ученых из Китая уже на примере другой выборки (300 000 китаянок) подсчитан размер понижения риска, который составил 18% для тех, кто кормил ребенка в течение ⩾ 24 мес., и на 17% более низкий риск инсульта в этой же группе по сравнению с женщинами, которые никогда не кормили грудью [46]. Двадцатилетнее проспективное исследование CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults – Исследование развития риска поражения коронарных артерий у молодых людей) заключило, что длительный период лактации связан с более низкой частотой метаболического синдрома через несколько лет после завершения ГВ даже среди женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) в анамнезе [47]. По данным крупного австралийского когортного исследования, женщины, которые кормили ребенка грудью, также имели существенно более низкие риски госпитализации и смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний [48]. И это далеко не полный перечень!

Не стоит забывать, что этап планирования, подготовки к зачатию, беременность и период грудного вскармливания меняют образ жизни женщины, ее диетические предпочтения. К слову, одна из наиболее здоровых и популярных пищевых привычек среди беременных и кормящих, например средиземноморская диета, как показали исследования, профилактирует развитие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, а также защищает от рака молочной железы (посредством увеличения количества бактерий рода *Lactobacillus* в тканях молочных желез) [49–51]. Кроме того, многие женщины вдруг вспоминают о важности физической активности: ходьбе, плавании, йоге; другие признаются, что «всю жизнь ждали ребенка, чтобы наконец перейти на ЗОЖ (здоровый образ жизни)». Также необходимо помнить и о положительном эффекте приема витаминно-минеральных комплексов, рекомендуемых беременным и кормящим женщинам акушерами-гинекологами и педиатрами, целесообразность назначения которых не оставляет сомнений, учитывая широкую распространенность полигиповитаминозов в женской и детской популяции [52, 53].

ПОМОЩЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Можно долго перечислять выгоду грудного вскармливания для здоровья матери, дополняя перечень многочисленными доказательствами его пользы для малыша. Важно донести эту информацию до будущей кормящей матери вовремя, на дородовом патронаже, чтобы дать возможность женщине узнать и понять важность новых знаний и принять единственное правильное решение – кормить своего ребенка грудью! Любые попытки наставлений уже после родов, как правило, обречены на провал и не стоят траты времени специалиста. Женщина должна готовиться к родам с четко сформированной доминантой лактации и уверенным желанием кормить своего ребенка грудью [54]. Осознанный отказ от контакта с ребенком сразу после его появления на свет – отказ от сокровенного часа, кульминационным моментом которого становится первое кормление, обрекает грудное вскармливание не неудачу. Упоминание преимуществ ГВ для женского здоровья в рамках дородового патронажа может склонить сомневающихся к принятию правильного решения или заставить сомневаться в целесообразности уже принятого неверного варианта. Осмотр грудных желез позволит определить особенности строения соска, препятствующие эффективному захвату груди ребенком. Это позволит дать матери ценные рекомендации и отправить в родильный во всеоружии, познакомить с современными приспособлениями и гаджетами, созданными для поддержки грудного вскармливания (силиконовые накладки на грудь, ручные и электрические молокоотсосы, современные соски, исключающие риск отказа от груди).

На сегодняшний день среди всех представленных на рынке товаров в области создания премиальной продукции для беременных, кормящих мам и малышей с рождения до двух лет лидером является японская компания Pigeon. Среди продуктов Pigeon особое место занимают бутылочки, которые обладают целым рядом уникальных свойств, со специальной соской, помогающие маме при грудном вскармливании. Благодаря особой форме движения ребенка в процессе сосания остаются естественными, имитируя тем самым кормление ребенка грудью. Данные свойства помогают легко переходить от груди мамы к бутылочке и обратно. Говоря о процессе сосания груди или бутылочки, особое внимание уделяется технике. Чтобы предотвратить заглатывание воздуха младенцем, имеется специальный вентиляционный клапан, выравнивающий давление в бутылочке. Для младенцев в возрасте до 3 мес. используются соски с круглым отверстием, а для детей от 3 мес. и старше – соски с Y-образным отверстием, что позволяет проходить необходимому количеству грудного молока. Текстурированная поверхность не прилипает к губам и языку, позволяя тем самым легко скользить по поверхности. В зависимости от возраста ребенка можно менять только соски. Соска размером SS подходит для новорожденных (0+), S – 1+ мес., M – 3+ мес., L – 6+ мес., LL – 9+ мес. Важно отметить, что все продукты компании Pigeon проходят строгое тестирование качества и безопасности перед тем, как выйти на рынок. При изготовлении бутылочек используются только высококачественные материалы. Основу соски составляет специальный силикон, обладающий мягкими и эластичными свойствами, что способствует сохранению естественных движений языка.

А непосредственно бутылочка изготавливается из высококачественного премиального боросиликатного стекла, обладающего высокой прочностью и стойкостью к высоким температурам и, что немаловажно, не содержащего Бисфенол-А, который оказывает токсическое действие на организм человека, и в первую очередь на эндокринную систему. Производители бутылочек с сосками Pigeon Peristaltic PLUS™ стремятся создавать наилучшие условия для здоровья и комфорта маленьких клиентов, поэтому их товары являются одним из вариантов для родителей, желающих дать своим детям самое лучшее, и могут быть рекомендованы в период становления для возобновления и сохранения грудного вскармливания младенцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дородовой патронаж для участкового педиатра далеко не дополнительная бессмысленная нагрузка, как может показаться на первый взгляд, скорее, наоборот, дополнительные возможности. Во время беседы с будущей матерью и сбора анамнеза педиатру станет ясно, с кем придется иметь дело в будущем. Определятся факторы риска отсроченного начала грудного вскармливания и/или его досрочного завершения (например, по причине состояния здоровья матери, запланированного оперативного родоразрешения, наличия неудачного опыта вскармливания и др.). Даже в случае, если с порога понятно, что возможность грудного вскармливания в семье не обсуждается, а упоминание этой темы вызывает негодование матери, досрочное знакомство все равно необходимо. В этом случае сбор анамнеза позволит рекомендовать правильную молочную адаптированную смесь и качественные атрибуты для вскармливания. Такой подход предотвратит возможный конфликт из-за несовпадения взглядов и вызовет доверие матери к педиатру. Именно поэтому, исходя из собственного опыта общения с мамами новорожденных, еще раз хочется подчеркнуть, что дородовой патронаж должен быть осуществлен высококвалифицированным специалистом и заинтересованным человеком – участковым педиатром!

Поступила / Received 05.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2023
Принята в печать / Accepted 21.09.2023

Список литературы / References

1. Ickes SB. Corrigendum to: Formal maternal employment is associated with lower odds of exclusive breastfeeding by 14-weeks postpartum: a cross-sectional survey in Naivasha, Kenya. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(3):562–573. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(4):1060. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab055.
2. Balogun OO, Dagvadorj A, Anigo KM, Ota E, Sasaki S. Factors influencing breastfeeding exclusivity during the first 6 months of life in developing countries: a quantitative and qualitative systematic review. *Matern Child Nutr*. 2015;11(4):433–451. https://doi.org/10.1111/mcn.12180.
3. Shortall J. *Work. Pump. Repeat.: The New Mom's Survival Guide to Breastfeeding and Going Back to Work*. New York: Abrams Image; 2015. 208 p. Avaibale at: https://www.jneb.org/article/S1499-4046(17)30228-2/pdf.
4. Радзинский ВЕ. *Медицина молочной железы и гинекологические болезни*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2017. 352 с. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2021/web/mmzh_demo.pdf.
5. Тарасова МА, Шаповалова КА. Физиология лактации, фертильность и контрацепция после родов. *Гинекология*. 2011;13(4):66–69. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/22f/22f08ffcdf3d09c09330513b27aa4db6.pdf.
Tarasova MA, Shapovalova KA. Physiology of lactation, fertility and postpartum contraception. *Gynecology*. 2011;13(4):66–69. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/22f/22f08ffcdf3d09c09330513b27aa4db6.pdf.
6. Жукова ЛГ, Андреева ЮЮ, Завалишина ЛЭ, Закиряходжаев АД, Королева ИА, Назаренко АВ и др. *Рак молочной железы: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf.
7. Qiu R, Zhong Y, Hu M, Wu B. Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:8500910. https://doi.org/10.1155/2022/8500910.
8. Xing P, Li J, Jin F. A case-control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. *Med Oncol*. 2010;27(3):926–931. https://doi.org/10.1007/s12032-009-9308-7.
9. Юрьева ВВ, Хомич ММ, Гуркина ЕЮ, Алешина ЕИ. *Пропедевтика детских болезней*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 720 с.
10. Qiu R, Zhong Y, Hu M, Wu B. Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:8500910. https://doi.org/10.1155/2022/8500910.
11. Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, Singh P, Dwivedi SN. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):571–576. https://doi.org/10.4103/0019-509X.175345.
12. Xing P, Li J, Jin F. A case – control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. Medical Oncology. 2010;27(3):926–931. https://doi.org/10.1007/s12032-009-9308-7.
13. Wroblewski LE, Peek RM Jr. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis: mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):285–298. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.006.
14. Abreu MT, Peek RM Jr. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1534–1546.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.001.
15. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J et al. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22:299–306. https://doi.org/10.1101/gr.126516.111.
16. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008;453:620–625. https://doi.org/10.1038/nature07008.
17. Родригес Х. Мастит у женщин: новый взгляд на старую проблему. *Медицинский совет*. 2017;(1):34–44. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-34-44.
Rodriguez J. Mastitis in women: a new look at the old problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):34–44. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-34-44.
18. Захарова ИН, Кучина АЕ, Бережная ИВ, Санникова ТН. Мастит и/или лактостаз? Как отличить? Чем помочь? Как лечить? *Медицинский совет*. 2019;(11):10–15. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-10-15.
Zakharova IN, Kuchina AE, Berezhnaya IV, Sannikova TN. Mastitis and/or plugged ducts? How to differentiate, help and treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(11):10–15. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-10-15.
19. Hurtado JA, Maldonado-Lobón JA, Díaz-Ropero MP, Flores-Rojas K, Uberos J, Leante JL et al. Oral Administration to Nursing Women of Lactobacillus fermentum CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med*. 2017;12(4):202–209. https://doi.org/10.1089/bfm.2016.0173.
20. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P et al. A taxonomic note on the genus Lactobacillus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(4):2782–2858. https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107.
21. Zhang Y, Gao Y, He X, Ding S, Gao H. Oral Lactobacillus fermentum CECT5716 in the patients with lactational abscess treated by needle aspiration: The late follow-up of a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(26):e29761. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000029761.
22. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, Lee DJ. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e83744. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083744.
23. Maroof H, Hassan ZM, Mobarez AM, Mohamadabadi MA. Lactobacillus acidophilus could modulate the immune response against breast cancer in murine model. *J Clin Immunol*. 2012;32:1353–1359. https://doi.org/10.1007/s10875-012-9708-x.
24. Aragón F, Carino S, Perdigón G, de Moreno de LeBlanc A. The administration of milk fermented by the probiotic Lactobacillus casei CRL 431 exerts an immunomodulatory effect against a breast tumour in a mouse model. *Immunobiology*.2014;219:457–464. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.02.005.

25. Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, Tcheandjieu C, Guizard AV, Schvartz C et al. Hormonal and reproductive risk factors of papillary thyroid cancer: A population-based case-control study in France. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:78–84. https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.001.
26. Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, Tcheandjieu C, Guizard AV, Schvartz C et al. Hormonal and reproductive risk factors of papillary thyroid cancer: A population-based case-control study in France. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:78–84. https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.001.
27. Yi X, Zhu J, Zhu X, Liu GJ, Wu L. Breastfeeding and thyroid cancer risk in women: A dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Clin Nutr.* 2016;35(5):1039–1046. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.005.
28. Kim H, Kim KY, Baek JH, Jung J. Are pregnancy, parity, menstruation and breastfeeding risk factors for thyroid cancer? Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010–2015. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(2):233239. https://doi.org/10.1111/cen.13750.
29. Tran TV, Kitahara CM, Leenhardt L, de Vathaire F, Boutron-Ruault MC, Journy N. The effect of thyroid dysfunction on breast cancer risk: an updated meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2022;30(1):e220155. https://doi.org/10.1530/ERC-22-0155.
30. Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, Tworoger SS, Jordan SJ, Risch HA et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):e200421. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0421.
31. Li DP, Du C, Zhang ZM, Li GX, Yu ZF, Wang X et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(12):4829–4837. https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.12.4829.
32. Youseflu S, Savabi-Esfahani M, Asghari-Jafarabadi M, Maleki A. The Protective Effect of Breastfeeding and Ingesting Human Breast Milk on Subsequent Risk of Endometriosis in Mother and Child: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeed Med.* 2022;17(10):805–816. https://doi.org/10.1089/bfm.2022.0126.
33. Prosperi Porta R, Sangiuliano C, Cavalli A, Hirose Marques Pereira LC, Masciullo L, Piacenti I et al. Effects of Breastfeeding on Endometriosis-Related Pain: A Prospective Observational Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(20):10602. https://doi.org/10.3390/ijerph182010602.
34. Zhan B, Liu X, Li F, Zhang D. Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2015;6(35):38398–409. https://doi.org/10.18632/oncotarget.5049.
35. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):938–948. https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31815a5494.
36. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM. Energy requirements of lactating women derived from doubly labeled water and milk energy output. *J Nutr.* 2001;131:53–58. https://doi.org/10.1093/jn/131.1.53.
37. Gunderson EP, Lewis CE, Wei GS, Whitmer RA, Quesenberry CP, Sidney S. Lactation and changes in maternal metabolic risk factors. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):729–738. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000252831.06695.03.
38. Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002;144(6 Suppl.):33–42. https://doi.org/10.1067/mhj.2002.130301
39. Stuebe AM, Rich-Edwards JW. The reset hypothesis: lactation and maternal metabolism. *Am J Perinatol.* 2009;26(1):81–88. https://doi.org/10.1055/s-0028-1103034.
40. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, Cauley JA. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol.* 2009;113(5):974–982. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000346884.67796.ca.
41. Tschiderer L, Seekircher L, Kunutsor SK, Peters SAE, O'Keeffe LM, Willeit P. Breastfeeding Is Associated With a Reduced Maternal Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis Involving Data From 8 Studies and 1 192 700 Parous Women. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(2):e022746. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022746.
42. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(2):107–115. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.10.028.
43. Stuebe AM, Schwarz EB, Grewen K, Rich-Edwards JW, Michels KB, Foster EM et al. Duration of lactation and incidence of maternal hypertension: a longitudinal cohort study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(10):1147–1158. https://doi.org/10.1093/aje/kwr227.
44. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation.* 2014;130(12):1003–1008. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
45. Peters SA, van der Schouw YT, Wood AM, Sweeting MJ, Moons KG, Weiderpass E et al. Parity, breastfeeding and risk of coronary heart disease: A pan-European case-cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(16):1755–1765. https://doi.org/10.1177/2047487316658571.
46. Peters SAE, Yang L, Guo Y, Chen Y, Bian Z, Du J et al. Breastfeeding and the Risk of Maternal Cardiovascular Disease: A Prospective Study of 300 000 Chinese Women. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e006081. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006081.
47. Gunderson EP, Jacobs DR Jr, Chiang V, Lewis CE, Feng J, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Duration of lactation and incidence of the metabolic syndrome in women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: a 20-Year prospective study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Diabetes.* 2010;59(2):495–504. https://doi.org/10.2337/db09-1197.
48. Nguyen B, Gale J, Nassar N, Bauman A, Joshy G, Ding D. Breastfeeding and Cardiovascular Disease Hospitalization and Mortality in Parous Women: Evidence From a Large Australian Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(6):e011056. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011056.
49. Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, Negri E, La Vecchia C. Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk. *Nutr Cancer.* 2009;61:756–766. https://doi.org/10.1080/01635580903285007.
50. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM et al. GEICAM researchers. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer.* 2014;111:1454–1462. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.434.
51. Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB, Uberseder B, Clear KYJ et al. Consumption of Mediterranean versus Western Diet Leads to Distinct Mammary Gland Microbiome Populations. *Cell Rep.* 2018;25(1):47–56.e3. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.078.
52. Лиманова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС, Калачева АГ, Юдина НВ, Егорова ЕЮ и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(2):5–15. Режим доступа: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-2/25054?ysclid=lmszr0bwc1774327895.
Limanova OA, Torshin IYU, Sardaryan IS, Kalacheva AG, Yudina NV, Egorova EYu et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2014;13(2):5–15. (In Russ.) Available at: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-2/25054?ysclid=lmszr0bwc1774327895.
53. Орлова СВ, Никитина ЕА, Водолазкая АН, Балашова НВ, Прокопенко ЕВ. Витамин А при беременности и кормлении грудью: актуальный взгляд на проблему. *Медицинский алфавит.* 2022;(16):109–114. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-109-114.
Orlova SV, Nikitina EA, Vodolazkaya AN, Balashova NV, Prokopenko EV. Vitamin A in pregnancy and breast feeding: a current view on the problem. *Medical Alphabet.* 2022;(16):109–114. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-109-114.
54. Гомошинская МВ. Факторы, влияющие на лактацию. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(2):139–141. https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.633.
Gmoshinskaya MV. Factors influencing on lactation. *Current Pediatrics.* 2013;12(2):139–141. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.633.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Н. Захарова, И.Н. Холодова, А.Е. Кучина**
Написание текста – **И.Н. Захарова, И.Н. Холодова, А.Е. Кучина, В.В. Пупыкина**
Сбор и обработка материала – **А.Е. Кучина**
Обзор литературы – **А.Е. Кучина**
Анализ материала – **И.Н. Захарова, И.Н. Холодова, А.Е. Кучина, В.В. Пупыкина**
Редактирование – **И.Н. Захарова, И.Н. Холодова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Н. Захарова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina N. Zakharova, Irina N. Kholodova, Anastasiya E. Kuchina**
Text development – **Irina N. Zakharova, Irina N. Kholodova, Anastasiya E. Kuchina, Viktoria V. Pupykina**
Collection and processing of material – **Anastasiya E. Kuchina**

Literature review – **Anastasiya E. Kuchina**
Material analysis – **Irina N. Zakharova, Irina N. Kholodova, Anastasiya E. Kuchina, Viktoria V. Pupykina**
Editing – **Irina N. Zakharova, Irina N. Kholodova**
Approval of the final version of the article – **Irina N. Zakharova**

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru
Кучина Анастасия Евгеньевна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kuchina_doc@mail.ru
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
Пупыкина Виктория Викторовна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika-pupykina@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru
Anastasiya E. Kuchina, Pediatrician, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kuchina_doc@mail.ru
Irina 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
Viktoria V. Pupykina, Pediatrician, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika-pupykina@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-285

Обзорная статья / Review article

Тактика выбора мукоактивных препаратов при кашле у детей

Н.Г. Колосова✉, https://orcid.org/0000-0001-5071-9302, kolosovan@mail.ru
В.Д. Денисова, https://orcid.org/0000-0002-4033-6380, veronikad_91@list.ru
Д.А. Сазанова, https://orcid.org/0000-0003-4199-303X, dash.sazanova@yandex.ru

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

Резюме

Кашель является наиболее частым симптомом острых респираторных заболеваний у детей. Рациональные подходы к терапии кашля должны быть основаны на постановке диагноза, анализе особенностей кашля. В зависимости от количества и качества мокроты различают сухой (непродуктивный, малопродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель. По продолжительности кашель может быть острым (до 4 недель), подострым, хроническим, рецидивирующим. При оценке кашля необходимо обращать внимание на следующие характеристики: ритм, тембр, характер, интенсивность, время появления, продолжительность, длительность, положение тела в момент кашля, влияние кашля на состояние пациента, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр. Все проявления кашля могут меняться на протяжении развития болезни, что необходимо учитывать при диагностике и терапии. Данные характеристики кашля позволяют подобрать рациональную терапию. Уделено особое внимание терапии влажного кашля, основой которой является стимуляция мукоцилиарного клиренса, восстановление дренажной функции легких; улучшение элиминации мокроты, разжижение вязкого бронхиального секрета и выведение его из дыхательных путей; предотвращение мукостаза. В статье рассматриваются фармакокинетика амброксола и его механизм действия с точки зрения его показаний для безрецептурного отпуска, клинические данные о применении амброксола у детей. Основной механизм действия амброксола включает стимуляцию синтеза сурфактанта – сложный механизм, который еще до конца не изучен, но который придает амброксолу эффективные мукокинетические и стимулирующие секрецию свойства, тем самым способствуя отхождению мокроты, облегчая отхаркивание и облегчая продуктивный кашель.

Ключевые слова: кашель, респираторные заболевания, дифференциальная диагностика, лечение, муколитики, амброксол

Для цитирования: Колосова НГ, Денисова ВД, Сазонова ДА. Тактика выбора мукоактивных препаратов при кашле у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(17):42–48. https://doi.org/10.21518/ms2023-285.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approach to selecting mucoactive medications to treat cough in children

Natalia G. Kolosova✉, https://orcid.org/0000-0001-5071-9302, kolosovan@mail.ru
Veronika D. Denisova, https://orcid.org/0000-0002-4033-6380, veronikad_91@list.ru
Daria A. Sazanova, https://orcid.org/0000-0003-4199-303X, dash.sazanova@yandex.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Cough is the most common symptom of acute respiratory infections in children. Rational approaches to the therapy of cough should be based on the diagnosis and analysis of cough features. In accordance with sputum quality and quantity, a dry (unproductive, minimally productive) and wet (productive) cough is distinguished. The cough can be acute (up to 4 weeks), subacute, chronic, recurrent in duration. Cough assessment should involve considering the following characteristics: rhythm, timbre, nature, intensity, time of onset, duration, frequency, body position while coughing, impact of cough on the patient's condition and sleep; presence of airway obstruction, etc. All presentations of cough can change during the development of the disease, which must be considered in the diagnosis and therapy. These characteristics of cough help the therapist select a rational therapy. Particular attention is paid to the therapy of wet cough, which is based on the stimulation of mucociliary clearance, restoration of the drainage function of the lungs; improvement of sputum elimination, thinning and removal of viscous bronchial secretion from the respiratory tract; prevention of mucostasis. The article discusses the pharmacokinetics and mechanism of action for Ambroxol in terms of its indications for OTC drug delivery, clinical data on the use of ambroxol in children. The primary mechanism of action for Ambroxol involves stimulation of surfactant synthesis, a complex mechanism that is not yet fully understood, but which provides Ambroxol with effective mucokinetic and secretion-stimulating properties, thus contributing to mucus clearance, which facilitates expectoration and productive cough.

© Колосова НГ, Денисова ВД, Сазонова ДА, 2023

Keywords: cough, respiratory diseases, differential diagnosis, treatment, mucolytics, Ambroxol

For citation: Kolosova NG, Denisova VD, Sazonova DA. Approach to selecting mucoactive medications to treat cough in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(17):42–48. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-285.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый кашель является распространенным симптомом, по поводу которого пациенты обращаются за медицинской помощью: на его долю приходится более 50% новых обращений пациентов в учреждения амбулаторной помощи [1]. Кашель – физиологическая защитная реакция (рефлекс), возникающая при нарушении мукоциллиарного клиренса и направлена на удаление и очистку дыхательных путей от посторонних веществ, микроорганизмов и механических препятствий, которые затрудняют процесс дыхания [2].

ХАРАКТЕРИСТИКИ КАШЛЯ

В зависимости от количества и качества мокроты различают сухой (непродуктивный, малопродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель. Продуктивность кашля зависит от характера заболевания и фазы воспалительного процесса. *Непродуктивный* (сухой) возникает в начале воспаления слизистых, когда еще нет мокроты. *Продуктивный* (влажный) кашель вызывается скоплением мокроты, прекращается с ее удалением и возобновляется при ее накоплении. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными (инфекционными) поражениями дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. Продуктивный кашель может оказаться неэффективным, т. е. по ряду причин не выполняющим свою дренажную функцию. В их числе недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты, выраженная бронхиальная обструкция и т. д. В большинстве случаев сухой кашель через 3–4 дня от начала респираторного заболевания переходит в продуктивный. Это связано с увеличением бокаловидных клеток, продуцирующих слизистый секрет [3, 4].

По продолжительности кашель может быть острым (до 4 нед.), подострым, хроническим, рецидивирующим [4]. Хронический кашель определяется как ежедневный кашель, продолжающийся более 8 нед. [5]. Продолжительность кашля в определенной мере позволяет предполагать его причины (*рис. 1*).

Респираторные заболевания, в т.ч. острый бронхит, часто приводят к острому кашлю; однако различение причин часто затруднено (*рис. 2*). Чаще всего кашель рассматривается как симптом со стороны дыхательных путей, но может быть проявлением патологии других органов [2]. При оценке кашля необходимо обращать внимание на следующие характеристики: ритм, тембр, характер, интенсивность, время появления, продолжительность, длительность, положение тела в момент кашля. Все проявления кашля могут меняться на протяжении развития болезни, что необходимо учитывать при диагностике и терапии.

Несмотря на то что острый кашель считается самоизлечивающимся заболеванием, он представляет собой тяжелое бремя симптомов, особенно у детей, у которых симптомы длятся в среднем 25 дней [8, 9]. Сохранение кашля связано с гиперреактивностью бронхов после перенесенной респираторной инфекции. Повреждение слизистой оболочки патогенными микроорганизмами приводит к оголению мерцательного эпителия и обнажению ирритантных рецепторов, что приводит к нейрорегуляторным нарушениям и длительному кашлю [10].

ТЕРАПИЯ

Рациональная терапия кашля основывается:

- на постановке диагноза заболевания,
- анализе особенностей кашля (отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета – слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.),
- интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон,
- наличие обструкции дыхательных путей и пр. [6].

Целью терапии влажного кашля является стимуляция мукоцилиарного клиренса, восстановление дренажной функции легких; улучшение элиминации мокроты,

Рисунок 1. Наиболее частые причины острого, подострого и хронического кашля у детей [2, 6]
Figure 1. The most common causes of acute, subacute and chronic cough in children [2, 6]

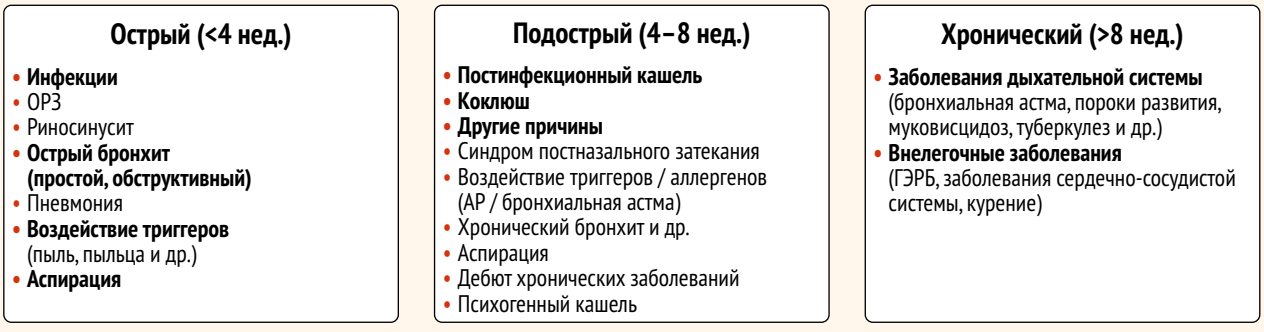


Рисунок 2. Алгоритм диагностики при остром кашле (<4 нед.) у детей [7]
***Figure* 2.** Algorithm for diagnosis in acute cough (< 4 weeks) in children [7]

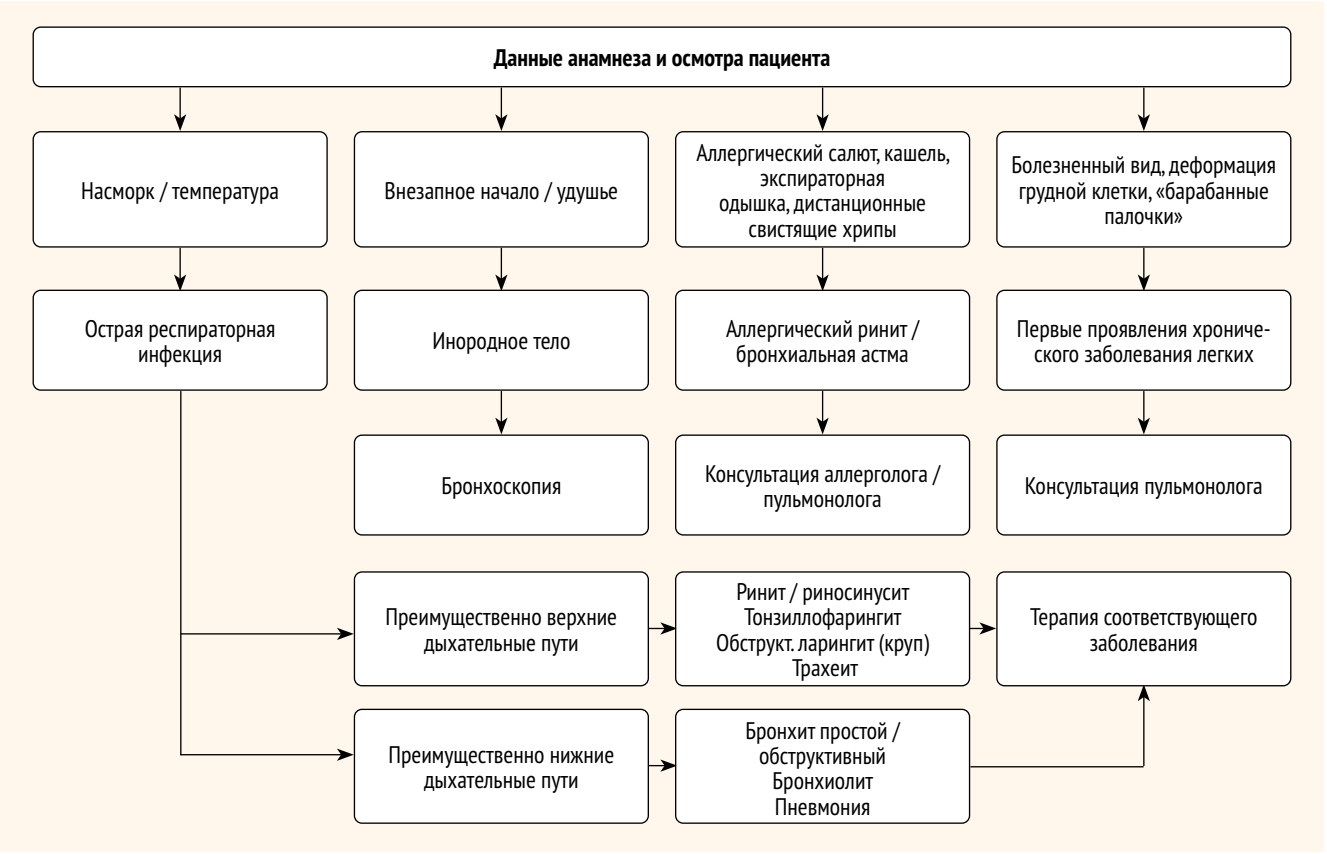


Таблица. Мукоактивные средства в педиатрической практике: обновленная систематизация
Table. Mucoactive medications in paediatric practice: updated systematization

Муколитики	Мукорегуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие средства (экспекторанты)
Разжижение вязкого секрета	Изменение состава продуцируемого секрета	Стимуляция активности мерцательного эпителия	Рефлекторная стимуляция секреции и перестальтики
Классические (N-ацетилцистеин, эрдостеин) Пептидные (дорназа альфа, др. ферменты)	Карбоцистеин и лизиновая соль карбоцистеина	Амброксол	Секретомоторные средства Гипертонические растворы Гвайфенезин Фитопрепараты
		Комбинированные препараты (Гвайфенезин + Сальбутамол + Бромгексин) Релиз-активные противокашлевые Комбинированные противокашлевые гомеопатические препараты	
Другие препараты с опосредованным мукоактивным действием: • ГКС • Бронхолики • Сурфактант • Макролиды			

разжижение вязкого бронхиального секрета и выведение его из дыхательных путей; предотвращение мукостаза.

Безрецептурные лекарства от кашля являются препаратами первой линии для лечения острого кашля и часто назначаются пациентами или лицами, осуществляющими уход за ними, самостоятельно [11]. Эти лекарства различаются по механизму действия в зависимости от их активных ингредиентов и включают противокашлевые средства, антигистаминные средства (с противоотечными средствами или без них) и мукоактивные средства [12].

Современные целевые точки муколитической терапии:
- мукорегуляторная активность;
- антиоксидантная активность;
- противовоспалительная активность;
- антибактериальная активность.

Мукоактивные агенты изменяют вязкость слизи и способствуют мукоцилиарному клиренсу и могут быть разделены на группы в соответствии с их механизмами действия, включая отхаркивающие средства, мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики (*табл.*) [13].

РОЛЬ АМБРОКСОЛА В ТЕРАПИИ КАШЛЯ

Амброксол считается мукоактивным средством и широко применяется для лечения острых и хронических респираторных заболеваний с 1978 г.[1] Как и его исходное соединение бромгексин [14], амброксол оказывает как мукокинетическое, так и мукоцилиарное действие, как показано в клинических исследованиях с участием взрослых пациентов с респираторными заболеваниями. Кроме того, структурные различия с бромгексином, такие как наличие гидроксильной группы в циклогексильном кольце и делеция метильной группы, придали амброксолу дополнительные фармакологические свойства, включая стимуляцию продукции сурфактанта, противовоспалительное действие, антиоксидантное действие и местноанестезирующие эффекты [15].

Фармакокинетика амброксола недавно была подробно рассмотрена D. Cazan et al. [16]. Амброксол имеет биодоступность 79% при пероральном введении, метаболизируется в печени с участием цитохрома P450 3A4 и имеет конечный период полувыведения примерно 10 часов с общим клиренсом 660 мл/мин. При распределении из крови в ткани наибольшая концентрация амброксола обнаруживается в легких; в ткани легких человека амброксол обнаружен в концентрациях, в 15–20 раз превышающих таковые в крови. Кроме того, возраст и пол не влияют на фармакокинетику амброксола в клинически значимой степени, поэтому коррекция дозы не показана[2].

Основной механизм действия амброксола включает стимуляцию синтеза сурфактанта, сложный механизм, который еще до конца не изучен[3], но который придает амброксолу эффективные мукокинетические и стимулирующие секрецию свойства, тем самым способствуя отхождению мокроты, облегчая отхаркивание и облегчая продуктивный кашель. В дополнение к мукокинетическим и стимулирующим секрецию свойствам амброксол также обладает многочисленными широко распространенными фармакодинамическими свойствами [15]. Амброксол накапливается в пластинчатых тельцах, секреторных лизосомах пневмоцитов II типа, хранящих сурфактант, где он влияет на водородный и кальциевый гомеостаз, вызывая изменения в наноструктурной сборке слоев поверхностно активных веществ [17]. Это приводит к синтезу и высвобождению сурфактанта пневмоцитами II типа. Сурфактант играет важную роль в дыхательных путях – снижает поверхностное натяжение в альвеолах, предотвращая их коллапс. Это особенно актуально для применения амброксола у детей раннего возраста с респираторным дистресс-синдромом (РДС). Также известно, что сурфактант снижает вязкость слизистой за счет деполимеризации кислых полисахаридных волокон в бронхиальном секрете и стимуляции продукции нейтральных полисахаридов железистыми клетками[4]. В дополнение к этим действиям сурфактант помогает избавиться от кашля, разделяя золевый и гелевый слои слизи дыхательных путей и уменьшая прилипание слизи к эпителию дыхательных путей [18, 19]. В моделях на животных также сообщалось, что амброксол увеличивает мукоцилиарный клиренс за счет увеличения частоты биения ресничек циллиарного эпителия[5] [18].

В дополнение к своим секретолитическим и мукокинетическим эффектам амброксол проявляет антиоксидантные свойства за счет прямого захвата и защиты от активных форм кислорода, противовоспалительные свойства за счет ингибирования секреции лейкоцитами провоспалительных медиаторов и местные анестезирующие свойства за счет ингибирования нейрональных натриевых каналов, производя возможно и противокашлевой эффект [20]. Кроме того, из-за повышенного количества веществ, подавляющих репликацию вируса и влияющих на структуры бактериальной биопленки, включая иммуноглобулины A и G, амброксол также обладает защитным действием против вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей [18]. Также считается, что амброксол действует синергетически с антибиотиками, увеличивая концентрацию антибиотиков в легких при совместном введении [21].

Кроме того, в недавнем исследовании O. Basabe-Burgos et al. подтверждено, что синергетические отношения являются результатом стимуляции сурфактантом. Показано, что полимиксин E, вводимый вместе с альфапоractантом (сурфактантом животного происхождения), снижал бактериальную нагрузку в легких больше, чем один только полимиксин E. Это может быть результатом более эффективного распространения полимиксина E, опосредованного сурфактантом, поскольку легочный сурфактант быстро распространяется по эпителию дыхательных путей [22]. Таким образом, аналогичный механизм возможен для амброксола, учитывая, что он усиливает выработку сурфактанта.

В недавнем обзоре, оценивающем клинические исследования эффективности и безопасности амброксола у детей при острых и хронических респираторных заболеваниях [19], обобщены данные о хороших клинических результатах применения амброксола в качестве секретолитического средства. Причем эффективность и безопасность амброксола оказались одинаковыми во всех возрастных группах. Амброксол показал себя хорошо переносимым во всех представленных исследованиях, поэтому эффективность и безопасность амброксола у детей аналогичны таковым у взрослых [13]. В сравнительных исследованиях, включенных в этот обзор, продемонстрировано, что эффективность амброксола как минимум не уступает эффективности N-ацетилцистеина и других мукоактивных препаратов. Показано, что амброксол более эффективен в облегчении симптомов и признаков острых и хронических респираторных

[1] European Medicine Agencies. Revised assessment report: Ambroxol and bromhexine containing medicinal products 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf.
[2] Sanofi-Aventis. Ambroxol – Summary of Product Characteristics 2019. Available at: https://www.mucosolvan.de.
[3] I bid.
[4] European Medicine Agencies. Revised assessment report: Ambroxol and bromhexine containing medicinal products 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf.
[5] Sanofi-Aventis. Ambroxol – Summary of Product Characteristics 2019. Available at: https://www.mucosolvan.de.

заболеваний и имеет более быстрое начало действия, а также может действовать синергетически с антибиотиками, что приводит к более быстрому облегчению симптомов по сравнению с лечением только антибиотиками. Недавние данные об активности амброксола в отношении бактериальных биопленок позволяют предположить, что амброксол может быть новым терапевтическим вариантом для предотвращения основных инфекций дыхательных путей, зависящих от биопленки, таких как вентилятор-ассоциированная пневмония, кистозный фиброз и хроническая обструктивная болезнь легких, которые в настоящее время трудно поддаются лечению из-за антибиотикорезистентности. Амброксол нарушает структурную целостность бактериальных биопленок, что было измерено с помощью сканирующей электронной микроскопии, которая показала, что биопленка *Pseudomonas aeruginosa* (продуцируемая *in vitro*) была тоньше и фрагментирована после 7 дней воздействия амброксола по сравнению с таковой, сформированной в контрольных условиях [23].

Перечисленные данные дают представление о положительной эффективности и безопасности амброксола в качестве безрецептурного препарата у разнородной популяции в условиях реальной практики. В обзоре P. Kardos et al. амброксол быстро улучшал симптомы, связанные с бронхитом. В этом исследовании сообщалось об очень небольшом количестве НЯ, и почти все пациенты (97%) оценили общую переносимость амброксола как хорошую или очень хорошую [24]. Очень похожие результаты были получены в другом исследовании, что подтверждает роль амброксола в качестве безопасной и эффективной безрецептурной мукоактивной терапии [2].

Комитетом по оценке рисков фармаконадзора (PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам в 2014 г. было сообщено, что амброксол связан с небольшим риском реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции и тяжелые кожные побочные реакции. В связи с чем комитет пришел к выводу, что при условии обновления информации о препарате с учетом небольшого риска реакций гиперчувствительности общий профиль пользы/риска амброксола остается благоприятным во всех возрастных группах и по всем показаниям[6].

Во всех исследованиях, включенных в систематический обзор A. Kantar et al. [18], сообщалось о хорошей переносимости амброксола, и в большинстве исследований не сообщалось о побочных эффектах, связанных с амброксолом. Известные побочные эффекты, связанные с лечением амброксолом, такие как желудочно-кишечные расстройства и кожная сыпь, возникали редко и представляли собой единичные случаи. Кроме того, в исследованиях, в которых проводились лабораторные анализы, не наблюдалось побочных изменений после лечения амброксолом, что свидетельствует об отсутствии клинически значимых побочных эффектов [18].

Также не сообщалось о побочных эффектах на плод или новорожденных после лечения амброксолом [24]. Лечение высокими дозами амброксола не вызывало никаких НЯ у детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет с ОРДС [25]. Эти результаты еще раз подчеркивают благоприятный профиль безопасности амброксола (независимо от показаний) даже в раннем детстве.

Амброксол доступен в различных формах, включая пастилки, сироп, таблетки, пероральные формы с медленным высвобождением и растворы для небулайзера. Для лечения детей с острыми и хроническими респираторными заболеваниями, связанными с аномальной секрецией слизи и нарушением транспорта слизи, амброксол доступен без рецепта в виде сиропа. Другие разрешенные показания к применению амброксола включают профилактику и лечение послеоперационных бронхолегочных осложнений, а также профилактику и лечение РДС младенцев. В исследовании Z.Q. Zhang et al. сообщили, что в случаях неизбежных преждевременных родов антенатальный амброксол рекомендуется вместо кортикостероидов для предотвращения неонатального РДС [26], демонстрируя, как амброксол безопасно и эффективно используется для лечения младенцев.

Широкий выбор лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, ингаляционный), позволяет применять амброксол в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей: сироп 15 мг / 5 мл – детская форма выпуска (детям с 0 лет), сироп 30 мг / 5мл – детям от 6 лет и взрослым, таблетки 30 мг, раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл – детям с 0 лет, пастилки (15 мг в одной пастилке) – детям с 6 лет[7].

Амброксол в форме раствора для ингаляций может использоваться с применением любого современного ингаляционного устройства. Для проведения ингаляции препарат смешивают с физиологическим раствором в пропорции 1:1 для достижения оптимального увлажнения воздуха в респираторе. При ингаляционном введении терапевтический эффект препарата развивается через 30 мин. и сохраняется в течение 6–12 ч. Максимальный эффект отмечается на 2-е–3-и сут. приема препарата. У детей до 6 лет используют 2 мл раствора на ингаляцию, старше 6 лет – 2–3 мл, ингаляции повторяют 1–2 раза в сут.[8] При проведении ингаляции ребенок должен дышать спокойно и размеренно, не делая очень глубоких или резких вдохов, которые могут спровоцировать приступы кашля. Пациентам с бронхообструктивным синдромом возможно сочетанное применение амброксола и бронхолитиков ингаляционно. Соблюдение питьевого режима важно при лечении муколитическими препаратами, в том числе и амброксолом – следует рекомендовать дополнительный прием жидкости для более эффективного разжижения мокроты. Не следует использовать препарат в вечерние часы,

[6] European Medicine Agencies. Revised assessment report: Ambroxol and bromhexine containing medicinal products 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf.

[7] Инструкция по применению препарата Лазолван. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/lasolvan__2540.

[8] Там же.

● ***Рисунок 3.*** Алгоритм выбора лекарственных средств при заболеваниях, сопровождающихся кашлем
● ***Figure 3.*** Algorithm for selecting medications in cough diseases

иначе муколитический эффект и дренажная активность наступят у ребенка во время сна, что может усилить кашель и нарушить сон ребенка. Противопоказано совместное применение муколитиков с лекарственными средствами, угнетающими кашлевой рефлекс: это может привести к застою в легких большого количества мокроты (феномен «заболачивания легких»). Особенно внимательно надо использовать препараты этого класса у детей 1-го года жизни, имеющих несовершенный кашлевой рефлекс и склонных к быстрому ухудшению мукоцилиарного клиренса [2, 6, 13].

ВЫВОДЫ

Доказательства, собранные в ходе представленных здесь исследований, подтверждают мнение о том, что амброксол эффективен и хорошо переносится в качестве безрецептурной секретолитической терапии у детей с острыми и хроническими респираторными заболеваниями. В связи с постоянным мониторингом безопасности амброксола у детей имеется значительный объем документации, подтверждающей благоприятное соотношение пользы и риска амброксола у взрослых и детей всех возрастов, начиная с новорожденных, с острыми и хроническими респираторными заболеваниями.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что при воспалительных заболеваниях респираторного тракта, когда изменяются реологические свойства секрета и снижается мукоцилиарный транспорт, кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. В этих условиях алгоритм применения лекарственной терапии кашля должен учитывать его характер (*рис. 3*).

Поступила / Received 13.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2023
Принята в печать / Accepted 05.08.2023

Список литературы / References

1. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000137. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137.
2. Зайцев АА, Оковитый СВ, Мирошниченко НА, Крюков ЕВ. *Кашель.* М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2021. 84 с. Режим доступа: https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/kashel-2021.pdf?ysclid=l5kkhz6irs73862917.
3. Begic E, Begic Z, Dobraca A, Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. *Med Arch.* 2017;71(1):66–68. https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.66-68.
4. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Grant CC, Weir K, Irwin RS. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2017;151(4):884–890. https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.025.
5. Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB et al. A multicentre study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest.* 2012;142(4):943–950. https://doi.org/10.1378/chest.11-2725.
6. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):85–91. https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91. Zaytsev AA, Okovityi SV. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;86(12):85–91. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91.
7. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008;63:iii1-iii15. Available at: https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/63/Suppl_3/iii1.full.pdf.
8. Геппе НА. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство.* 2-е изд. обновленное и доп. М.: МедКом-Про; 2020. 232 с. Режим доступа: https://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-1-15-1.pdf.
9. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Henegan C, Hay AD. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ.* 2013;347:f7027. https://doi.org/10.1136/bmj.f7027.
10. Murgia V, Ciprandi G, Votto M, De Filippo M, Tosca MA, Marseglia GL. Natural remedies for acute post-viral cough in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(3):173–184. https://doi.org/10.15586/aei.v49i3.71.
11. Cheng J, Mackie A, Chang AB, Grimwood K, Scott M, King A et al. Medication and healthcare use, parent knowledge and cough in children: A cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2345–2354. https://doi.org/10.1002/ppul.25424.
12. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD001831. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub5.

13. Геппе НА, Малахов АБ, Зайцева ОВ, Дегтярева МВ, Ильенкова НА, Калюжин ОВ и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/spornye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike-/.
Geppe NA, Malakhov AB, Zaytseva OV, Degtyareva MV, Ilyenkova NA, Kalyuzhin OV et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/spornye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike-/.
14. Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidiscip Respir Med*. 2017;(12):7. https://doi.org/10.1186/s40248-017-0088-1.
15. Gupta PR. Ambroxol – Resurgence of an old molecule as an anti-inflammatory agent in chronic obstructive airway diseases. *Lung India*. 2010;27(2):46–48. https://doi.org/10.4103/0970-2113.63603.
16. Cazan D, Klimek L, Sperl A, Plomer M, Kolsch S. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1211–1224. https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1533954 .
17. Fois G, Hobi N, Felder E, Ziegler A, Miklavc P, Walther P et al. A new role for an old drug: Ambroxol triggers lysosomal exocytosis via pH-dependent Ca(2)(+) release from acidic Ca(2)(+) stores. *Cell Calcium*. 2015;58(6):628–637. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2015.10.002.
18. Kantar A, Klimek L, Cazan D, Sperl A, Sent U, Mesquita M. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):511. https://doi.org/10.4081/mrm.2020.511.
19. Геппе НА, Шахназарова МД, Шаталина СИ, Фарбер ИМ, Суховьева ОГ, Митькина МИ. Многообразие эффектов амброксола в терапии острых респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2022;(1):79–84. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.79-84.
Geppe NA, Shakhnazarova MD, Shatalina SI, Farber IM, Sukhovyeva OG, Mitkina MI. The variety of effects of ambroxol in the treatment of acute respiratory infections in children. *Farmateka*. 2022;(1):79–84. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.79-84.
20. Muroi Y, Undem BJ. Targeting voltage gated sodium channels NaV1.7, Na V1.8, and Na V1.9 for treatment of pathological cough. *Lung*. 2014;192(1):15–20. https://doi.org/10.1007/s00408-013-9533-x.
21. Deretic V, Timmins GS. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(3):213–218. https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1578748.
22. Basabe-Burgos O, Zebialowicz J, Stichtenoth G, Curstedt T, Bergman P, Johansson J, Rising A. Natural derived surfactant preparation as a carrier of polymyxin E for treatment of Pseudomonas aeruginosa pneumonia in a near-term rabbit model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32(2):110–118. https://doi.org/10.1089/jamp.2018.1468.
23. Cataldi M, Sblendorio V, Leo A, Piazza O. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;28(2):98–108. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.11.002.
24. Kardos P, Beeh KM, Sent U, Mueck T, Grater H, Michel MC. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):40. https://doi.org/10.1186/s40360-018-0229-y.
25. Baranwal AK, Murthy AS, Singhi SC. High-dose oral ambroxol for early treatment of pulmonary acute respiratory distress syndrome: an exploratory, randomized, controlled pilot trial. *J Trop Pediatr*. 2015;61(5):339–350. https://doi.org/10.1093/tropej/fmv033.
26. Zhang ZQ, Wu QQ, Huang XM, Lu H. Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Perinatol*. 2013;30(7):529–536. https://doi.org/10.1055/s-0032-1329684.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kolosovan@mail.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; veronikad_91@list.ru

Сазанова Дарья Александровна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dash.sazanova@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Pulmanologist, University Children's Clinical Hospital, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; veronikad_91@list.ru

Daria A. Sazanova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dash.sazanova@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-334

Оригинальная статья / Original article

Профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей с хроническим экссудативным средним отитом в послеоперационный период

Н.Е. Кузнецова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-8587-6508, kne61@mail.ru
И.М. Вешкурцева[1,2], https://orcid.org/0000-0003-0215-7709, vizabella-64@mail.ru
Т.Б. Кузнецова[3], https://orcid.org/0000-0002-3165-1979, ktb98@mail.ru
[1] Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54
[2] Областная клиническая больница №2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме
Введение. Предрасполагающими факторами к развитию хронического экссудативного среднего отита являются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей. Получены доказательства наличия противовирусной активности препарата Синупрет® при лечении обширной группы вирусных инфекций, вызывающих поражение верхнего дыхательного тракта. Ранняя диагностика хронического экссудативного среднего отита, оперативное лечение и профилактика острой респираторно-вирусной инфекции растительным препаратом Синупрет® позволяют добиться стойкого восстановления слуха и выздоровления.
Цель. Изучить эффективность применения лекарственного препарата Синупрет® у детей, перенесших оперативное лечение по поводу хронического экссудативного среднего отита.
Материалы и методы. Проведено клиническое исследование на кафедре оториноларингологии ТМУ и ГБУЗ ТО ОКБ №2 в 2020–2021 гг. В исследовании приняли участие 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек) с хроническим экссудативным средним отитом. Средний возраст пациентов составил 6,33 ± 0,31 года. В 1-й группе из 15 человек (10 мальчиков и 5 девочек) в послеоперационный период был назначен препарат Синупрет®, во 2-й группе из 15 человек (5 мальчиков и 10 девочек) – препарат Синупрет® не назначался.
Всем детям в плановом порядке проведено оперативное лечение с шунтированием барабанной полости металлическими шунтами Kurz и эвакуацией мукозного экссудата. Консервативное лечение состояло из местной терапии топических деконгестантов и ушных капель рифамицин 2,6% в течение недели. Период наблюдения включал 12 мес.: регистрация эпизодов ОРВИ, их длительность, число рецидивов ЭСО на фоне ОРВИ, состояние слуховой функции.
Результаты и обсуждение. Эпизоды ОРВИ в течение года в 1-й группе наблюдались у 20%, во 2-й группе – у 60% детей, средняя продолжительность заболевания в 1-й группе составила 5 ± 0,71 дней, во 2-й группе – 7,8 ± 0,42 дней (p = 0,01), стойкое восстановление слуха у детей 1-й группы зафиксировано в 100%. Рецидив экссудативного среднего отита у детей 2-й группы – 27% (4 чел.), что потребовало повторного шунтирования для восстановления слуха.
Выводы. Профилактическое применение растительного лекарственного препарата Синупрет® у детей, перенесших оперативное лечение по поводу хронического экссудативного среднего отита, позволяет добиться стойкого восстановления слуха и способствует полному выздоровлению.

Ключевые слова: хронический экссудативный средний отит, шунтирование, тугоухость, профилактика, растительный препарат

Для цитирования: Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ, Кузнецова ТБ. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей с хроническим экссудативным средним отитом в послеоперационный период. *Медицинский совет*. 2023;17(17):49–53. https://doi.org/10.21518/ms2023-334.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of acute respiratory viral infections in children with chronic exudative otitis media in the postoperative period

Nadezhda E. Kuznetsova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-8587-6508, kne61@mail.ru
Isabella M. Veshkurtseva[1,2], https://orcid.org/0000-0003-0215-7709, vizabella-64@mail.ru
Tatiana B. Kuznetsova[3], https://orcid.org/0000-0002-3165-1979, ktb98@mail.ru
[1] Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia
[2] Regional Clinical Hospital No. 2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia
[3] St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

© Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ, Кузнецова ТБ, 2023

Abstract

Introduction. Chronic otitis media vis effusion (COME) is a disease characterized by the presence of exudate in the cavities of the middle ear and hearing loss. Predisposing factors to the development of COME can be recurrent upper respiratory tract infections.

Aim. To study the effectiveness of the drug Sinupret® in children who have undergone surgical treatment for COME

Materials and methods. A clinical study was conducted at the Department of Otorhinolaryngology of TMU and GBUZ TO OKB No. 2 in 2020–2021. This study involved 30 children (15 boys and 15 girls) with HESO. The mean age of all patients was 6.33 ± 0.31 years. In the 1st group of children, consisting of 15 people (10 boys and 5 girls), Sinupret® was prescribed in the postoperative period, in the 2nd group of children, consisting of 15 people (5 boys and 10 girls), Sinupret® was not prescribed. Diagnosis of chronic POE was carried out on the basis of clinical and instrumental examination and integral indices of peripheral blood. Conservative treatment consisted of topical decongestant therapy and rifamycin 2.6% ear drops for a week. The observation period included 12 months.

Results. ARVI episodes during the year in group I were observed in 20%, in group II in 60% of children, the average duration of the disease in group I was 5 ± 0.71 days, in group II 7.8 ± 0.42 days (p = 0.01), stable hearing recovery in children of the 1st group was recorded in 100%. POE recurrence in children of group II was registered in 27% (4 people), which required repeated shunting to restore hearing.

Conclusions. Prophylactic use of the drug Sinupret® in children who have undergone surgical treatment for chronic OME allows you to achieve a stable restoration of hearing and contributes to complete recovery.

Keywords: chronic otitis media vis effusion, bypass surgery, hearing loss, prevention, herbal preparation

For citation: Kuznetsova NE, Veshkurtseva IM, Kuznetsova TB. Prevention of acute respiratory viral infections in children with chronic exudative otitis media in the postoperative period. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):49–53. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-334.

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

ВВЕДЕНИЕ

Экссудативный средний отит (ЭСО) – это заболевание среднего уха, характеризующееся наличием экссудата в полостях среднего уха и снижением слуха, протекающее без болевого синдрома при целой барабанной перепонке. В детском возрасте ЭСО нередко имеет бессимптомное течение, в связи с чем родители несвоевременно обращаются за квалифицированной медицинской помощью, что приводит к развитию осложнений в виде образования спаечных процессов в среднем ухе и стойкому снижению слуха. Часто единственным симптомом ЭСО в детском возрасте становится снижение слуха, незамечаемое родителями, т. к. ребенок 2–5 лет обычно на снижение слуха не жалуется. Поэтому, особенно при одностороннем процессе, ЭСО нередко становится случайной находкой. На территории Российской Федерации ЭСО является основной причиной снижения слуха у детей в возрасте от 2 до 7 лет (30,2% случаев) [1]. В детском возрасте принято выделять острый (до 3 нед.), подострый (3–8 нед.) и хронический ЭСО при длительности заболевания более 8 нед. [2]. Основной пик заболеваемости приходится на младшую и дошкольную возрастную категорию детей (84,83%), что связано с анатомо-физиологическими особенностями организма в этом возрасте [3]. Предрасполагающими факторами к развитию ЭСО могут являться недоношенность и низкая масса тела ребенка при рождении, искусственное вскармливание, посещение детского учреждения, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, низкое социально-экономическое положение семьи [4, 5]. Пусковым механизмом в развитии острого ЭСО в детском возрасте является дисфункция слуховой трубы на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) верхних дыхательных путей [6, с. 144–151]. Тропизм респираторных вирусов к цилиндрическому реснитчатому эпителию среднего уха способствует нарушению механизмов мукоцилиарного транспорта, нормальной функции слизистой оболочки уха, вызывает эпителиальную десквамацию и нарушение эвакуации слизи [7, 8]. На сегодняшний день наблюдается тенденция к росту численности детей с данным заболеванием, что во многом связано с необоснованно заниженными показаниями к оперативному лечению и бесконтрольным применением антибиотиков [9]. Снижение слуха в раннем возрасте нарушает созревание связей мозга и формирование анализирующей системы, что приводит к необратимым потерям в формировании речи ребенка, сопровождается задержкой психического и интеллектуального развития, влечет тяжелые эмоциональные переживания [10]. Своевременная диагностика экссудативного среднего отита основана не только на классических клинических критериях, данных отомикроскопии, аудиотимпанометрии, сроков заболевания, но и на использовании интегральных индексов общеклинического анализа крови с учетом стадии заболевания [11]. В настоящее время обработка информации с помощью математических методов существенно повышает качество диагностики заболевания и эффективность методов лечения. Одной из форм применения математических и компьютерных методов диагностики заболеваний являются системы поддержки принятия врачебных решений [12]. Ранняя диагностика ЭСО с применением современных цифровых технологий, назначением адекватной комбинированной терапии, влияющей на все звенья воспалительного процесса ЭСО, профилактики вирусных инфекций растительным лекарственным препаратом Синупрет позволяют добиться стойкого восстановления слуха с предотвращением развития морфологических

изменений слизистой оболочки среднего уха [13]. В ходе исследования зарубежными авторами изучалась противовирусная активность на различные респираторные вирусы растительного лекарственного препарата Синупрет, состоящего из смеси 5 лекарственных компонентов: корня горечавки, цветков первоцвета с чашечкой, цветков бузины черной, травы щавеля и травы вербены. Получены доказательства наличия противовирусной активности препарата Синупрет® при лечении обширной группы вирусных инфекций, вызывающих островоспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

Цель исследования – изучить эффективность применения растительного лекарственного препарата Синупрет® в профилактике ОРВИ у детей с ЭСО в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры оториноларингологии ТМУ и ГБУЗ ТО ОКБ №2 в 2020–2021 гг. было проведено клиническое исследование с участием 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек) с ХЭСО. Средний возраст всех пациентов составил 6,33 ± 0,31 года. В 1-й группе детей (основной), состоящей из 15 человек (10 мальчиков и 5 девочек), в послеоперационном периоде в дополнение к консервативной терапии был назначен препарат Синупрет®, во 2-й группе детей (контрольной), состоящей из 15 человек (5 мальчиков и 10 девочек), препарат Синупрет® не назначался, пациенты получали только консервативную терапию.

Критерии включения: возраст от 2 до 12 лет; диагноз «Хронический экссудативный средний отит»; неэффективность консервативной терапии ⩾ 3 мес.; наличие экссудата в полости среднего уха ⩾ 3 мес.; эпизоды ОРВИ не менее 6 случаев в год.

Диагностику хронического ЭСО проводили на основании клинического и инструментального обследования и интегральных индексов периферической крови [14, 15]. Степень тугоухости и функциональное состояние слуховой трубы диагностировали по данным аудиотимпанометрии, акустической импедансометрии (АИ). Эндоскопический осмотр уха проводили с помощью диагностического микроскопа LEICA-14 и жесткой оптики d = 2,7mm, 4mm, угол обзора 0^0; 45^0.

Всем детям в плановом порядке проведено оперативное лечение с шунтированием барабанной полости металлическими шунтами Kurz и эвакуацией мукозного экссудата. Консервативное лечение состояло из местной терапии топическими деконгестантами и ушными каплями рифамицин 2,6% в течение 7 дней. Пациентам основной группы после выписки из стационара назначали растительный лекарственный препарат Синупрет® в возрастной дозировке: от 2 до 6 лет по 15 капель 3 р/д; от 6 до 12 лет – по 25 капель 3 р/д, курс лечения 14 дней с повторным его назначением через 6 мес.; в контрольной группе растительный препарат не назначался. Период наблюдения продолжался 12 мес. и включал три обязательных осмотра лор-врача через 1, 6 и 12 мес., когда оценивали жалобы, данные осмотра лор-органов, отомикроскопии, состояние слуховой функции по результатам аудиотимпанометрии, регистрацию эпизодов ОРВИ, их длительность, число рецидивов ЭСО на фоне ОРВИ. Течение послеоперационного периода у большинства детей оценивали при повторной явке. Для обработки полученных данных использовались методы описательной статистики (программа Statistic 10, Stat soft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидив ЭСО чаще наблюдался через 5–7 дней после начала ОРВИ, нередко он был связан с сезонным пиком респираторных вирусных заболеваний. Диагностика рецидива происходила на основании жалоб на снижение слуха, отомикроскопии, данных импедансометрии. Эпизоды ОРВИ в течение года в 1-й группе зафиксированы у 20% (3) детей, во 2-й группе – у 60% (9) детей, средняя их продолжительность в 1-й группе составила 5 ± 0,71 дней, во 2-й группе – 7,8 ± 0,42 дней (p = 0,01). Полученные результаты исследования представлены на *рис. 1*.

В результате проведенного исследования через 12 мес. по данным аудиотимпанометрии регистрировали стойкое восстановление слуха у 100% (15) детей 1-й группы и у 73% (11) детей 2-й группы, рецидив ЭСО выявлен у 27% (4) детей, что потребовало повторного шунтирования для восстановления слуха. Результаты исследования представлены на *рис. 2*.

Рисунок 1. Эпизоды ОРВИ в течение 12 мес.
Figure 1. ARVI episodes within 12 months

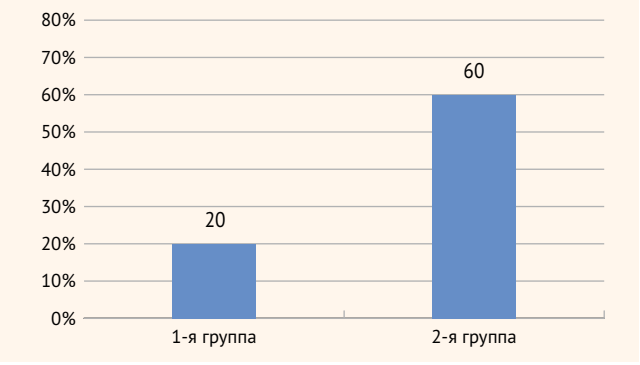
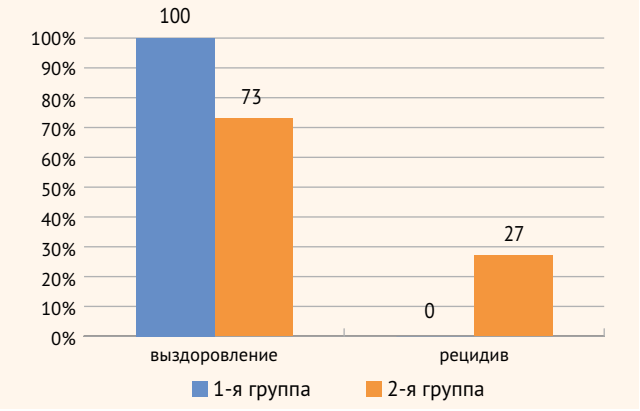


Рисунок 2. Результаты применения препарата Синупрет®
Figure 2. Outcomes of Sinupret® therapy



Анализируя данные нашего исследования, важно сделать акцент на полученных результатах, заключающихся в прекращении хронического воспаления в среднем ухе и полном восстановлении слуха у детей с экссудативным средним отитом, получающих в послеоперационном периоде препарат Синупрет®.

Ранняя реабилитация детей через 7 дней после операции и профилактический прием препарата через 6 мес. 14-дневными курсами в возрастной дозировке способствуют восстановлению мукоцилиарного транспорта (МЦТ) слизистой оболочки слуховой трубы и среднего уха. Благодаря комплексному мукоактивному, мукокинетическому и противовоспалительному действию препарата наступает нормализация вентиляционной и дренажной функции слуховой трубы, что, в свою очередь, обеспечивает восстановление слизистой оболочки полостей среднего уха, нормальный отток экссудата, предотвращая эпителиальную десквамацию, хронизацию процесса, развитие адгезивного отита.

Кроме этого, Синупрет® проявляет антивирусные свойства за счет входящих в его состав экстрактов первоцвета и вербены, которые способны ингибировать образование вирусов в клеточной культуре с сохранением сапрофитной микробиоты верхних дыхательных путей, что укрепляет защитный барьер слизистых [6, с. 144–151]. Обобщая данные нашего исследования, необходимо отметить, что растительный лекарственный препарат Синупрет® имеет многоцелевое, комплексное воздействие, является уникальным противовоспалительным, секретолитическим и противоотечным средством с выраженным мукоактивным действием, его использование дает возможность добиться стойкого восстановления слуха и способствует полному выздоровлению от хронического экссудативного среднего отита.

ВЫВОДЫ

Использование препарата Синупрет® в комплексном лечении хронического экссудативного среднего отита у детей в послеоперационном периоде способствует выраженной положительной динамике по сравнению с контрольной группой, ускорению санации барабанной полости, восстановлению слуха, уменьшению количества и длительности эпизодов ОРВИ.

Поступила / Received 27.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2023
Принята в печать / Accepted 25.09.2023

Список литературы / References

1. Дмитриев НС, Милешина НА, Колесова ЛИ. *Экссудативный средний отит у детей (патогенетический подход к лечению): методические рекомендации*. М.: Медицина; 1996.
2. Kuznetsova NE, Mamedov RR, Shcherbakova AF. Prevalence of otitis media with effusion in children. *Int J BioMed*. 2020;10(1):86–88. (In Russ.) Available at: http://www.ijbm.org/articles/i37/ijbm_10(1)_shc1.pdf.
3. Коваленко СЛ. Исследование слуха у детей дошкольного возраста на современном этапе. *Российская оториноларингология*. 2009;41(4):69–74. Режим доступа: https://lornii.ru/upload/iblock/0dd/j_04_2009_s.pdf. Kovalenko SL. Research of hearing at children of preschool age at the present stage. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;41(4):69–74. (In Russ.) Available at: https://lornii.ru/upload/iblock/0dd/j_04_2009_s.pdf.
4. Кунельская НЛ, Ивойлов АЮ, Пакина ВР, Яновский ВВ. Экссудативный средний отит в детском возрасте. *Вестник оториноларингологии*. 2015;(1):75–78. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2015/1/downloads/ru/500042-466820150120. Kunelskaya NL, Ivoilov AYu, Pakina VR, Yanovsky VV. Exudative otitis media in childhood. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;(1):75–78. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2015/1/downloads/ru/500042-466820150120.
5. Савенко ИВ, Бобошко МЮ, Лопотко АИ, Цвылева ИД. *Экссудативный средний отит*. СПб.: Диалог; 2009. 72 с.
6. Гаращенко ТИ, Богомильский МР, Радциг ЕЮ. Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваний среднего уха у детей. В: *Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней лор-органов. Юбилейный сборник научных трудов*. М.; 2001.
7. Крюков АИ, Ивойлов АЮ, Пакина ВР, Яновский ВВ, Акмулдиева НР. Алгоритм лечения детей с экссудативным средним отитом. *Медицинский совет*. 2013;(7):52–53. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-52-53. Kryukov AI, Ivoylov AYu, Pakina VR, Yanovskiy VV, Akmuldieva NR. Algorithm for the treatment of children with otitis media with effusion. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(7):52–53. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-52-53.
8. Карпова ЕП, Бурлакова КЮ. Возможности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):40–43. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2018/6/1004246682018061040. Karpova EP, Burlakova KY. Possibilities of treatment of inflammatory pathology of the nasopharynx in children with chronic adenoiditis and otitis media with effusion. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(6):40–43. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2018/6/1004246682018061040.
9. Крюков АИ, Ивойлов АЮ, Пакина ВР, Яновский ВВ. Патогенетический подход к лечению экссудативного среднего отита в детском возрасте. *РМЖ*. 2013;(11):545. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Patogeneticheskiy_podhod_k_lecheniyu_ekssudativnogo_srednego_otita_v_detskom_vozraste. Kryukov AI, Ivoylov AYu, Pakina VR, Yanovsky VV. Pathogenetic approach to the treatment of exudative otitis media in childhood. *RMJ*. 2013;(11):545. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Patogeneticheskiy_podhod_k_lecheniyu_ekssudativnogo_srednego_otita_v_detskom_vozraste.
10. Кисина АГ. Роль педиатра в ранней диагностике. *Детская оториноларингология*. 2013;(1):12–15. Режим доступа: https://elibrary.ru/rclslp. Kisina AG. The role of a pediatrician in early diagnosis. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(1):12–15. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/rclslp.
11. Kuznetsova NE, Ponomareva MN, Kuznetsova TB, Luntovskaya PA. Leukocyte shift index in purulent-inflammatory pathology of the middle ear in children in the age aspect. *Int J BioMed*. 2022;12(3):466–469. (In Russ.) Available at: http://www.ijbm.org/articles/i47/ijbm_12(3)_shc1.pdf.
12. Ястремский АП. *Диагностика острых воспалительных заболеваний глотки с применением информационных технологий*. Тюмень: Тюменский дом печати; 2021. 178 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/uwdhns.
13. Шахова ЕГ. Препарат Синупрет® в лечении и профилактике осложнений острой респираторной инфекции у детей. *РМЖ*. 2011;(6):429. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Preparat_Sinupret_v_lechenii_i_profilaktike_osloghneniy_ostroy_respiratornoy_infekcii_u_detey. Shakhova EG. Drug Sinupret® in the treatment and prevention of complications of acute respiratory infection in children. *RMJ*. 2011;(6):429. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Preparat_Sinupret_v_lechenii_i_profilaktike_osloghneniy_ostroy_respiratornoy_infekcii_u_detey.
14. Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ, Пономарева МН, Егоров ДБ, Кузнецова ТБ. *Способ прогнозирования характера развития и лечения хронического экссудативного отита у детей*. Патент RU 2758568, C1 29.10.2021. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2758568C1_20211029.
15. Вешкурцева ИМ, Кузнецова НЕ, Пономарева МН, Кузнецова ТБ. *Способ прогнозирования характера течения, этиологии и тактики лечения экссудативного среднего отита у детей*. Патент RU 2755699, C1 20.09.2021. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2755699C1_20210920.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева, Т.Б. Кузнецова**
Концепция и дизайн исследования – **Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева, Т.Б. Кузнецова**
Написание текста – **Н.Е. Кузнецова**
Сбор и обработка материала – **Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева, Т.Б. Кузнецова**
Обзор литературы – **Т.Б. Кузнецова**
Перевод на английский язык – **Т.Б. Кузнецова**
Анализ материала – **Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева**
Статистическая обработка – **Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева**
Редактирование – **Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева, Т.Б. Кузнецова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Nadezhda E. Kuznetsova, Isabella M. Veshkurtseva, Tatiana B. Kuznetsova**
Study concept and design – **Nadezhda E. Kuznetsova, Isabella M. Veshkurtseva, Tatiana B. Kuznetsova**
Text development – **Nadezhda E. Kuznetsova**
Collection and processing of material – **Nadezhda E. Kuznetsova, Isabella M. Veshkurtseva, Tatiana B. Kuznetsova**
Literature review – **Tatiana B. Kuznetsova**
Translation into English – **Tatiana B. Kuznetsova**
Material analysis – **Nadezhda E. Kuznetsova, Isabella M. Veshkurtseva**
Statistical processing – **Nadezhda E. Kuznetsova, Isabella M. Veshkurtseva**
Editing – **Nadezhda E. Kuznetsova, Isabella M. Veshkurtseva**
Approval of the final version of the article – **Nadezhda E. Kuznetsova, Isabella M. Veshkurtseva, Tatiana B. Kuznetsova**

Информация об авторах:

Кузнецова Надежда Ефимовна, к.м.н., доцент, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; kne61@mail.ru
Вешкурцева Изабелла Михайловна, к.м.н., доцент, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач – клинический фармаколог детского стационара, Областная клиническая больница №2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; vizabella-64@mail.ru
Кузнецова Татьяна Борисовна, ординатор кафедры анестезиологии и реанимации, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ktb98@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda E. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; kne61@mail.ru
Isabella M. Veshkurtseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Clinical Pharmacologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Melnikaite str., 75, Tyumen, 625039, Russia; vizabella-64@mail.ru
Tatiana B. Kuznetsova, Resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ktb98@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-262

Обзорная статья / Review article

Вопросы междисциплинарного взаимодействия при выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков: обзор литературы и комментарии

Е.С. Овсянкина[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0460-7585, detstvocniit@mail.ru
Л.В. Панова[1], https://orcid.org/0000-0003-2417-8295, averbakh2013@yandex.ru
И.Н. Захарова[2], https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru

[1] Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

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

Резюме

Междисциплинарное взаимодействие фтизиатров и педиатров по вопросам выявления и диагностики туберкулеза – основа для сокращения длительности диагностического процесса и выявления заболевания на ранних этапах его развития. Цель настоящего обзора и комментариев – систематизировать знания педиатров о выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) для совершенствования диагностического процесса. Проведен анализ и систематизированы материалы действующих директивных, методических документов, статей по выявлению и диагностике туберкулеза в учреждениях ПМСП. Обозначена значимость кожных иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)) при массовом и выборочном скрининге для формирования групп риска по туберкулезу и выявления заболевания. Представлены действия врача при отказе родителей / законных представителей или самого пациента от проведения иммунологических кожных тестов, основанные на действующих директивных документах и законах. Сформулированы позиции, определяющие необходимость междисциплинарного взаимодействия для педиатров по вопросам выявления, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза: пути к диагнозу начинаются с формирования групп риска по туберкулезу в учреждениях ПМСП и при обращении за медицинской помощью к педиатру при наличии клинических признаков, сходных с таковыми при туберкулезе. Особое внимание уделено выявлению заболевания при обращении за медицинской помощью с клиникой, сходной с таковой при туберкулезе, представлены упущенные возможности его ранней диагностики. Представлены предикторы, позволяющие педиатрам заподозрить туберкулез и своевременно направить пациента к фтизиатру для подтверждения / исключения заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, междисциплинарное взаимодействие, выявление, диагностика, директивные документы

Благодарности: статья подготовлена в рамках выполнения НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» по теме «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Для цитирования: Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Захарова ИН. Вопросы междисциплинарного взаимодействия при выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков: обзор литературы и комментарии. *Медицинский совет*. 2023;17(17):54–61. https://doi.org/10.21518/ms2023-262.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Issues of interdisciplinary interaction during detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: a literature review and comments

Elena S. Ovsyankina[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0460-7585, detstvocniit@mail.ru
Lyudmila V. Panova[1], https://orcid.org/0000-0003-2417-8295, averbakh2013@yandex.ru
Irina N. Zakharova[2], https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru

[1] Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

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

Abstract

Interdisciplinary interaction between phthisiatricians and pediatricians on the issues of detection and diagnosis of tuberculosis provides basis for the reduction of duration of the diagnostic process and the early identification of disease progression. The purpose of this review and comments is to systematize the knowledge of pediatricians about the detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents in primary health care (PHC) facilities to improve the diagnostic process. We have performed an analysis and systematization of the current directive and methodological documents, articles on the detection

© Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Захарова ИН., 2023

and diagnosis of tuberculosis in PHC facitlities. The significance of skin immunological tests (Mantoux test using 5 tuberculin units (TU) of purified protein derivative (PPD)-L and a test with recombinant tuberculosis allergen (RTA)) during mass and selective screening to form groups at high risk for Tuberculosis and detect the disease is emphasized. The doctor's actions based on the current guiding documents and laws are presented for cases when parents/legal representatives or the patient himself refuses from immunological skin tests. Positions that determine the need for interdisciplinary interaction for pediatricians on the issues of detection, diagnosis and differential diagnosis of tuberculosis are clearly articulated. The pathway to diagnosis begins with the formation of groups at high risk for tuberculosis in PHC facilities and with seeking medical help from a pediatrician in the presence of clinical signs similar to those of tuberculosis. Particular attention is paid to the detection of the disease when patients with clinical symptoms similar to those of tuberculosis seek medical help, and the missed opportunities for its early diagnosis are presented. Predictors allowing pediatricians to suspect tuberculosis and promptly refer a patient to a phthisiatrician to confirm / exclude the disease are provided.

Keywords: tuberculosis, children, adolescents, interdisciplinary interaction, detection, diagnosis, guiding documents

Acknowledgements: this article has been prepared as part of research work by the Federal State Scientific Institution – Central Scientific Research Institute of Tuberculosis on the topic: Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents.

For citation: Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN. Issues of interdisciplinary interaction during detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: a literature review and comments. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):54–61. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-262.

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

ВВЕДЕНИЕ

В борьбе с туберкулезом необходимо сохранить настороженность специалистов всех профилей в отношении туберкулезной инфекции и обеспечить непрерывное междисциплинарное взаимодействие противотуберкулезной службы и учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Основа взаимодействия – непрерывное медицинское образование (НМО) по вопросам противотуберкулезной помощи детям и подросткам (организационно-методическое руководство фтизиатрической службы, внедрение новых технологий и обмен опытом). Это положение является важным во всех группах населения и прежде всего среди детей и подростков [1–3]. На педиатров ложится основная ответственность за выявление туберкулеза по результатам проведения массового и выборочного (поликлинические, социальные группы риска) скрининга на туберкулезную инфекцию (кожные иммунологические тесты). В подростковом возрасте (с 15 лет) применяется флюорографическое обследование[1], ответственность за проведение и действия по результатам которого также ложится на учреждения ПМСП. Особого внимания требуют выявление и диагностика туберкулеза при обращении пациента за медицинской помощью в общую лечебную сеть. Это обусловлено тем, что туберкулез органов дыхания отличается разнообразием клинических проявлений, сходных с таковыми при других заболеваниях органов дыхания, и первое обращение, как правило, бывает к специалистам ПМСП. В литературе практически нет работ, которые рассматривали бы предикторы туберкулеза у пациентов с впервые выявленными воспалительными изменениями в легких с оценкой их вклада в диагностику заболевания на междисциплинарном уровне и с акцентом на первичное звено педиатрической службы. Есть указание на своеобразный психологический защитный блок у врачей общей практики: «туберкулез где-то есть, но не может быть у меня» и, наоборот, страх заболевания туберкулезом может создавать дополнительные трудности в работе. Выявлена объективно недостаточная теоретическая подготовка по фтизиатрии у 90% врачей, которая сочетается с завышенной самооценкой знаний, что препятствует получению достаточных знаний по фтизиатрии. Анкетирование показало, что раздел по диагностике больных туберкулезом необходим для изучения врачами ПМСП [1]. Анализ ошибок выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания на уровне первичного звена педиатрической сети, рациональное использование директивных документов с позиции междисциплинарного подхода позволят улучшить работу врачей по этому направлению, сократить срок диагностического процесса.

Задача данного обзора и комментариев – систематизировать знания педиатров о выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков в учреждениях ПМСП для сокращения сроков диагностического процесса.

Проведен анализ и систематизированы материалы действующих директивных, методических документов, статей по выявлению и диагностике туберкулеза в учреждениях ПМСП.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ВОПРОСАМ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Позиции, определяющие необходимость междисциплинарного взаимодействия для специалистов ПМСП, по вопросам выявления, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза:

[1] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (вместе с "СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...")» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 № 62500). Режим доступа: https://www.consultant.ru.

1. Путь к диагнозу начинается с формирования групп риска по туберкулезу в учреждениях ПМСП. Знания педиатров по этому вопросу определяют возможность ранней диагностики заболевания.

Цель проведения проверочных (плановых) обследований на туберкулез – обеспечить раннее выявление туберкулеза (на доклиническом этапе – бессимптомное и малосимптомное течение болезни).

Формирование групп риска – это отбор пациентов, у которых при проведении целенаправленных диагностических мероприятий с большой вероятностью подтверждается диагноз. Формирование групп риска начинается в учреждениях общей лечебно-профилактической сети при методической помощи противотуберкулезной службы. Обследование на туберкулез может проводиться как в общей лечебной сети, так и в специализированных противотуберкулезных учреждениях. Диагноз туберкулеза устанавливается фтизиатром, однако, на начальном этапе скринингового обследования велика роль педиатра [4, 5].

2. Путь к диагнозу при обращении за медицинской помощью в учреждения ПМСП определяется знаниями врачей общей практики клинических признаков, сходных с таковыми при туберкулезе.

Диагностика туберкулеза – это верификация диагноза у пациентов из групп риска и лиц, имеющих клинико-рентгенологические признаки заболевания, которые не позволяют исключить туберкулез. Диагностику туберкулеза проводят специалисты противотуберкулезной службы.

Цель педиатров: заподозрить туберкулез при подостром и остром начале заболевания – сократить до минимума срок диагностического процесса. Диагностические составляющие, позволяющие заподозрить туберкулез: наличие контакта с больным туберкулезом; изменение характера чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ); сомнительная или положительная реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР); наличие клинических признаков, сходных с таковыми при туберкулезе: синдром общих нарушений; легочные симптомы; параспецифические реакции, наличие рентгенологических изменений, не позволяющих исключить туберкулез [1, 6, 7].

ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА – ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА

Наиболее значимыми мероприятиями являются плановые (проверочные) обследования, которые проводятся в учреждениях ПМСП (массовый, выборочный скрининг с применением кожных иммунологических тестов и флюорография с 15 лет)[2] [6, 8–10].

В соответствии с Приказом Минздрава РФ №124н от 21.03.2017 г.[3] ежегодная массовая иммунодиагностика (массовый скрининг) проводится у детей до 8 лет с применением пробы Манту (ПМ) с 2 ТЕ ППД-Л, с 8 до 17 лет – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с АТР).

Эффективность применения кожных иммунологических тестов у детей и подростков зависит от взаимодействия противотуберкулезной и педиатрической служб, которое предусматривает организационно-методическую работу учреждений противотуберкулезной службы по обучению медицинских работников ПМСП мероприятиям по профилактике и раннему выявлению туберкулеза на уровне этих учреждений на основе рационального использования директивных и методических документов по этому вопросу [11].

Необходимо четко обозначить для медицинских работников значимость и разницу тестов *при массовом скрининге в разных возрастных группах*:

- у детей до 7 лет ПМ – формирование групп риска, включая ее оценку в динамике по годам с последующей консультацией фтизиатра и выборочным скринингом с пробой АТР в группах риска (измененная чувствительность на туберкулин);
- у детей 8 лет и старше проба с АТР – выявление пограничного состояния или заболевания при сомнительном и положительном результате с обязательной консультацией фтизиатра и проведением компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). В любом возрасте важно использовать эту пробу при выборочном скрининге (в группах риска учреждений ПМСП).

ПМ – кожный тест с применением туберкулина. Туберкулин представляет собой сложное биохимическое соединение, в состав которого входят белки (туберкулопротеины), полисахариды, липидные фракции и нуклеиновая кислота. Туберкулин не содержит ни живых, ни убитых микобактерий туберкулеза (МБТ), а только продукты их жизнедеятельности, элементы микробной клетки и часть среды, на которой выращивали МБТ. Именно туберкулопротеины являются наиболее активной частью препарата. Данный тест характеризует не только наличие заболевания туберкулезом, но также состояние поствакцинного иммунитета и инфицированности микобактериями туберкулеза, что затрудняет диагностику локального туберкулеза [12].

Проба с АТР – Диаскинтест® (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении), инновационный внутрикожный иммунологический диагностический тест, в основе которого применение рекомбинантного белка, содержащего два связанных между собой антигена – ESAT6 и CFP10, характерных для патогенных штаммов микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*). Данные антигены отсутствуют в вакцинном штамме *Mycobacterium bovis* BCG и у большинства нетуберкулезных микобактерий, поэтому Диаскинтест® вызывает иммунную реакцию только на микобактерии туберкулеза и не дает реакции, связанной с вакцинацией

[2] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (вместе с «СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...»)» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 № 62500). Режим доступа: https://www.consultant.ru.
Приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Режим доступа: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=156610.
Приказ Минздрава РФ № 124н от 21.03.2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». Режим доступа: https://base.garant.ru/71688450/.

[3] Приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Режим доступа: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=156610.

БЦЖ [13–15]. В 2022 г. проба с АТР (Диаскинтест) рекомендована экспертами ВОЗ как кожный тест нового поколения, основанный на антигенах МБТ для применения во всем мире[4].

Выборочный скрининг имеет важное значение при обследовании детей из групп риска поликлиник на туберкулезную инфекцию, проводится в соответствии с директивными документами[5] [16]. Следующим группам пациентов кожные иммунологические тесты (ПМ или проба с АТР с учетом возраста) проводятся 2 раза в год:

- не вакцинированные от туберкулеза (начиная с 6-месячного возраста до проведения прививки);
- состоящие на диспансерном наблюдении (в том числе профилактическом) в наркологических и психиатрических медицинских организациях;
- получающие гормональную, иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфекция;
- имеющие социальные факторы риска (дети из числа мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев, проживающие в организациях социального обслуживания);
- дети и подростки с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, сахарным диабетом.

Комментируя эту позицию, следует обратить внимание на то, что в этой группе пациентов для раннего выявления туберкулеза могут быть применены индивидуальные показания для иммунодиагностики вне плановых сроков ее проведения: течение болезни при отсутствии эффекта на стандартные методы лечения основного заболевания, появление контакта с больным туберкулезом, социальные факторы риска, клинические симптомы как при туберкулезе. При выборочном скрининге изменение результатов иммунологических тестов – повод для обследования у фтизиатра по обязательному диагностическому минимуму, анализ лабораторных и инструментальных методов исследования с учетом системы или органа, пораженного инфекцией.

ВАЖНО! Соблюдение техники проведения тестов, корректная оценка результатов и отбор на консультацию фтизиатра в соответствии с директивными документами.

Что должен знать врач при отказе родителей / законных представителей или самого пациента от иммунологических тестов? По желанию родителей, подтвержденному в письменном виде, возможны два альтернативных варианта:

- использование диагностических тестов *in vitro* на коммерческой основе (QuantiFERON-TB®Gold и T-SPOT.TB),
- рентгенографическое исследование [17].

Справка о консультации фтизиатра при направлении пациента в противотуберкулезный диспансер (ПТД) с изменением чувствительности по иммунологическим тестам или по результату флюорографии должна быть представлена в течение 1 мес. с даты направления. При отсутствии справки в указанный срок ребенок / подросток не допускается в детскую организацию[6]. Это действие не рассматривается как нарушение права на образование в соответствии с ФЗ РФ (ст. 28) № 273-ФЗ от 17.09.2012, который предусматривает очную, заочную и очно-заочную формы обучения.

Методом скрининга является также флюорографическое обследование, начиная с 15-летнего возраста. Профилактическое обследование регламентировано проводить 1 или 2 раза в год с учетом территориальных, социальных или медицинских факторов риска[7]. Однако при плановой флюорографии у подростков статистически значимо чаще, сравнительно с результатами кожных иммунологических тестов, диагностируется инфильтративный туберкулез органов дыхания – в 76,5 и 20,5% случаев соответственно, $p < 0,001$; распад легочной ткани – 58,8 и 15,4% соответственно, $p < 0,001$, и бактериовыделение – 58,8 и 5,1% соответственно, $p < 0,001$, что свидетельствует о высокой эпидемической опасности пациентов. При туберкулезе состояние и самочувствие пациента может быть удовлетворительным даже при больших изменениях в легких и результаты флюорографического обследования в этой ситуации являются рентгенологической находкой [18]. Поэтому с нашей точки зрения целесообразность флюорографии в этой возрастной группе можно рассматривать как первый этап диагностического поиска при наличии легочных жалоб. С учетом представленных данных плановая флюорография, в сравнении с кожными иммунологическими тестами, не позволяет обеспечить раннее выявление туберкулеза в этой возрастной группе [18, 19]. В то же время ее проведение можно рассматривать как альтернативу при отказе от проведения кожных иммунологических тестов; при обследовании больших потоков мигрантов, прежде всего из эпидемиологически неблагополучных стран, с целью предупреждения распространения туберкулеза на территории страны [18].

ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ОБРАЩЕНИИ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ

Туберкулез органов дыхания не имеет специфических клинических признаков, они сходны с таковыми при других заболеваниях органов дыхания, что объясняет причину его несвоевременного выявления и ошибки диагностики в учреждениях общей лечебной сети [3, 18, 20].

Основной комментарий к этому положению заключается в определении проблем выявления, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза у детей и подростков, которые можно сформулировать как [3, 6, 7, 20–24]:

[4] WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347.

[5] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (вместе с "СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...")» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 № 62500). Режим доступа: https://www.consultant.ru.
Приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Режим доступа: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=156610.

[6] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (вместе с "СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...")» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 № 62500). Режим доступа: https://www.consultant.ru.

[7] Там же.

- отсутствие настороженности в отношении туберкулеза в ПМСП и среди населения;
- отсутствие строго специфических клинических признаков туберкулеза из-за многообразия клинических «масок» туберкулеза;
- один и тот же рентгенологический синдром может наблюдаться при различных по этиологии заболеваниях, врожденной патологии;
- проблема получения диагностического материала для микробиологического исследования.

Основные диагностические составляющие (совокупность полученной информации), позволяющие заподозрить туберкулез: наличие контакта с больным туберкулезом; изменение характера чувствительности к туберкулину; сомнительная или положительная реакция на пробу с АТР; сопутствующая патология с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), гормонов, цитостатиков; наличие клинических признаков, сходных с таковыми при туберкулезе: параспецифические реакции; синдром общих нарушений; легочные симптомы; наличие рентгенологических изменений, не позволяющих исключить туберкулез.

В педиатрической практике эти предикторы развития туберкулеза определяют ход диагностического поиска с включением обследования на туберкулез, т. к. в детско-подростковой группе населения не всегда можно получить МБТ в диагностическом материале на первом этапе диагностики заболевания. Родители пациентов с симптомами легочного заболевания обращаются, как правило, в первичное звено педиатрической службы, первоначальный диагноз «внебольничная пневмония» является наиболее частым. Диагноз ставится в соответствии с клиническими рекомендациями «Пневмония (внебольничная), 2022 г.» на основании: острое или чаще подострое начало заболевания, температура (преимущественно субфебрильная или интермиттирующая), кашель (преимущественно непродуктивный), неэффективное или малоэффективное самолечение симптоматическими средствами в течение нескольких дней (от 5 дней до 2 недель). Описание физикальных и перкуторных данных не влияет на диагностику, т. к. в начале заболевания пневмонией и туберкулезом картина может быть одинаковой. В соответствии с клиническими рекомендациями проводится обзорная рентгенограмма. КТ ОГК проводится только при осложненном течении заболевания [25].

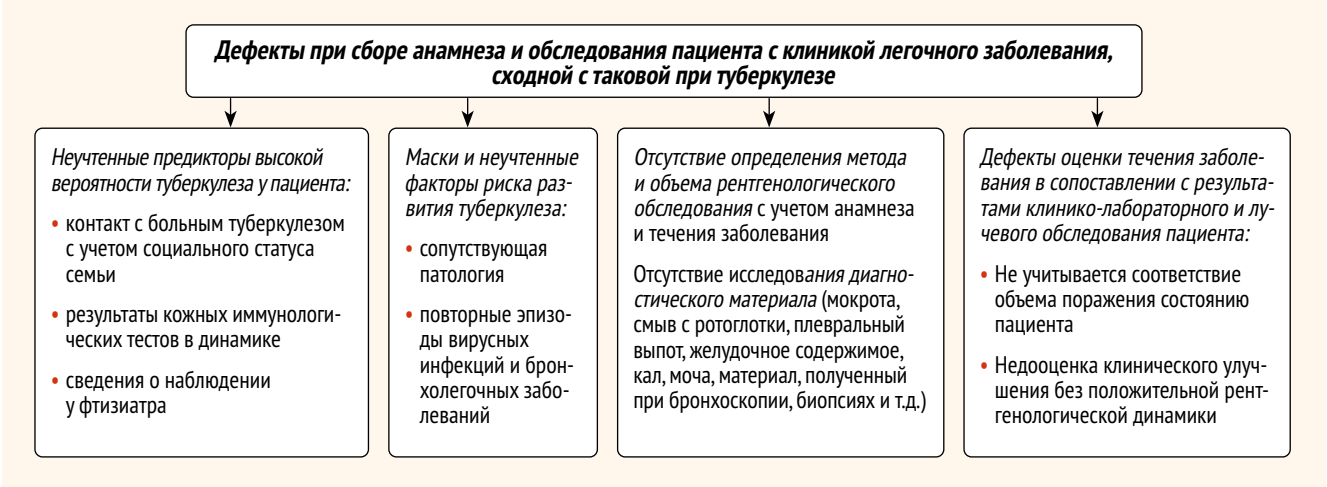
В клинических рекомендациях не акцентировано внимание на ситуациях, которые должны быть поводом для консультации фтизиатра. В связи с этим в педиатрической практике важное значение имеет сбор анамнеза, который во многом определяет упущенные возможности ранней диагностики туберкулеза при наличии клинических проявлений заболевания, сходных с таковыми при туберкулезе. Дефекты при сборе анамнеза обобщены нами и представлены на *рис*.

Контакт с больным туберкулезом – основной фактор риска развития туберкулеза [10, 25]. Информация о наличии источника инфекции в педиатрической практике имеет наибольшее влияние на ход диагностического поиска, определяет необходимость консультации фтизиатра с включением обследования на туберкулез и обследования в соответствии с клиническими рекомендациями, которыми руководствуется фтизиатрическая служба [6].

Имеет значение наличие установленного контакта и его эпидемиологическая характеристика, в том числе в сроки, удаленные от конкретного случая и вне семьи, т. к. туберкулез – это хроническое заболевание, его рецидивы могут протекать без выраженной клинической картины, что не исключает эпидемическую опасность источника. Важны знания о предикторах неидентифицированного контакта с больным туберкулезом (кашляющие лица в окружении пациента; наличие в семье случая смерти от легочного заболевания; наличие в семье лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями; общение с лицами, освобожденными из мест лишения свободы, страдающими алкоголизмом, наркоманией; наличие в семье и в окружении пациента временно проживающих

Рисунок. Упущенные возможности ранней диагностики туберкулеза при наличии клиники легочного заболевания, сходной с таковой при туберкулезе

Figure. Missed opportunities in early diagnosis of tuberculosis in the presence of clinical findings of pulmonary disease similar to those of tuberculosis



из регионов не благополучных по туберкулезу). Различные социальные проблемы являются ведущими в реализации контакта с источником инфекции, их наличие (миграция, проживание в съемных квартирах, аморальное поведение родителей / близких родственников, друзей) может быть маркером неидентифицированного контакта в окружении пациента, который не является родственником первой линии родства или относится к кругу друзей, знакомых семьи, соседей [3, 10, 26–28].

Результаты кожных иммунологических тестов в динамике могут быть тоже маркером как неидентифицированного контакта с больным туберкулезом, так и туберкулеза у пациента. Изменение чувствительности к иммунологическим кожным тестам в анамнезе, наблюдение у фтизиатра, прежде всего в период приближенный к настоящему заболеванию, – повод думать о наличии источника инфекции и высокой вероятности развития туберкулеза. Более высокую достоверность в подтверждении / отрицании туберкулезной этиологии заболевания дает одновременное проведение кожных иммунологических тестов (ПМ и проба с АТР) [3]. При обследовании окружения детей и подростков с изменениями чувствительности по кожным иммунологическим тестам может быть выявлен источник инфекции [26].

Требует настороженности обращение за медицинской помощью пациентов с клиникой легочного заболевания, получающих гормональную, иммуносупрессивную терапию, блокаторы ФНО-α, а также лиц с ВИЧ-инфекцией, страдающих соматической патологией, обозначенной в директивных документах [3, 9]. Эти пациенты требуют внеочередного обследования у фтизиатра для подтверждения / исключения заболевания, т. к. снижение иммунитета – причина для развития туберкулеза как в условиях контакта с больным, так и велика вероятность развития заболевания у инфицированных МБТ пациентов вследствие реактивации латентной микобактериальной инфекции.

Предиктором наличия туберкулезной инфекции может быть длительное волнообразное течение заболевания под маской вирусных инфекций, повторных бронхитов, пневмоний, развитие параспецифических реакций, составляющих «наиболее характерную паратуберкулезную тетраду» (серозиты с поражением синовиальных оболочек, плевриты, узловатая эритема, геморрагический васкулит) [6, 23]. Требуют внимания пациенты при развитии заболевания вне сезона вирусных и легочных заболеваний, не входящие по их частоте в группу риска, и пациенты из социально-проблемных условий жизни.

Оценка рентгенологических изменений заслуживает особого внимания, в том числе в сопоставлении с лабораторными и клиническими проявлениями болезни. Обращает на себя внимание то, что обзорная рентгенограмма, которая является ведущим методом диагностики внебольничной пневмонии, не позволяет получить полную информацию об изменениях в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Нет возможности оценить имеющиеся характерные для туберкулеза изменения, выявленные позже на компьютерной томографии органов грудной клетки. Так, при наличии инфильтративных изменений отмечается уменьшение пораженной части легкого, наличие перилимфатических очагов, тотальное поражение сегмента или доли легкого, наличие множественных очагов, не окруженных зоной инфильтрации. Кроме того, массивная инфильтрация часто не сопровождается воспалительными изменениями в общем анализе крови, за исключением случаев казеозной пневмонии у пациентов. Важно обращать внимание на отсутствие или минимальную клинико-рентгенологическую динамику после лечения антибиотиками широкого спектра действия у всех пациентов с первоначальным диагнозом «внебольничная пневмония», а также на повторное появление бронхолегочной симптоматики после положительной клинической динамики, при незначительной рентгенологической динамике или без рентгенологического контроля. Наличие осумкования и/или смещения средостения в сторону поражения в дебюте заболевания при отсутствии пневмонических изменений в легких при диагнозе «внебольничная пневмония» больше характерно для эмпиемы плевры туберкулезной этиологии. Наличие кальцинатов любой этиологии: во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ), легочной ткани, периферических лимфатических узлах, лимфатических узлах брюшной полости, печени, селезенке требует проведения обследования на туберкулез [4].

Исследование диагностического материала на МБТ при клинической картине легочного заболевания должно быть обязательным, так же как исследование на другие патогены. Это золотой стандарт, позволяющий определить этиологический фактор заболевания и, соответственно, целенаправленно проводить противоэпидемические мероприятия и лечение. На МБТ можно и важно исследовать любой диагностический материал, полученный от пациента: мокрота, смыв с ротоглотки, плевральный выпот, моча, кал, желудочное содержимое, материал, полученный при бронхоскопии, биопсиях и т. д.

По нашим наблюдениям, поводом для консультации фтизиатра и углубленного обследования на туберкулез, как правило, служит отсутствие положительной динамики изменений на обзорной рентгенограмме и сохраняющаяся клиническая картина легочного заболевания при проведении неспецифической антибактериальной терапии, а также случаи повторной клиники внебольничной пневмонии в течение нескольких месяцев после первой госпитализации, что приводит к поздней диагностике туберкулеза. В то же время оценка течения заболевания позволяет заподозрить туберкулез, прежде всего в ситуациях, когда объем поражения легочной ткани не соответствует состоянию пациента (удовлетворительное состояние пациента при большом объеме поражения легочной ткани). Настораживающим моментом в отношении туберкулеза может быть ситуация клинического улучшения при использовании в лечении антибиотиков широкого спектра действия без или с малой динамикой рентгенологических изменений. Следует обратить внимание на то, что положительный клинический эффект при проведении антибактериальной терапии может быть обусловлен

применением антибиотиков из группы фторхинолонов, аминогликозидов, макролидов, а также линезолида, которые используются в комплексной терапии туберкулеза. Однако короткие курсы применения этих препаратов, как при пневмонии, отсутствие комплексной терапии, как при туберкулезе, оказывают лишь временный клинический эффект без влияния на туберкулезное воспаление, прежде всего при оценке рентгенологической картины. В этой связи отсутствие рентгенологической динамики или дальнейшее нарастание изменений – повод для консультации фтизиатра.

В целом выявление и диагностика туберкулеза не представляют сложные случаи для постановки диагноза. Как правило, это упущенные возможности при сборе анамнеза, оценке известных предикторов туберкулеза, недооценка особенностей течения заболевания, в том числе при сопутствующей патологии, которая может служить «маской туберкулеза», неполный объем рентгенолабораторного обследования на туберкулез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Междисциплинарное взаимодействие между педиатрами и фтизиатрами – основа раннего выявления и диагностики туберкулеза в детско-подростковой группе населения. Выявление предикторов туберкулеза в начале диагностического пути, прежде всего при сборе анамнеза и выявлении или подозрении на наличие источника инфекции, а также сведения о наблюдении пациента в ПТД по результатам кожных иммунологических тестов, длительное, волнообразное течение легочного заболевания без эффекта от проводимой неспецифической терапии, параспецифические реакции – поводы для подозрения на туберкулез и обследования у фтизиатра для подтверждения / исключения заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями специалиста.

Поступила / Received 16.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 31.07.2023
Принята в печать / Accepted 14.08.2023

Список литературы / References

1. Мякишева ТВ, Рашкевич ЕЕ, Трун ЕВ, Гуденков МА. Информированность врачей-педиатров первичного звена здравоохранения по проблемам туберкулеза. *Смоленский медицинский альманах*. 2020;(4):63–67. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-vrachey-pediatrov-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya-po-problemam-tuberkuleza.
Myakisheva TV, Rashkevich EE, Trun EV, Gudenkov MA. Awareness of primary health care pediatricians on the problems of tuberculosis. *Smolenskiy Meditsinskiy Al'manakh*. 2020;(4):63–67. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-vrachey-pediatrov-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya-po-problemam-tuberkuleza.
2. Корецкая МН, Большакова ИА, Нестеренко АН. Содержание и организация работы общей лечебной сети по раннему и своевременному выявлению туберкулеза среди населения. *Международный журнал экспериментального образования*. 2012;(1):102–103. Режим доступа: https://expeducation.ru/ru/article/view?id=2589.
Koreczkaya MN, Bol`shakova IA, Nesterenko AN. Scope and management of activities of the general medical network for the early and timely diagnosis of tuberculosis among people. *International Journal of Experimental Education*. 2012;(1):102–103. (In Russ.) Available at: https://expeducation.ru/ru/article/view?id=2589.
3. Наркулова АЕ, Гиберт АС, Козлов НВ. Диссеминированные процессы в паренхиме легких у детей и подростков. *Университетская медицина Урала*. 2019;5(2):69–71. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38569588.
Narkulova AE, Gibert AS, Kozlov NV. Disseminated processes in the lung parenchyma of children and adolescents. *Universitetskaya Meditsina Urala*. (In Russ.) 2019;5(2):69–71. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38569588.
4. Эргешов АЭ, Овсянкина ЕС, Губкина МФ. (ред.) *Туберкулез органов дыхания у детей и подростков*. М.; 2019. 524 с.
5. Чебуркин АА, Мазанкова ЛА, Продеус АП. Междисциплинарные проблемы в практике педиатра и инфекциониста. *Детские инфекции*. 2016;15(4):14–22. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-4-14-22.
Cheburkin AA, Mazankova LA, Prodeus AP. Cross-cutting Issues in the Practice of Pediatricians and Infectionists. *Children Infections*. 2016;15(4):14–22. (In Russ.) https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-4-14-22.
6. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Довгалюк ИФ. и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. 2022. 83 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1194_kr22a15a19MZk.pdf.
7. Кобулашвили МГ, Севостьянова ТА. «Маски» туберкулеза. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2020;(1):53–60. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/ufdami.
Kobulashvili MG, Sevostianova TA. Masks of tuberculosis. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2020;(1):53–60. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/ufdami
8. Кудлай ДА, Старшинова АА, Довгалюк ИФ Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129.
Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian federation (meta-analysis data). *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129.
9. Кудлай ДА. Научная платформа, разработка и внедрение эффективной иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Медицинский академический журнал*. 2021;21(1):75–84. https://doi.org/10.17816/MAJ59248.
Kudlay DA. Scientific platform, development and implementation of effective immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Medical Academic Journal*. 2021;21(1):75–84. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/MAJ59248.
10. Бородулина Е, Санталова Г, Бородулин Б, Валова Н, Еременко Е. Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях. *Врач*. 2016;(8):2–5. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2755699C1_20210920.
Borodulina E, Santalova G, Borodulin B, Valova N, Eremenko E. Tuberculosis infection in children under present conditions. *Vrach*. 2016;(8):2–5. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2755699C1_20210920.
11. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ. Директивные и методические документы по применению кожных иммунологических тестов для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков: обзор и комментарий фтизиатра. *Медицинский совет*. 2022;16(12):186–192. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-186-192.
Ovsyankina ES, Panova LV. Directive and guidance documents on the use of skin immunological tests for screening tuberculosis infection in children and adolescents: phthisiologist's review and comments. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):186–192. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-186-192.
12. Овсянкина ЕС, Губкина МФ, Ершова НГ, Кобулашвили МГ. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении. *Туберкулез и болезни легких*. 2010;87(1):16–19. Режим доступа: https://elibrary.ru/nuyblz.
Ovsyankina YeS, Gubkina MF, Ershova NG, Kobulashvili MG. Experience with the new skin test Diaskintest® used to diagnose respiratory tuberculosis in children and adolescents in a tuberculosis unit. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2010;87(1):16–19. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/nuyblz.
13. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, 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. *European Respiratory Journal*. 201;40(S56):416. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P416.

14. Аксёнова ВА, Барышникова ЛА, Долженко ЕН, Кудлай ДА. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;8(76):27–29. Режим доступа: https://pharmstd.ru/news3files/aktualnie_voprosi_massovogo_obsledovanija_detskogo_naselenija_na_tuberkulez_v_sovremennih_uslovijah.pdf.
Aksionova VA, Baryshnikova LA, Dolzhenko EN, Kudlay DA. Tuberculosis screening in children today: important issues. *Doktor.Ru*. 2012;8(76):27–29. (In Russ.) Available at: https://pharmstd.ru/news3files/aktualnie_voprosi_massovogo_obsledovanija_detskogo_naselenija_na_tuberkulez_v_sovremennih_uslovijah.pdf.
15. Кудлай ДА, Докторова НП. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. Возможности применения в медицине. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):439–449. https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763.
Kudlay DA, Doktorova NP. ESAT-6 and CFP-10 antigens as a biotechnology molecule substrate. Applications in medicine. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):439–449. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763.
16. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ. *Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции*. М.; 2018. 39 с. Режим доступа: https://telemedai.ru/media/documents/skriningovoye_obsledovaniye_detey_i_podrostkov_s_tselyu_2018.pdf.
17. Аксёнова ВА, Клевно НИ, Барышникова ЛА. *Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: клинические рекомендации*. 5-е изд. М.; 2021. 40 с. Режим доступа: http://www.diaskintest.ru/upload/iblock/049/049b113797875d-fb090e9dbcefec76d9.pdf.
18. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ. К вопросу о выявлении туберкулеза органов дыхания у подростков при проведении плановой флюорографии: взгляд фтизиатра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):49–54. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-49-54.
Ovsyankina ES, Panova LV. On the issue of respiratory tuberculosis detection in adolescents during routine fluorography: a phtihisiatricians view. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):49–54. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-49-54.
19. Барышникова ЛА, Сиротко ИИ, Пономарев ВА, Каткова ЛН, Кабаева МН. Новые возможности организации раннего выявления туберкулеза у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;91(8):19. Режим доступа: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/120/121.
Bary`shnikova LA, Sirotko II, Ponomarev VA, Katkova LN, Kabaeva MN. New opportunities for the arrangement of early diagnosis of tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;91(8):19. (In Russ.) Available at: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/120/121.
20. Кириллова ТВ, Шумляева ТМ, Фролова ИП, Коломойцева ЮВ, Веселая ЕН. Применение СКТ для дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза и неспецифической патологии легких у подростков. *Университетская клиника*. 2016;12(3):22–24. Режим доступа: http://journal.dnmu.ru/index.php/UC/article/view/10.
Kirillova TV, Shumlyaeva TM, Frolova IP, Kolomoytseva YuV, Veselaya EN. The SKT application for differential diagnostics of infiltrative tuberculosis and untubercular pathology of lungs in teenagers. *Universitetskaya Klinika*. 2016;12(3):22–24. (In Russ.) Available at: http://journal.dnmu.ru/index.php/UC/article/view/10.
21. Шубина АТ, Бородулина ЕА, Герасимов АН, Яковлева ЕВ. Туберкулез легких в пульмонологической практике. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(3):78–84. https://doi.org/10.18699/SSMJ20210311.
Shubina AT, Borodulina EA, Gerasimov AN, Yakovleva EV. Pulmonary tuberculosis in clinical practice. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(3):78–84. (In Russ.) https://doi.org/10.18699/SSMJ20210311.
22. Губкина МФ, Стерликова СС, Хохлова ЮЮ, Петракова ИЮ, Юхименко НВ. Случай поздней диагностики туберкулеза множественных локализаций у ребенка. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(2):54–60. Режим доступа: https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/f5e/f5e8875a4eb82a2cc45e2dc983ae7eae.pdf.
Gubkina MF, Sterlikova SS, Khokhlova YuYu, Petrakova IYu, Yukhimenko NV. A case of late diagnosis of multiple site tuberculosis in a child. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;15(2):54–60. (In Russ.) Available at: https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/f5e/f5e8875a4eb82a2cc45e2dc983ae7eae.pdf.
23. Нечаева ОБ. Туберкулез у детей в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(11):12–20. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.
Nechaeva OB. 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.
24. Киселевич ОК, Богданова ЕВ, Юсубова АН. Диагностика туберкулеза у детей в условиях общей лечебной сети. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2012;(1):13–16. Режим доступа: https://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=260781.
Kiselevich OK, Bogdanova EV, Yusubova AN. Diagnosis of tuberculosis in children in the general medical network settings. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2012;(1):13–16. (In Russ.) Available at: http://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=260781.
25. Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Андреева ИВ, Бакрадзе МД, Вишнева ЕА. и др. *Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: https://www.antibiotic.ru/files/334/kr-mz-vp-deti2022_714.pdf.
26. Тюлькова ТЕ, Чугаев ЮП, Мезенцев АВ. Особенности способов выявления, течения и исходов туберкулеза у детей в зависимости от факта установленного контакта с больным туберкулезом. *ТубИнформ*. 2017;1(2):24–28. Режим доступа: https://tubjournal.ru/index.php/TI/article/view/8.
Tyul`kova TE, Chugaev YuP, Mezencev AV. Features of methods for detecting, course and outcomes of tuberculosis in children, depending on whether they had an established contact with a patient with tuberculosis. *TubInform*. 2017;1(2):24–28. (In Russ.) Available at: https://tubjournal.ru/index.php/TI/article/view/8.
27. Овсянкина ЕС, Юхименко НВ, Петракова ИЮ, Хохлова ЮЮ, Бородина НН. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(10):20–23. https://doi.org/10.37963/SMA/2020/4/63.
Ovsyankina ES, Yukhimenko NV, Petrakova IYu, Khokhlova YuYu, Borodina NN. Risk factors for tuberculosis in children in the presence of absence of contact with a tuberculosis patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(10):20–23. (In Russ.) https://doi.org/10.37963/SMA/2020/4/63.
28. Никифоренко НА, Лозовская МЭ, Новик ГА, Деревянко АВ, Кочмарев НВ. Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(7):18–25. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25.
Nikiforenko NA, Lozovskaya ME, Novik GA, Derevyanko AV, Kochmarev NV. The Role of Risk Factors in the Development of Tuberculosis in Children Exposed to Rifampicin Resistant Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(7):18–25. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25.

Информация об авторах:

Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; averbakh2013@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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of Children and Adolescents Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; detstvocniit@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; averbakh2013@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; zakharova-rmapo@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-325

Обзорная статья / Review article

Симптоматическая терапия кашля у детей

Н.А. Геппе, https://orcid.org/0000-0003-0547-3686, geppe@mma.ru
А.Р. Денисова✉**,** https://orcid.org/0000-0003-0917-6048, anita_d@mail.ru
В.Д. Денисова, https://orcid.org/0000-0002-4033-6380, Veronikad_91@list.ru
Н.Г. Колосова, https://orcid.org/0000-0001-5071-9302, kolosovan@mail.ru
И.В. Гребенева, https://orcid.org/0000-0001-5523-5323
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

Резюме
Кашель является одним из самых распространенных симптомов в педиатрической практике. При дифференциальной диагностике причин возникновения кашля учитывают его характер, продолжительность, интенсивность, частоту, время и причину возникновения. Возникновение нарушения эвакуации мокроты и изменение ее реологических свойств является показанием для назначения мукоактивных лекарственных препаратов. Несмотря на то что препараты, входящие в эту группу, обладают различными механизмами действия, все они восстанавливают мукоцилиарный клиренс и приводят к эффективной эвакуации секрета из респираторного тракта. Наряду с классическими мукоактивными лекарственными средствами (муколитики, мукорегуляторы и мукокинетики) могут использоваться препараты растительного происхождения. Листья плюща являются примером хорошо известного и тщательно исследованного источника фитофармацевтического препарата, они внесены в монографию ESCOP и в положительный список немецкой комиссии Е. Эффективность и безопасность препаратов листьев плюща были продемонстрированы в различных контролируемых клинических исследованиях. Представлен обзор публикаций с результатами клинических исследований и не интервенционных исследований с участием в общей сложности 65 383 пациентов, страдающих как острыми, так и хроническими респираторными заболеваниями, в которых была продемонстрирована эффективность препаратов на основе экстракта листьев плюща – достижение более высокой степени бронходилатации и продукции сурфактанта, что приводило к бронхоспазмолитическому, секретолитическому, отхаркивающему и, в свою очередь, противокашлевому действию. В настоящее время активно используют фитотерапию при новой коронавирусной инфекции. Одним из фармпрепаратов экстракта листьев плюща является Геделикс, разрешенный к применению у детей с 2-летнего возраста.

Ключевые слова: фитопрепараты, кашель, COVID-19, муколитики, мукорегуляторы, мукокинетики, Геделикс

Для цитирования: Геппе НА, Денисова АР, Денисова ВД, Колосова НГ, Гребенева ИВ. Симптоматическая терапия кашля у детей. *Медицинский совет*. 2023;16(17):62–67. https://doi.org/10.21518/ms2023-325.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Symptomatic treatment of cough in children

Natalia A. Geppe, https://orcid.org/0000-0003-0547-3686, geppe@mma.ru
Anita R. Denisova✉**,** https://orcid.org/0000-0003-0917-6048, anita_d@mail.ru
Veronica D. Denisova, https://orcid.org/0000-0002-4033-6380, Veronikad_91@list.ru
Natalia G. Kolosova, https://orcid.org/0000-0001-5071-9302, kolosovan@mail.ru
Irina V. Grebeneva, https://orcid.org/0000-0001-5523-5323
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract
Cough is one of the most common symptoms in paediatric practice. Cough nature, duration, intensity, frequency, time and cause of occurrence should be considered in the differential diagnosis of its causes. Sputum evacuation disorders and changes in its rheological properties are indications for the prescription of mucoactive drugs. Despite the fact that the drugs included in this group have different mechanisms of action, all of them restore mucociliary clearance and lead to effective evacuation of secretions from the respiratory tract. Herbal medicinal products can be used along with classic mucoactive drugs (mucolytics, mucopegulators and mucokinetics). Ivy leaves are an example of a well-known and meticulously researched source of phytopharmaceutical products, they are included in the ESCOP monograph and entered into the positive list of the German Commission E. The efficacy and safety of ivy leaf products have been demonstrated in various controlled clinical studies. The authors presented a review of published clinical studies and non-interventional studies involving a total of 65,383 patients suffering from both acute and chronic respiratory diseases. The studies demonstrated the efficacy of ivy leaf extract preparations as achievement of a higher level of bronchodilation and surfactant production, which led to bronchospasmolytic, secretolytic, expectorant and, in turn, antitussive action. Herbal medicinal products are now actively used in the treatment of new coronavirus infection. Hedelix is one of the ivy leaf extract pharmaceutical preparations approved for use in children over the age of two years.

© Геппе НА, Денисова АР, Денисова ВД, Колосова НГ, Гребенева ИВ, 2023

Keywords: Herbal medicinal products, cough, COVID-19, mucolytics, mucoperulators, mucokinetics, Hedelix

For citation: Geppe NA, Denisova AR, Denisova VD, Kolosova NG, Grebeneva IV. Symptomatic treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):62–67. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-325.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – один из самых распространенных симптомов и может быть проявлением различных заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и других систем. Он является рефлекторным актом, который обусловлен стимуляцией кашлевых рецепторов вследствие патологических воздействий и направлен на очищение трахеи и бронхов и предотвращение аспирации инородных тел [1]. При дифференциальной диагностике причин возникновения кашля учитывают его характер, продолжительность, интенсивность, частоту, время и причину возникновения, а также результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

Основными причинами острого кашля являются инфекционные заболевания верхних и нижних отделов дыхательной системы: ОРВИ (50%), грипп (93%), ангины, синуситы, бронхиты, пневмонии и др. Наибольшее распространение ОРВИ имеет среди детей [2, 3]. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей и острый бронхит [4, 5] характеризуются такими симптомами, как общее недомогание, повышение температуры тела, боль в горле, ринит, заложенность носа, головная боль, мышечные боли и кашель. Системные симптомы обычно исчезают через 2–3 дня, но кашель может сохраняться в течение нескольких недель [6]. Одна из важных характеристик кашля – его продуктивность, которая зависит от характера заболевания и фазы воспалительного процесса: так, в начале заболевания он непродуктивный или влажный, но малопродуктивный. Это обусловлено тем, что на первом этапе вредные раздражители стимулируют рецепторы, распределенные по всей гортани, глотке, пищеводу, трахее и легочной паренхиме, далее стимулируются афферентные полимодальные блуждающие нервы (С-волокна и А-δ-волокна). После передачи афферентных сигналов кора головного мозга вырабатывает специфическую реакцию, приводящую сначала к позыву кашля, а затем к кашлевому рефлексу [7–9].

При возникновении у пациентов приступообразного кашля нарушается процесс эвакуации слизи из бронхов, в связи с чем часто происходит нарушение бронхиальной проходимости. У детей младшей группы отсутствие продуктивного кашля связано как со слабой выраженностью кашлевого рефлекса, анатомо-физиологическими особенностями, поверхностным дыханием, так и большей вязкостью мокроты. На 2–4-й день заболевания кашель становится более влажным и изменяются состав и свойства трахеобронхиального секрета за счет изменения числа бокаловидных клеток, трансформации клеток Клара и выработки более вязкого секрета. Также увеличивается толщина золя и уменьшается фаза геля, что приводит к значительному затруднению движения ресничек и застою вязкого секрета в дыхательных путях. Это создает предпосылки для большей фиксации микроорганизмов и формированию биопленок [10].

В норме очищение дыхательных путей обеспечивается за счет мукоцилиарной системы, эффективность которой зависит как от работы ресничек, так и от состава, реологических свойств и количества покрывающей респираторный тракт слизи. Респираторный тракт выстлан мерцательным (реснитчатым) эпителием, на поверхности каждой реснитчатой клетки находится около 250 ресничек, которые движутся координированно, в одном направлении и с одинаковой скоростью. В составе слизистой оболочки дыхательных путей находятся реснитчатые клетки (которые составляют до 80% от общего количества клеток), бокаловидные клетки, которые секретируют слизь, и базальные (недифференцированные) клетки. В норме клетки слизистой оболочки обновляются каждые 4–8 нед. [1]. Цилиарный эпителий, перицилиарный слой секрета и собственно слизь составляют функционально связанный комплекс – мукоцилиарную систему (МЦС), которая является важнейшим механизмом естественной защиты респираторного тракта [11].

Возникновение нарушения эвакуации мокроты и изменение ее реологических свойств являются показанием для назначения мукоактивных лекарственных препаратов[1] [10, 12–15]. Несмотря на то что препараты, входящие в эту группу, обладают различными механизмами действия, все они восстанавливают мукоцилиарный клиренс и приводят к эффективной эвакуации секрета из респираторного тракта.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ КАШЛЯ

При лечении кашля, наряду с классическими мукоактивными лекарственными средствами (муколитиками, мукорегуляторами и мукокинетиками), могут использоваться препараты растительного происхождения, обладающие комбинированным действием.

С давних времен люди использовали имеющиеся под рукой природные ресурсы для борьбы со всем, что ставило под угрозу их благополучие. Самое раннее упоминание о растительных препаратах было найдено в Китае в трудах императора Чо Чин Кена примерно за 3000 л. до н.э. В папирусах из Египта также есть упоминания примерно о 1700 лекарственных растениях, а также данные таких народов, как ассирийцы, греки и другие[2]. Важной вехой в становлении фитотерапии как науки стало создание в 1976 г. в Германии Комиссии Е, которая стремилась собрать как можно больше информации о растениях,

[1] Стратегия ВОЗ в области народной медицины. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789244506097_rus.pdf.
[2] História e origem da fitoterapia. Available at: http://www.dicasdemassagem.com/historia-e-origem-da-fitoterapia.

считавшихся лекарственными, и развивала исследования каждого из них[3] [16].

С началом развития доказательной медицины применение фитотерапии стали подвергать сомнению, обвиняя ее в малоэффективности. Однако результаты исследования, проведенного в 2010 г., показали, что фитотерапию продолжают использовать около 70% немцев [17]. По оценкам, в развивающихся странах 75% населения использует натуральные продукты, тогда как в развитых странах эта цифра составляет около 50% и в основном связана с заболеваниями, связанными с образом жизни.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА ПЛЮЩА

Безрецептурными средствами от кашля, не содержащими антибиотики, разрешенными Европейским агентством по лекарственным средствам, являются препараты экстракта листьев плюща (*Hedera helix*) [4, 18–20]. На протяжении десятилетий они использовались для лечения кашля, особенно когда он связан с гиперсекрецией вязкой слизи, а также в качестве вспомогательного средства при воспалительных заболеваниях бронхов [21–24].

Листья плюща являются примером хорошо известного и тщательно исследованного источника фитофармацевтического препарата, который подчеркивается тем редким фактом, что механизм действия был выяснен для отдельных его активных ингредиентов. Благодаря хорошо зарекомендовавшей себя эффективности и переносимости листья плюща внесены в монографию ESCOP и в положительный список немецкой Комиссии Е. Кроме того, Комитет по лекарственным растительным препаратам (HMPC) подтвердил соответствие некоторых экстрактов листьев плюща требованиям по применению с признанной эффективностью[4] [21].

До сегодняшнего дня эффективность и безопасность экстракта листьев плюща были продемонстрированы в различных контролируемых клинических и неинтервенционных исследованиях. Так, в 18 публикациях, посвященных клиническим и неинтервенционным исследованиям с участием в общей сложности 65 383 пациентов, страдающих как острыми, так и хроническими респираторными заболеваниями, было продемонстрировано, что α-гедерин, возникающий из основного сапонинового гедеракозида С, предотвращает β_2-адренергические рецепторы от интернализации и позволяет активировать большее количество рецепторов эндогенным лигандом адреналина [21, 25]. Как следствие, достигается более высокая степень бронходилатации и продукции сурфактанта, что приводит к бронхоспазмолитическому, секретолитическому, отхаркивающему и, в свою очередь, противокашлевому действию препаратов экстракта листьев плюща. HMPC подтвердил соответствие некоторых экстрактов листьев плюща требованиям безопасности и эффективности[5]. Безопасность этих продуктов дополнительно подчеркивается еще и тем, что некоторые исследования включали применение более высоких доз или лечение особых групп населения, таких как дети в возрасте до 1 года. Кроме того, на основании проведенных исследований можно ясно показать неуступающую эффективность экстракта листьев плюща при лечении заболеваний дыхательных путей по сравнению с синтетическими фармацевтическими препаратами, такими как амброксол [26, 27] и ацетилцистеин [28]. Пациенты, получающие экстракт листьев плюща, получают дополнительный бронхоспазмолитический эффект, что позволяет использовать его в адъювантной терапии обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как бронхиальная астма [29, 30].

По данным другого систематического обзора по эффективности экстракта плюща в терапии кашля при респираторных заболеваниях, во всех включенных в него исследованиях пришли к выводу, что экстракт листьев плюща является эффективным и безопасным вариантом лечения кашля. Содержащиеся в нем сапонины обладают отхаркивающими свойствами [4]. Исследования монопрепаратов плюща *in vitro* свидетельствуют о потенциальной спазмолитической и бронхолитической активности, противовоспалительном действии и противокашлевых свойствах[6] [4]. В 3 клинических исследованиях, входящих в этот системный обзор, так же сообщалось о более быстром уменьшении тяжести и/или частоты кашля при лечении плющом по сравнению с плацебо или стандартным лечением.

В еще одно проспективное постмаркетинговое исследование было включено 193 пациента с клиническими признаками острого заболевания дыхательных путей в возрасте от 2 до 14 лет. В ходе исследования было проведено 7-дневное лечение сиропом экстракта листьев плюща. В результате данная терапия оказалась эффективной у 93,7% детей, у которых наблюдалось улучшение клинической симптоматики. Доля детей с продуктивным кашлем составила 43,6% при первом посещении и 84,9% при втором посещении. Исследование показало, что лечение экстрактом листьев плюща безопасно у детей с острыми воспалительными заболеваниями дыхательных путей. Во время лечения изменялись качество мокроты и частота кашля, и большинство врачей и пациентов оценивали, что лечение было более эффективным, чем в предыдущих эпизодах заболевания, когда они не получали этот препарат [31].

В исследовании гранул от кашля (EMA; Европейское медицинское агентство), в которое были включены 150 пациентов, из которых 75 получали гранулы от кашля (EMA) и 75 получали плацебо (возрастная группа от 3 до 15 лет и старше), было показано, что гранулы от кашля (EMA) эффективны, безопасны и хорошо переносились при лечении кашля при простуде и гриппе пациентами данной возрастной группы [32].

В 2020 г. острое респираторное заболевание COVID-19 приняло характер пандемии [33]. Для новой

[3] Commission E. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Commission_E.
[4] The Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on Hedera helix L., folium. 2011. EMA/HMPC/289432/2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal _HMPC_assessment_report/2012/01/WC500120648.pdf.
[5] I bid.
[6] European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2018) Assessment report on Hedera helix L., folium. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf.

коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 характерны одышка, кашель, заложенность носа, возможны признаки интоксикации – температура, слабость, боль в мышцах и другие симптомы [34, 35]. Наиболее распространенными являются одышка и кашель, которые наблюдаются, по данным разных источников, у 30–70% пациентов с COVID-19 [36]. Растительные лекарственные средства при COVID-19 имеют потенциал для облегчения симптомов в случае легкого и среднетяжелого течения заболевания и в настоящее время есть данные об эффективности различных фитопрепаратов в комплексной терапии кашля при данной нозологии. Например, согласно результатам проведенных исследований [36], растительные лекарственные средства (в некоторых из них изучался экстракт плюща) продемонстрировали ряд потенциальных механизмов поддержки иммунной защиты человека против инфекции SARS-CoV-2. Результаты скрининга *in vitro* предоставляют первые доказательства иммуноактивирующего потенциала некоторых протестированных растительных лекарственных экстрактов в контексте терапии SARS-CoV-2. В выводах сказано, что хоть в настоящее время и недостаточно результатов с очень высоким уровнем доказательности, чтобы рекомендовать использование фитопрепаратов в протоколах лечения или профилактике COVID-19, но имеющиеся данные оправдывают дальнейшие исследования [37].

Одним из фармпрепаратов экстракта листьев плюща является Геделикс®. Это безрецептурный препарат, который доступен в 2 формах: капли для приема внутрь (50 мл) и сироп (100 мл). Геделикс разрешен детям с 2 лет (капли для приема внутрь) и с рождения (сироп от кашля) [38]. В упаковке препарата 100 мл находится мерная ложечка, в упаковке 200 мл – мерный шприц, 1 мерная ложечка или 1 мерный шприц соответствуют 5 мл. Наличие мерного шприца в упаковке облегчает дозирование и минимизирует риск передозировки, что особенно важно в педиатрической практике. Кроме того, т. к. в составе препарата Геделикс® отсутствуют спирт и сахар, он может применяться у детей раннего возраста и у пациентов с сахарным диабетом. Длительность применения препарата зависит от тяжести заболевания, но должна составлять не менее 7 дней [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе препарата терапии кашля необходимо руководствоваться не только его эффективностью, механизмом действия, но и безопасностью. Подбор различных фитотерапевтических препаратов для каждого пациента нужно осуществлять, исходя из особенностей течения заболевания, наличия конкретных симптомов и сопутствующих заболеваний. Геделикс®, в состав которого входит экстракт листьев плюща, является отличным примером хорошо известного и тщательно исследованного фитофармацевтического препарата. Немаловажным является и то, что механизм действия, эффективность и безопасность препарата Геделикс® были тщательно исследованы и для отдельных его активных ингредиентов он может быть использован для терапии кашля у детей разных возрастов.

Поступила / Received 06.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.09. 2023
Принята в печать / Accepted 24.09.2023

Список литературы / References

1. Орлова НВ. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет.* 2020;(17):124–131. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.
Orlova NV. Chronic cough: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(17):124–131. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.
2. Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, Page CP. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev.* 2014;66(2):468–512. https://doi.org/10.1124/pr.111.005116.
3. Grace M, Birrell MA, Dubuis E, Maher SA, Belvisi MG. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E2 and bradykinin. *Thorax.* 2012;67(10):891–900. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201443.
4. Sierocinski E, Felix Holzinger F, Chenot J-F. Ivy leaf (Hedera helix) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clinical Pharmacol.* 2021;77(8):1113–1122. https://doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4.
5. Holzinger F, Beck S, Dini L, Stoter C, Heintze C. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(20):356–363. https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0356.
6. Ebell MH, Lundgren J, Youngpairoj S. How long does a cough last? Comparing patients' expectations with data from a systematic review of the literature. *Ann Fam Med.* 2013;11(1):5–13. https://doi.org/10.1370/afm.1430.
7. Olszanecka-Glinianowicz M, Doniec Z, Schönknecht K, Almgren-Rachtan A. The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children. *Wiad Lek.* 2020;73(4):668–673. https://doi.org/10.36740/WLek202004108.
8. Marseglia GL, Manti S, Chiappini E, Brambilla I, Caffarelli C, Calvani M et al. Acute cough in children and adolescents: a systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(2):155–169. https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.45.
9. Колосова НГ, Денисова ВД, Денисова АР, Гребенева ИВ, Седова АЮ. Роль растительных препаратов в лечении кашля у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):58–63. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-58-63.
Kolosova NG, Denisova VD, Denisova AR, Grebeneva IV, Sedova AYu. The role of herbal medicines in treating cough in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):58–63. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-58-63.
10. Геппе НА, Горелов АВ, Козлова ЛВ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Абдрахманова СТ и др. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство.* М.: МедКом-Про; 2020. 232 с. Режим доступа: https://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-1-15-1.pdf.
11. Геппе НА, Озерская ИВ, Малявина УС. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов. *РМЖ.* 2012;(24):1222. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ciliarnyy_epiteliy_pri_respiratornyh_virusnyh_infekciyah_u_detey_Vliyanie_lekarstvennyh_preparatov/.
Geppe NA, Ozerskaya IV, Malyavina US. Ciliary epithelium in respiratory viral infections in children. Effect of drugs. *RMJ.* 2012;(24):1222. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ciliarnyy_epiteliy_pri_respiratornyh_virusnyh_infekciyah_u_detey_Vliyanie_lekarstvennyh_preparatov/.
12. Карнеева ОВ, Рязанцев СВ, Радциг ЕЮ, Ким ИА. *Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.* М., СПб.: Полифорум Групп; 2017. 40 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=35406694.
13. Казюкова ТВ, Панкратов ИВ, Самсыгина ГА, Алеев АС, Дудина ТА. *Возможности семейной профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского.* 2010;89(6):117–122. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/308/2010_6_2803.pdf.
Kazyukova TV, Pankratov IV, Samsygina GA, Aleev AS, Dudina TA. Current opportunities for family prevention of influenza and acute respiratory viral infections. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2010;89(6):117–122. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/308/2010_6_2803.pdf.

14. Попович СВ. Вибуркол: биорегуляционный подход при заболеваниях в детском возрасте. *Здоровье ребенка*. 2015;(2):116–120. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/viburkol-bioregulyatsionnyy-podhod-pri-zabolevaniyah-v-detskom-vozraste.
Popovich SV. Viburcol – bioregulatory approach in childhood diseases. *Child's Health*. 2015;(2):116–120. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/viburkol-bioregulyatsionnyy-podhod-pri-zabolevaniyah-v-detskom-vozraste.
15. Müller-Krampe B, Gottwald R, Weiser M. Symptomatic Treatment of Acute Feverish Infections with a Modern Homeopathic Medication. *International Journal for Biomedical Research and Therapy*. 2002;31(2):79–85. Available at: https://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/52%20-%20Symptomatic%20Treatment%20of%20Acute%20Feverish%20Infections%20with.pdf.
16. Lopes CMC, Lazzarini JR, Soares Júnior JM, Baracat EC. Phytotherapy: yesterday, today, and forever? *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(9):765–768. https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.09.765
17. El Dib RP. Como praticar a Medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras*. 2007;6(1):1–4. https://doi.org/10.1590/S1677-54492007000100001.
18. Du Y, Wolf IK, Zhuang W, Bodemann S, Knoss W, Knopf H. Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(218):218. https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-218.
19. Italia S, Batscheider A, Heinrich J, Wenig C, Bauer CP, Koletzko S et al. Utilization and costs of conventional and alternative pharmaceuticals in children: results from the German GINIplus and LISAplus birth cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(10):1102–1111. https://doi.org/10.1002/pds.3323.
20. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. Arzneiverordnungs-Report 2019. *Springer Verlag GmbH Deutschland*. 2019. 1136 p. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-662-59046-1.
21. Lang C, Rottger-Luer P, Staiger C. A valuable option for the treatment of respiratory diseases: review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575(R). *Planta Med*. 2015;81(12–13):968–974. https://doi.org/10.1055/s-0035-1545879.
22. Stauss-Grabo M, Atiye S. Efeu – eine traditionelle Heilpflanze in der modernen Phytotherapie. *Z Phytother*. 2009;30:289–291. https://doi.org/10.1055/s-0030-1247119.
23. Kraft K, Enzel U. Einsatz von Phytopharmaka bei Kindern. Indikationen, Möglichkeiten, Grenzen. *Pädiat Prax*. 2013;80:695–704.
24. Hofmann D, Hecker M, Völp A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2003;10(2–3):213–220. https://doi.org/10.1078/094471103321659979.
25. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A, Jakobs D, Runkel F, Häberlein H. α-Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behaviour, dynamics, and regulation of β2-adrenergic receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477–3482. https://doi.org/10.1021/bi802036b.
26. Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, Kastner HG. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. *Z Allg Med*. 1993;69:61–66.
27. Maidannik V, Duka E, Kachalova O, Efanova A, Svoykina S, Sosnovskaja T. Efficacy of Prospan application in children's disease of respiratory tract. *Pediatr Tocol Gyn*. 2003;(4):1–7. Available at: https://www.researchgate.net/publication/237551630_Efficacy_of_Prospan_application_in_children's_diseases_of_respiratory_tract.
28. Bolbot Y, Prokhorov E, Mokia S, Yurtseva A. Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5–7.5: 1) ivy leaves extract and acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. *Drugs of Ukraine*. 2004;(11):1–4.
29. Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Therapy of bronchial asthma with dried ivy leaf extract. *Münch Med Wschr*. 1998;140:26–30.
30. Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine*. 2014;21(10):1216–1220. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.05.006.
31. Beden AB, Perko J, Tercelj R, Kreft S. Treatment of acute respiratory infections in Slovenian children with ivy leaf extract syrup. *Zdr Vestn*. 2011;80(4):276–284. Available at: https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/124.
32. Khan MF, Akram M, Akhter N, Mukhtiar M, Zahid R, Khan FS et al. The evaluation of efficacy and safety of Cough (EMA) granules used for upper respiratory disorders. *Pak J Pharm Sci*. 2018;31(6):2617–2622. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30587469/.
33. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–708. https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757.
34. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
35. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. *medRxiv*. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500.
36. Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie*. 2016;71(9):504–509. https://doi.org/10.1691/ph.2016.6712.
37. Tran HTT, Peterburs P, Seibel J, Abramov-Sommariva D, Lamy E. *In vitro* Screening of Herbal Medicinal Products for Their Supportive Curing Potential in the Context of SARS-CoV-2. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:8030195. https://doi.org/10.1155/2022/8038195.
38. Barnes LAJ, Leach M, Anheyer D, Brown D, Carè J, Lauche R et al. The effects of *Hedera helix* on viral respiratory infections in humans: A rapid review. *Adv Integr Med*. 2020;7(4):222–226. https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.012.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.А. Геппе, А.Р. Денисова, В.Д. Денисова, Н.Г. Колосова, И.В. Гребенева**
Написание текста – **Н.А. Геппе, А.Р. Денисова, В.Д. Денисова, Н.Г. Колосова, И.В. Гребенева**
Сбор и обработка материала – **А.Р. Денисова, В.Д. Денисова, Н.Г. Колосова**
Обзор литературы – **А.Р. Денисова, В.Д. Денисова**
Перевод на английский язык – **А.Р. Денисова, В.Д. Денисова**
Анализ материала – **Н.А. Геппе, А.Р. Денисова, В.Д. Денисова, Н.Г. Колосова, И.В. Гребенева**
Редактирование – **Н.А. Геппе, А.Р. Денисова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.А. Геппе, А.Р. Денисова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia A. Geppe, Anita R. Denisova, Veronica D. Denisova, Natalia G. Kolosova, Irina V. Grebeneva**
Text development – **Natalia A. Geppe, Anita R. Denisova, Veronica D. Denisova, Natalia G. Kolosova, Irina V. Grebeneva**
Collection and processing of material – **Anita R. Denisova, Veronica D. Denisova, Natalia G. Kolosova**
Literature review – **Anita R. Denisova, Veronica D. Denisova**
Translation into English – **Anita R. Denisova, Veronica D. Denisova**
Material analysis – **Natalia A. Geppe, Anita R. Denisova, Veronica D. Denisova, Natalia G. Kolosova, Irina V. Grebeneva**
Editing – **Natalia A. Geppe, Anita R. Denisova**
Approval of the final version of the article – **Natalia A. Geppe, Anita R. Denisova**

Информация об авторах:

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; geppe@mma.ru
Денисова Анита Робертовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; anita_d@mail.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач отделения пульмонологии Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; Veronikad_91@list.ru
Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; kolosovan@mail.ru
Гребенева Ирина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением пульмонологии Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

Information about the authors:

Natalia A. Geppe, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Children's Diseases, University Children's Clinical Hospital, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; geppe@mma.ru
Anita R. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Children's Diseases, University Children's Clinical Hospital, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; anita_d@mail.ru
Veronica D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Pulmonology, University Children's Clinical Hospital, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Veronikad_91@list.ru
Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; kolosovan@mail.ru
Irina V. Grebeneva, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Pulmonology, University Children's Clinical Hospital, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-315

Оригинальная статья / Original article

Опыт применения индуктора интерферона в профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей

О.В. Борисова✉, o.v.borisova@samsmu.ru, **Н.М. Бочкарева, Н.С. Полежаева, О.Н. Яшкина, Н.Г. Царёва, Д.М. Гадельшина**

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

Резюме

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными инфекционными заболеваниями в мире, при этом заболеваемость детей в 3–4 раза превышает заболеваемость взрослых. С учетом изменчивого вирусного пейзажа возбудителей, сохранения на высоком уровне сезонной заболеваемости, отказа ряда родителей от вакцинации против гриппа возрастает интерес ученых и практических врачей к использованию индукторов эндогенного интерферона. Исследованиями отечественных авторов доказано, что препарат Кагоцел® является высокоэффективным в профилактике и терапии гриппа и других ОРВИ.

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата Кагоцел® для профилактики гриппа и ОРВИ у детей 3–18 лет на амбулаторном приеме в период эпидемического подъема респираторных вирусных инфекций 2022–2023 гг.

Материалы и методы. Проведен проспективный сравнительный анализ случаев профилактики препаратом Кагоцел® гриппа и ОРВИ у детей: 1-я группа – основная (n = 32). Кагоцел® назначался по схеме в течение 1 мес. Группу сравнения составили пациенты, вакцинированные от гриппа, не получавшие препараты для профилактики ОРВИ: 2-я группа – сравнения (n = 28).

Результаты и обсуждение. Индекс профилактической эффективности препарата Кагоцел® составил 3,0, коэффициент эффективности был достаточно высоким – 66,7%. Ликвидация основных клинических симптомов заболевания отмечена в среднем ко 2–3-му дню болезни: снижение интоксикации и лихорадки ($p < 0,05$), достоверное уменьшение продолжительности ринореи ($p < 0,05$) и катаральных проявлений. Профилактический прием препарата позволил снизить частоту случаев гриппа и ОРВИ в 3 раза, сократить число осложнений от этих заболеваний в 4 раза. Доказана экономическая целесообразность профилактики препаратом Кагоцел®: прямые расходы на лечение одного пациента снизились в 3,6 раза. Индуктор интерферона обладал хорошей переносимостью, побочных нежелательных эффектов препарата не выявлено.

Заключение. Индуктор эндогенного интерферона – препарат Кагоцел® может быть использован с профилактической целью в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ.

Ключевые слова: дети, грипп, ОРВИ, профилактика, Кагоцел®

Для цитирования: Борисова ОВ, Бочкарева НМ, Полежаева НС, Яшкина ОН, Царёва НГ, Гадельшина ДМ. Опыт применения индуктора интерферона в профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(17):69–76. https://doi.org/10.21518/ms2023-315.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using an interferon inducer in the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children

Olga V. Borisova✉, o.v.borisova@samsmu.ru, **Natalia M. Bochkareva, Natalia S. Polezhaeva, Olga N. Yashkina, Natalia G. Tsareva, Danya M. Gadelshina**

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

Abstract

Introduction. Taking into account the changeable viral landscape of pathogens, the persistence of seasonal morbidity at a high level, and the refusal of a number of parents to be vaccinated against influenza, the interest of scientists and practitioners in the use of endogenous interferon inducers is increasing. Studies by domestic authors have proven that Kagocel® is highly effective in the prevention and treatment of influenza and other ARIs.

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of Kagocel® for the prevention of influenza and ARIs in children aged 3–18 years old on an outpatient basis during the epidemic rise of respiratory viral infections in 2022–2023.

Materials and methods. A prospective comparative analysis of cases of prevention of influenza and ARIs by Kagocel® in children was carried out: group 1 – main (n = 32). Kagocel® was prescribed according to the scheme for a month. The comparison group consisted of patients vaccinated against influenza, who did not receive drugs for the prevention of acute respiratory viral infections: group 2 – comparison (n = 28).

Results and discussion. The index of preventive efficacy of Kagocel® was 3.0, the efficiency ratio was quite high – 66.7%. The elimination of the main clinical symptoms of the disease was noted on average by the 2nd–3rd day of illness. Prophylactic

© Борисова ОВ, Бочкарева НМ, Полежаева НС, Яшкина ОН, Царёва НГ, Гадельшина ДМ, 2023

administration of the drug allowed to reduce the incidence of influenza and ARIs by 3 times; reduce the number of complications from these diseases by 4 times. The economic feasibility of prophylaxis with Kagocel® has been proven, direct costs for the treatment of one patient have decreased by 3.6 times. The interferon inducer was well tolerated, no side effects of the drug were detected.

Conclusion. Endogenous interferon inducer Kagocel® can be used for prophylactic purposes during the seasonal rise in the incidence of influenza and ARIs.

Keywords: children, influenza, ARI, prevention, Kagocel®

For citation: Borisova OV, Bochkareva NM, Polezhaeva NS, Yashkina ON, Tsareva NG, Gadelshina DM. Experience of using an interferon inducer in the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):69–76. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-315.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грипп является вековой болезнью. РНК-содержащий вирус гриппа остается одним из самых опасных вследствие своей динамичности из-за быстроизменяющегося генома, ежегодно появляющихся новых вариантов штаммов [1]. В 2022–2023 гг. пик заболеваемости гриппом в России пришелся на ноябрь-декабрь 2022 г., средние цифры заболеваемости в эти месяцы составили 124,5 на 10 000 населения, что значимо превысило эпидемический порог[1].

Грипп у детей варьирует от субклинического течения до осложненного заболевания, поражающего несколько органов. Помимо типичных проявлений в виде респираторных и системных признаков и симптомов, грипп может проявляться крупом, бронхиолитом, пневмонией, лихорадочным состоянием, имитирующим бактериальный сепсис, или в некоторых случаях осложнениями со стороны центральной нервной системы, сердца, мышц или почек [2, 3].

Опасность развития осложнений недооценивается не только пациентами, но и врачами. Так, по данным исследователей из Северной Германии осложнения возникли у 68% взрослых пациентов с гриппом А: 40,1% – пневмония, 25,3% – острое повреждение почек, 9,3% – сепсис, 6,4% – инфаркт миокарда и другие осложнения, погибли 9,5% пациентов, и у 31,1% педиатрических пациентов: 16,9% – инфекции нижних дыхательных путей, 10,1% – фебрильные судороги и раздражение мозговых оболочек, отит, миозит и другие осложнения [4].

Сегодня происходит непрерывная циркуляция вирусов гриппа и возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (более 200 вирусных агентов), что представляет несомненную опасность для здоровья населения всего мира [2, 5]. Истинная заболеваемость неизвестна, считается, что ежегодно болеют 5–10% взрослых и 20–30% детей, таким образом, заболеваемость детей в 3–4 раза превышает заболеваемость взрослых.

Вирусный пейзаж гриппозной инфекции в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. характеризовался в основном вирусами гриппа А (H_1pdm09, H_3), в меньшем числе случаев – гриппа В; среди ОРВИ негриппозной этиологии преобладали парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, коронавирусная, бокавирусная, метапневмовирусная и риновирусная инфекции[2].

Недавно разработанные вакцины и противовирусные препараты открывают новые подходы к профилактике и лечению гриппа и ОРВИ. Однако охват вакцинопрофилактикой детского населения остается низким, по мнению ученых всего мира. Даже если родители соглашаются на плановую вакцинацию ребенка, от вакцинопрофилактики гриппа чаще всего отказываются. Почти каждый 15-й родитель в США соглашается делать плановые детские прививки, тогда как один из четырех не решается на вакцинацию против гриппа [6]. Но и специфическая вакцинопрофилактика гриппа в полной мере не решает проблему. Это связано с тем, что:

- иммунный ответ после вакцинации формируется только к вакцинным штаммам вируса;
- не у всех вакцинируемых детей уровень специфических антител достигает достаточной эффективности;
- гриппозные вакцины индуцируют относительно кратковременную защиту;
- не все детское население может быть привито в связи с наличием у них противопоказаний;
- вакцинация против гриппа не может проводиться в период сезонного подъема заболеваемости;
- экстренная индивидуальная профилактика ОРВИ и гриппа при помощи вакцин невозможна [7].

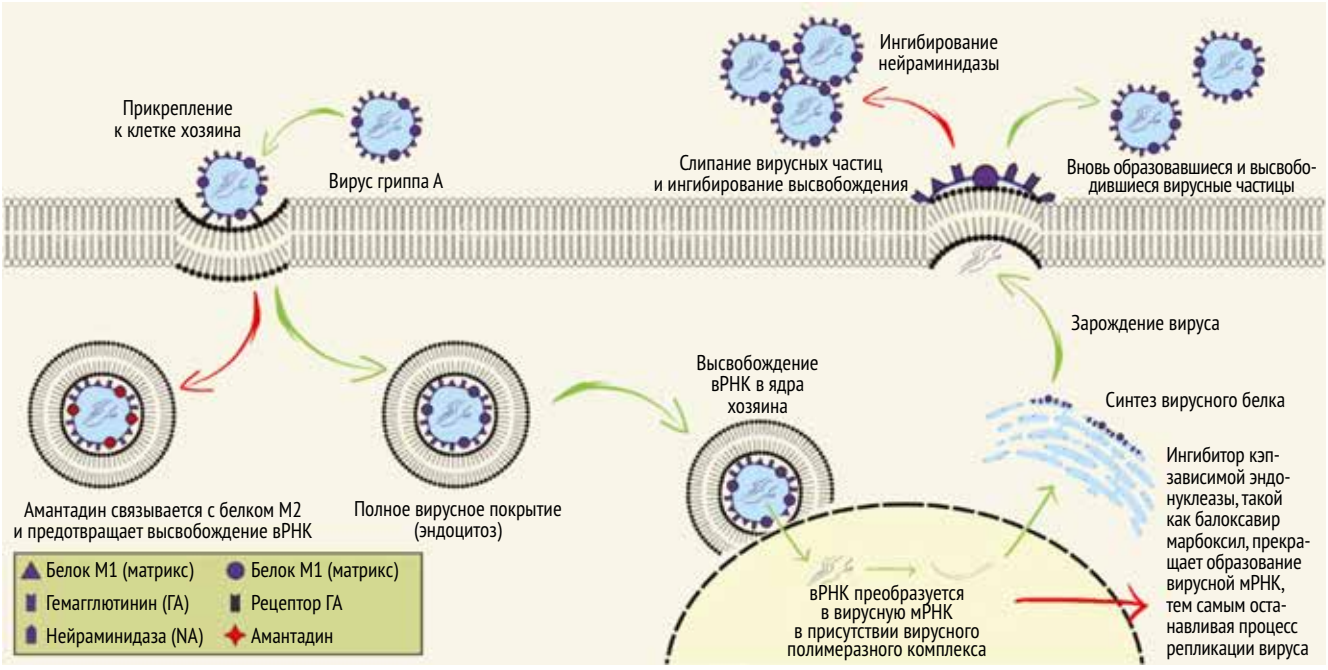
Противовирусные препараты воздействуют на разные механизмы репликации вируса: проникновение в клетку, размножение (создание новых копий), выход копий вируса из клетки (*рис. 1*, *табл. 1*).

Однако большинство препаратов не производятся в России и отличаются высокой стоимостью. Поэтому альтернативой им служат высокоэффективные отечественные лекарства. В настоящее время среди препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей ведущее место занимают индукторы эндогенного интерферона. Особый интерес представляет Кагоцел® – высокоэффективный препарат с благоприятным профилем безопасности, который вызывает образование в организме человека поздних интерферонов, являющихся смесью α- и β-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел® стимулирует продукцию собственных интерферонов практически во всех популяциях клеток, принимающих участие

[1] Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. За 36-ю неделю 2023 г. (04.09.2023–10.09.2023). Ситуация в России. Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/.

[2] Там же.

● ***Рисунок 1.*** Механизмы ингибирования репликации вируса гриппа [1]
● ***Figure 1.*** Influenza virus replication inhibition mechanisms [1]



● ***Таблица 1.*** Противовирусные препараты для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций
● ***Table 1.*** Antiviral drugs for the prevention of influenza and acute respiratory viral infections

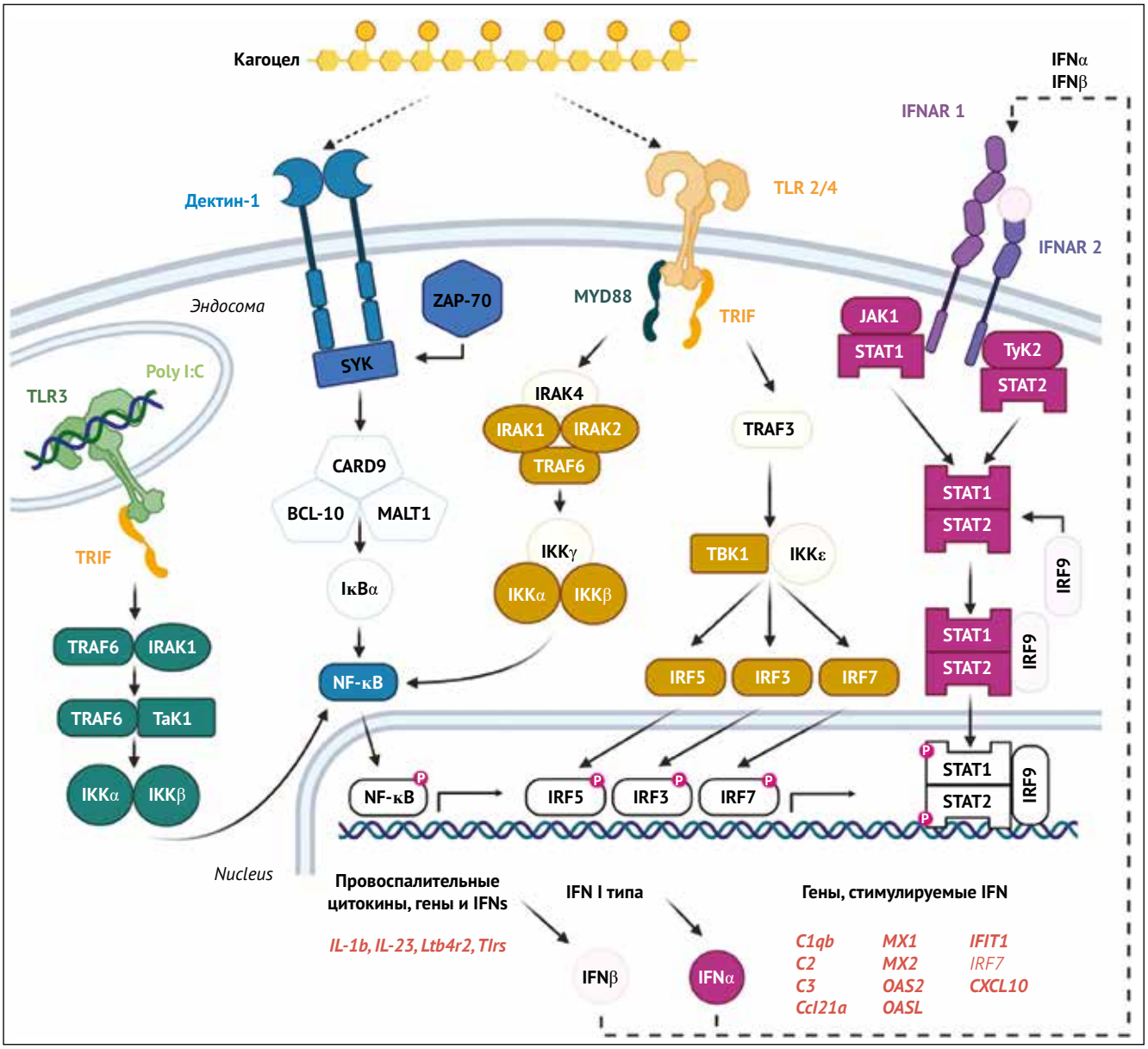
Критерий	J05 – противовирусные препараты для системного применения			
	J05AH	J05AX – прочие противовирусные препараты		
	Ингибиторы нейраминидазы	Ингибиторы слияния (фузии)	Ингибиторы протеинов вируса	Индукторы интерферона
	Осельтамивир J05AH02	Умифеновир J05AX13	Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты J05AX21	Кагоцел J05AX
Тип вируса	Грипп А и В	Грипп А и В, парагрипп, риновирус, аденовирус, коронавирус, РС-вирус	Грипп А и В, парагрипп, риновирус, аденовирус	Грипп, ОРВИ
Путь введения	Оральный	Оральный	Оральный	Оральный
Возраст	Старше 1 года	С 3 лет	С 6 месяцев	С 3 лет
Доза препарата	30–75 мг 1–2 р/сут	50–200 мг 1–2 р/сут	30, 60, 90 мг 1 р/сут	12 мг (1–2 таб.) 1 р/сут
Продолжительность	В течение 6 нед. (во время эпидемии гриппа)	При непосредственном контакте с больным – 10–14 дней, в период эпидемии – 2 раза в неделю в течение 3 недель	7 дней, детям от 3 до 6 лет – 5 дней	7-дневными циклами: 2 дня – по 1 таб. 1 р/сут, перерыв в течение 5 дней, затем цикл повторяют. Длительность профилактического курса – от 1 недели до нескольких месяцев
Побочные эффекты	Тошнота, рвота, бессонница, головокружения, чувство усталости	Аллергические реакции	Аллергические реакции	Аллергические реакции, тошнота, диарея

в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Препарат плохо растворяется в кислой среде желудка, поэтому в неизмененном виде попадает в кишечник. В иммунокомпетентных клетках пейеровых бляшек кишечника Кагоцел® вызывает продукцию интерферонов, обладающих противовирусной активностью. Часть активированных иммунных клеток выходит в системный кровоток и продолжает продукцию интерферонов[3] (*рис. 2*) [8]. Интерфероновый ответ организма на введение препарата характеризуется продолжительной (до 4–5 суток) циркуляцией интерферонов в кровотоке[4].

Кагоцел® показал свою эффективность в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей. Препарат

[3] Государственный реестр лекарственных средств. Кагоцел. Номер регистрации: ЛП-№(002233)-(РГ-RU), дата регистрации: 25.04.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e86ef3ca-7410-4cfe-ba08-50dc82f6be0d.
[4] Там же.

● ***Рисунок 2.*** Механизм действия препарата Кагоцел® [8]
● ***Figure 2.*** The mechanism of action of the drug Kagocel® [8]



рекомендован Минздравом России к широкому применению с 3-летнего возраста. Благодаря быстрому развитию интерферонового ответа Кагоцел® в профилактических целях может применяться в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции в качестве экстренной профилактики [7].

В России проводятся исследования, в основном посвященные эффективности использования индукторов интерферона в лечении ОРВИ. Красноярские исследователи применяли Кагоцел® в комплексной терапии гриппа [9]. Авторами отмечен эффект от применения препарата и при позднем сроке госпитализации (позже 4-го дня), его хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов. Р.В. Вартанян и др. оценили терапевтическую эффективность индуктора интерферона у детей с ОРВИ. Авторы указывают, что препарат был высокоэффективен в терапии гриппа и других ОРВИ, в том числе протекающих с осложнениями (пневмонией, тонзиллитом), ларинго- и бронхоспазмом [10]. С.Я. Логинова и др. изучили противовирусную активность препарата в отношении нового пандемического штамма SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro* и культуре клеток [11]. Кагоцел® эффективно подавлял репродукцию вируса, при этом коэффициент ингибирования составил 97,83%.

Однако на сегодняшний день не так много исследований, посвященных профилактике ОРВИ и гриппа с использованием индукторов интерферона у детей. Клиническая и профилактическая эффективность препарата была изучена Ф.С. Харламовой и др. Исследователи отметили, что профилактический 4-недельный курс препарата достоверно способствовал:

- уменьшению в 2,4 раза числа детей, болеющих ОРВИ;
- уменьшению в 2,8 раза частоты случаев ОРВИ по сравнению с контрольной группой.

Коэффициент профилактической эффективности составил 64–64,5%. Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций [12].

В.В. Маринич и Ю.Л. Мизерницкий провели исследование, в котором показали, что использование препарата Кагоцел® достоверно приводило:

- к снижению частоты случаев заболеваемости ОРВИ в 2 раза;
- снижению средней длительности ОРВИ на 1,5 дня;
- снижению необходимости назначения антибактериальной терапии в 3 раза;
- увеличению сывороточной концентрации интерферона-γ;
- нормализации показателей иммунограммы [13, 14].

С.М. Шит отмечал более легкое течение ОРВИ у пациентов, принимавших Кагоцел®, снижение частоты формирования осложнений в 2 раза [15].

Таким образом, по данным разных авторов профилактика гриппа и ОРВИ препаратом Кагоцел® снижала частоту случаев болезни, сокращала длительность заболевания на 1,5 дня, снижала необходимость применения антибактериальной терапии, многими исследователями отмечена хорошая эффективность и переносимость индуктора интерферона.

Учитывая, что вирусный пейзаж изменчив, сезонная заболеваемость ОРВИ сохраняется на высоком уровне, ряд родителей отказываются от вакцинации детей против гриппа, в настоящее время в научной литературе мало опубликованных работ по профилактике ОРВИ и гриппа у детей с помощью индукторов интерферона, было предпринято данное исследование. Мы изучили профилактическую эффективность препарата Кагоцел® в отношении гриппа и ОРВИ у пациентов дошкольного (3–7 лет) и школьного (8–18 лет) возраста в амбулаторных условиях в эпидемический сезон декабря 2022 – января 2023 г.

Целью проведенного исследования была оценка эффективности и безопасности препарата Кагоцел® для профилактики гриппа и ОРВИ у детей 3–18 лет на амбулаторном приеме в период эпидемического подъема респираторных вирусных инфекций 2022–2023 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное исследование на базе детского отделения поликлиники №10 Советского района г. Самары (является клинической базой кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета). В исследование вошли 60 детей, средний возраст пациентов был 9,6 (5,9–14,7) года, по половому составу несколько преобладали девочки – 53,3%.

Пациенты были разделены на две группы. 1-я группа (основная) – здоровые дети без признаков респираторной вирусной инфекции (n = 32), не вакцинированные против гриппа (чаще – по причине отказа родителей), которые получали Кагоцел® в таблетках 7-дневными циклами: 2 дня – по 1 таб. 1 р/сут, перерыв в течение 5 дней, затем цикл повторялся. Длительность профилактического курса составила 1 мес. (декабрь 2022 – январь 2023 г.). В соответствии с инструкцией по применению препарат Кагоцел® назначали детям 1 р/сут в дозировке 12 мг (суммарная доза препарата на одного пациента – 8 таб.)[5].

2-я группа (контрольная) – дети, вакцинированные от гриппа за 1–1,5 мес. до эпидемического сезона (n = 28), не получавшие Кагоцел® и другие иммуномодулирующие противовирусные препараты для профилактики ОРВИ и гриппа.

Критерии включения пациентов в исследование: здоровые дети без признаков гриппа и ОРВИ до начала профилактической терапии.

Критерии включения пациентов в 1-ю группу: отсутствие вакцинации против гриппа, отсутствие клинической картины гриппа, коронавирусной инфекции и других ОРВИ.

Критерии включения пациентов во 2-ю группу: предшествующая вакцинация против гриппа (сентябрь-октябрь 2022 г.), отсутствие клинической картины ОРВИ на момент включения в исследование.

Критерии исключения:

- пациенты с клиническими признаками гриппа и ОРВИ;
- дети с иммунодефицитными состояниями, отягощенным преморбидным фоном (аллергические заболевания и др.), хроническими соматическими заболеваниями.

Досрочного выбытия пациентов из исследования не было.

Всем пациентам проводили лабораторные исследования: общеклинический анализ крови (гематологический анализатор MEK-8222K (Nihon Kohden), биохимическое исследование крови (анализатор автоматический биохимический Rx Imola (Randox). При необходимости осуществлялась диагностика методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) специфических нуклеиновых кислот в клетках слизистой оболочки носоглотки вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, риновирусов, метапневмовирусов и коронавирусов.

Протокол исследования был утвержден биоэтическим комитетом Самарского государственного медицинского университета. Получено информированное письменное согласие законных представителей обследованных детей.

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, США). Для оценки различий показателей применяли U-критерий Манна – Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках исследования были запланированы два визита и телефонный звонок:

- 1-й визит – оценка соответствия критериям включения и исключения, подписание добровольного информированного согласия на включение в исследование, осмотр ребенка, методы исследования, назначение профилактики в 1-й группе;

[5] Государственный реестр лекарственных средств. Кагоцел. Номер регистрации: ЛП-№(002233)-(РГ-RU), дата регистрации: 25.04.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e86ef3ca-7410-4cfe-ba08-50dc82f6be0d.

■ 2-й визит – 5–7-й день наблюдения с момента включения в исследование, осмотр в динамике, методы исследования, регистрация нежелательных явлений профилактической терапии;

■ 3-й (телефонный звонок) – на 30-й день после начала исследования: сбор информации о повторных респираторных заболеваниях в этот период времени, фиксация возможной сопутствующей терапии.

В случае возникновения заболевания осуществлялся визит пациента (вызов врача) и его последующее наблюдение педиатром в течение всего срока болезни (осмотр и консультации по телефону).

До назначения препарата проводилось физикальное обследование ребенка для исключения возможной респираторной инфекции, при необходимости проводилось вирусологическое исследование методом ПЦР (чаще – для исключения коронавирусной инфекции).

Клиническая эффективность препарата была оценена на основании отсутствия / уменьшения числа и длительности ОРВИ, подсчета индекса и коэффициента профилактической эффективности [16]. Показатели эффективности препарата Кагоцел® для профилактики ОРВИ и гриппа у детей представлены в *табл. 2*.

Индекс профилактической эффективности:

ИЭ = В / А.

Коэффициент профилактической эффективности:

КЭ = (В – А) / В × 100,

где В – частота заболеваемости в контрольной группе;
А – частота заболеваемости в основной группе.

● ***Таблица 2.*** Эффективность препарата Кагоцел® для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций по сравнению с контрольной группой
● ***Table 2.*** The effect of Kagocel® in the prevention of influenza and acute respiratory viral infections compared with the control group

Показатель	Группа исследования		p
	1-я – Кагоцел® (n = 32)	2-я – контрольная (n = 28)	
Частота неблагоприятного события (заболевания), n	5	15	<0,05
Число заболевших детей, n • 3-7 лет • 8-18 лет	 4 1	 10 5	<0,05
Выявленные возбудители, n: • грипп А (H_1pdm09); • грипп В; • другие ОРВИ; • не определен	 1 1 2 1	 3 2 7 3	<0,05
Число госпитализированных детей	0	5	–
Количество осложнений гриппа и ОРВИ	2	8	<0,05
Индекс эффективности	3,0		–
Коэффициент профилактической эффективности, %	66,7		–

Индекс профилактической эффективности препарата Кагоцел® составил 3,0, коэффициент профилактической эффективности был достаточно высоким – 66,7%.

Заболеваемость детей в контрольной группе в 3,0 раза превышала заболеваемость пациентов, принимавших Кагоцел®. В основном заболевали дети дошкольного возраста (<0,05). Этиология заболевания была расшифрована молекулярным методом: в группе сравнения у 5 пациентов был выявлен грипп (17,8%), в основной группе гриппом заболели 2 ребенка (6,3%). Среди других возбудителей ОРВИ у детей контрольной группы определены: аденовирусная инфекция – 3, парагрипп – 2, риновирусная – 1, микст-инфекция – 1; у детей основной группы: парагрипп – 1, аденовирус – 1.

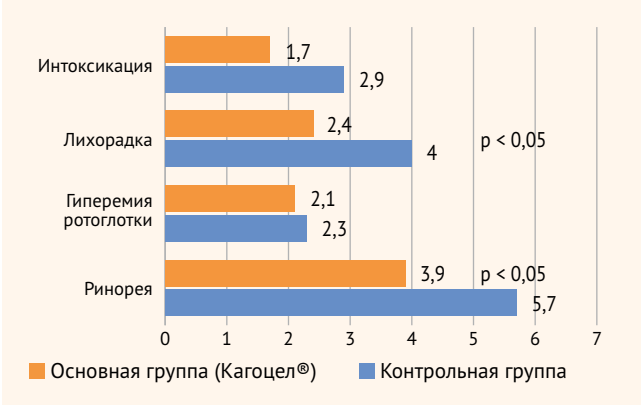
Среди пациентов, принимавших Кагоцел® с целью профилактики, не было госпитализированных, тогда как в контрольной группе в инфекционный стационар поступили 5 детей (3 – с гриппом, 2 – с аденовирусной инфекцией). Количество осложнений вирусных заболеваний у пациентов, получавших профилактическое лечение препаратом – индуктором интерферона, было значимо меньше – в 4 раза (p < 0,05). Среди осложнений ОРВИ в контрольной группе были: пневмония, острый бронхит, тонзиллофарингит, отит, аденоидит, инфекция мочевыводящих путей, в основной – тонзиллофарингит и отит. Все пациенты с бактериальными осложнениями ОРВИ получали антибактериальные препараты широкого спектра действия, дети контрольной группы принимали их в 3,5 раза чаще.

Мы сравнили течение ОРВИ без осложнений у негоспитализированных пациентов 1-й и 2-й группы (*рис. 3*).

Профилактический прием индуктора интерферона Кагоцел® у детей способствовал ликвидации основных клинических симптомов ОРВИ в среднем ко 2–3-му дню болезни, тогда как у детей контрольной группы – к 3–4-му дню (получена высокая степень статистической достоверности по лихорадочному состоянию и ринорее, p < 0,05).

Кроме этого, мы подсчитали средние сроки нетрудоспособности родителей пациентов обеих групп

● ***Рисунок 3.*** Купирование основных клинических симптомов острых респираторных вирусных инфекций у детей в изучаемых группах (n = 20) по дням болезни
● ***Figure 3.*** The main clinical acute respiratory viral infections symptoms relief in children of two groups (n = 20) per each day of the disease



и средние расходы на профилактику и лечение. В контрольной группе среди госпитализированных пациентов средние сроки нетрудоспособности одного из родителей составили 9,5 (7,0–12,5) дня, среди негоспитализированных – 6,5 (4,0–8,5) дня, в основной группе – 5,0 (3,5–7,0) дня; $p < 0,05$. Средние расходы на одного ребенка, участвовавшего в исследовании, с учетом профилактики индуктором интерферона Кагоцел® и лечения составили: в 1-й группе – 744,5 руб.; во 2-й группе – 2656,3 руб. (с учетом госпитализированных пациентов). Таким образом, профилактический прием препарата Кагоцел® экономически целесообразен и позволяет снизить прямые расходы на лечение одного пациента с ОРВИ в 3,6 раза.

Безопасность препарата оценивали по следующим критериям: переносимость, возникновение побочных реакций. Согласно проведенным исследованиям, Кагоцел® обладает хорошей переносимостью, побочных нежелательных эффектов препарата не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным отечественных исследователей, отмечается высокая эффективность терапии и профилактики ОРВИ при использовании индуктора интерферонов – препарата Кагоцел®.

По нашим данным, при использовании индуктора интерферона для профилактики гриппа и ОРВИ эффективность составила 66,7%. Профилактический курс препарата в течение месяца в эпидемический сезон снижает:

- частоту случаев гриппа и ОРВИ у детей по сравнению с контрольной группой в 3 раза;
- количество осложнений ОРВИ у заболевших детей в 4 раза;
- необходимость назначения антибактериальной терапии в случае возникновения осложнений в 3,5 раза.

Включение в профилактику гриппа и ОРВИ препарата Кагоцел® способствовало значимому сокращению дней нетрудоспособности у родителей заболевших детей в 1,6 раза ($p < 0,05$), что является экономически целесообразным, так как снижает расходы на одного пациента в 3,6 раза.

Индуктор эндогенных интерферонов Кагоцел® может быть использован с профилактической целью в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ у детей с 3 лет, а также экстренно непосредственно после контакта с больным.

Поступила / Received 04.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2023
Принята в печать / Accepted 20.09.2023

Список литературы / References

1. Singh PP, Sodhi KK, Bali AK, Shree P. Influenza A virus and its antiviral drug treatment options. *Med Microecol.* 2023;16:100083. https://doi.org/10.1016/j.medmic.2023.100083.
2. Захарова ИН, Сугян НГ, Перминова ОА, Глобенко АА, Капашин АВ, Багаева МИ. Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(5):28–35. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-28-35.
Zakharova IN, Sugyan NG, Perminova OA, Globenko AA, Kapashin AV, Bagaeva MI. New approach to treat acute viral infections in children under 3 years of age: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of imidazolyl ethanamide pentandioic acid. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(5):28–35. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-28-35.
3. Willis GA, Preen DB, Richmond PC, Jacoby P, Effler PV, Smith DW et al. The impact of influenza infection on young children, their family and the health care system. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(1):18–27. https://doi.org/10.1111/irv.12604.
4. Geerdes-Fenge HF, Klein S, Schuldt HM, Löbermann M, Köller K, Däbritz J, Reisinger EC. Complications of influenza in 272 adult and pediatric patients in a German university hospital during the seasonal epidemic 2017–2018. *Wien Med Wochenschr.* 2022;172(11-12):280–286. https://doi.org/10.1007/s10354-021-00884-0.
5. Мизерницкий ЮЛ. Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет.* 2016;1(1):50–53. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-50-53.
Mizernitskiy YuL. The use of innovative domestic interferon inducer for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;1(1):50–53. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-50-53.
6. Kempe A, Saville AW, Albertin C, Zimet G, Breck A, Helmkamp L et al. Parental Hesitancy About Routine Childhood and Influenza Vaccinations: A National Survey. *Pediatrics.* 2020;146(1):e20193852. https://doi.org/10.1542/peds.2019-3852.
7. Озерова ИВ, Малышев НА. Эффективность препарата Кагоцел в неспецифической профилактике острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Морская медицина.* 2019;5(3):68–76. https://doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-3-68-76.
Ozerova IV, Malishev NA. Efficacy of Kagocel in nonspecific prevention of acute respiratory viral infections and influenza. *Marine Medicine.* 2019;5(3):68–76. (In Russ.) https://doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-3-68-76.
8. Andreev-Andrievskiy AA, Zinovkin RA, Mashkin MA, Frolova OY, Kazaishvili YG, Scherbakova VS et al. Gene Expression Pattern of Peyer's Patch Lymphocytes Exposed to Kagocel Suggests Pattern-Recognition Receptors Mediate Its Action. *Front Pharmacol.* 2021;12:679511. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.679511.
9. Сергеева ИВ. Применение препарата Кагоцел в комплексной терапии гриппа. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(5). Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=25444.
Sergeeva IV. Use of the drug Kagocel in combined therapy of influenza. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(5). (In Russ.) Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=25444.
10. Вартанян РВ, Сергеева ЭМ, Чешик СГ. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Детские инфекции.* 2011;10(1):36–41. Режим доступа: https://elibrary.ru/nirjwp.
Vartanyan RV, Sergeeva EM, Cheshik SG. Evaluation of the therapeutic effectiveness of the drug Kagocel® in children of primary and preschool age with acute respiratory viral infections. *Children Infections.* 2011;10(1):36–41. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/nirjwp.
11. Логинова СЯ, Щукина ВН, Савенко СВ, Борисевич СВ. 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 SYu, Shchukina VN, Savenko SV, Borisevich SV. Antiviral Activity of Kagocel® in vitro Against Virus SARS-CoV-2. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020;65(3-4):3–6. (In Russ.) https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-3-6.
12. Kharlamova FS, Utchaykin VF, Kladova OV, Sergeeva EM, Nesterenko VG. Clinical and Preventive Efficacy of Interferon Inductor in Viral Respiratory Tract Infections in Children Younger Preschool Age. *Pediatric Pharmacology.* 2012;9(1):81–89. https://doi.org/10.15690/pf.v9i1.169.
13. Маринич ВВ, Мизерницкий ЮЛ. Эффективность профилактики респираторных заболеваний у спортсменов-подростков. *Лечащий врач.* 2017;(9):20–25. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2017/9/15436805.

Marinich VV, Mizernitsky YuL. Efficiency of prevention of respiratory diseases in athletes-adolescents. *Lechaschi Vrach*. 2017;(9):20–25. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2017/9/15436805.
14. Мизерницкий ЮЛ. Современные интерфероногены при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Медицинский совет*. 2015;(14):81–83. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-81-83.
Mizernitskiy YuL. Modern therapy with interferonogens for acute respiratory viral infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):81–83. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-81-83.
15. Шит СМ. Применение иммуномодулирующей терапии для профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями. *Цитокины и воспаление*. 2014;13(3):154–155. Режим доступа: https://kagocel.ru/upload/iblock/679/6796e35db21712189f8f5d75ebf9bfbd.pdf
Shit SM. The use of immunomodulatory therapy for the prevention of acute respiratory viral infections in children with allergic diseases. *Cytokines and Inflammation*. 2014;13(3):154–155. (In Russ.) Available at: https://kagocel.ru/upload/iblock/679/6796e35db21712189f8f5d75ebf9bfbd.pdf
16. Харламова ФС, Бевза СЛ, Сергеева АМ, Нестеренко ВГ, Учайкин ВФ. Профилактическая эффективность Кагоцела при острых респираторных заболеваниях у детей. *Детские инфекции*. 2009;8(4):35–40. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/kyxpod.
Kharlamova FS, Bevza SL, Sergeeva AM, Nesterenko VG, Uchaikin VF. Preventive effectiveness of Kagocel for acute respiratory diseases in children. *Children Infections*. 2009;8(4):35–40. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/kyxpod.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Борисова, Н.М. Бочкарева**
Концепция и дизайн исследования – **О.В. Борисова**
Написание текста – **О.В. Борисова, Н.М. Бочкарева, Н.С. Полежаева**
Сбор и обработка материала – **О.Н. Яшкина, Н.Г. Царёва**
Обзор литературы – **О.В. Борисова, Д.М. Гадельшина**
Перевод на английский язык – **О.В. Борисова**
Анализ материала – **Д.М. Гадельшина**
Статистическая обработка – **Н.Г. Царёва, О.Н. Яшкина**
Редактирование – **О.В. Борисова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Борисова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga V. Borisova, Natalia M. Bochkareva**
Study concept and design – **Olga V. Borisova**
Text development – **Olga V. Borisova, Natalia M. Bochkareva, Natalia S. Polezhaeva**
Collection and processing of material – **Olga N. Yashkina, Natalia G. Tsareva**
Literature review – **Olga V. Borisova, Danya M. Gadelshina**
Translation into English – **Olga V. Borisova**
Material analysis – **Danya M. Gadelshina**
Statistical processing – **Natalia G. Tsareva, Olga N. Yashkina**
Editing – **Olga V. Borisova**
Approval of the final version of the article – **Olga V. Borisova**

Информация об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0003-1430-6708; o.v.borisova@samsmu.ru
Бочкарева Наталия Михайловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0002-4603-3209; n.m.bochkareva@samsmu.ru
Полежаева Наталья Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; n.s.polezhaeva@samsmu.ru
Яшкина Ольга Николаевна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.n.yashkina@samsmu.ru
Царёва Наталия Герасимовна, ассистент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; n.g.careva@samsmu.ru
Гадельшина Дания Мунировна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; dr_danija@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Borisova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1430-6708; o.v.borisova@samsmu.ru
Natalia M. Bochkareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4603-3209; n.m.bochkareva@samsmu.ru
Natalia S. Polezhaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; n.s.polezhaeva@samsmu.ru
Olga N. Yashkina, Postgraduate Student of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.n.yashkina@samsmu.ru
Natalia G. Tsareva, Assistant of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; n.g.careva@samsmu.ru
Danya M. Gadelshina, Postgraduate Student of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; dr_danija@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-320

Обзорная статья / Review article

Особенности комбинированной мукоактивной терапии бронхолегочных заболеваний у детей в амбулаторной практике

И.М. Мельникова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3621-8875, imyar@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий[2], https://orcid.org/0000-0002-0740-1718, yulmiz@mail.ru

[1] Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В 2022 г. заболеваемость ОРВИ среди детского населения составляла 72281,8 на 100 тыс., что на 6,2% выше показателя такой заболеваемости в 2021 г. (68062,5 на 100 тыс.; $p < 0,05$). Заболеваемость гриппом среди детского населения регистрировалась на уровне 165,8 на 100 тыс., что в 2,9 раза выше данного показателя за 2021 г. Нарушения мукоцилиарного клиренса вносят свой весомый вклад в патогенез острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Замедление мукоцилиарного клиренса в результате хронической гиперпродукции слизи приводит к обструкции дыхательных путей и инфицированию, что способствует утяжелению течения заболеваний. Безусловно, при выборе лекарственного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход к каждому пациенту. В статье представлен детальный обзор данных современной литературы, а также собственный опыт авторов, касающийся методов терапии кашля, в т. ч. при бронхообструктивном синдроме. При этом как никогда обосновано применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы заболеваний органов дыхания. Современная комбинированная терапия, включающая фиксированную комбинацию сальбутамола, бромгексина, гвайфенезина (Бромгекомб) благодаря синергизму входящих в его состав компонентов, способствует продуктивному лечению при острых и обострениях хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся кашлем, мукостазом и явлениями нетяжелой бронхиальной обструкции, обеспечивает хороший комплаенс, в т. ч. за счет сиропной формы, что особенно актуально в амбулаторной педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, кашель, бронхообструктивный синдром, муколитическая терапия, комбинированные препараты, Бромгекомб®

Для цитирования: Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Особенности комбинированной мукоактивной терапии бронхолегочных заболеваний у детей в амбулаторной практике. *Медицинский совет*. 2023;17(17):78–83. https://doi.org/10.21518/ms2023-320.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of combined mucoactive therapy for bronchopulmonary diseases in children in outpatient practice

Irina M. Melnikova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3621-8875, imyar@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy[2], https://orcid.org/0000-0002-0740-1718, yulmiz@mail.ru

[1] Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionary St., Yaroslavl, 150000, Russia

[2] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In 2022, ARVI rates among the paediatric population were 72281.8 per 100,000, which is 6.2% higher than such rates in 2021 (68062.5 per 100,000; $p < 0.05$). Estimated influenza rates among the paediatric population were 165.8 per 100,000, which is 2.9 times higher than this rate in 2021. Impaired mucociliary clearance makes a significant contribution to the pathogenesis of acute and chronic bronchopulmonary diseases. Slowing of mucociliary clearance that results from chronic mucus hyperproduction leads to airway obstruction and infection, which acts as a cause of aggravation of the disease. There's no question, the choice of a drug that can affect the secretory function of the mucous membrane or the bronchial mucous itself and its evacuation requires an individual approach to each patient. The article presents a detailed review of modern literature, as well as the authors' own experience about cough therapy methods, including those used in broncho-obstructive syndrome. At the same time, the use of combination drugs that have a simultaneous effect on various pathogenetic mechanisms of respiratory diseases are justified more than ever before. Due to synergistic interactions of its components, the modern combination therapy, including a fixed-dose combination of salbutamol, bromhexine, guaifenesin (Bromhekomb), contributes to the productive

© Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ, 2023

treatment of acute bronchopulmonary diseases and exacerbations of chronic bronchopulmonary diseases accompanied by cough, mucostasis and events of mild bronchial obstruction, as well as ensures high compliance, including due to consideration of the syrup dosage form, which is especially important in outpatient paediatric practice

Keywords: children, cough, bronchial obstructive syndrome, mucolytic therapy, combination drugs, Bromhekomb®

For citation: Melnikova IM, Mizernitskiy YuL. Features of combined mucoactive therapy for bronchopulmonary diseases in children in outpatient practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):78–83. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-320.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции, особенно у детей, имеют высокий риск развития осложнений, обострений хронических заболеваний, снижают качество жизни, сопровождаются высокими социальными и экономическими издержками (листы нетрудоспособности у родителей, затраты на лекарственные препараты и т. д.). В 2022 г. ОРВИ переболело 29,1% населения страны. В сравнении с предыдущим 2021 г. отмечен рост заболеваемости ОРВИ на 10,7%. В 2022 г. заболеваемость ОРВИ среди детского населения составляла 72281,8 на 100 тыс., что на 6,2% выше показателя такой заболеваемости в 2021 г. (68062,5 на 100 тыс.; $p < 0,05$). Заболеваемость гриппом среди детского населения регистрировалась на уровне 165,8 на 100 тыс., что в 2,9 раза выше данного показателя за 2021 г. Наибольшая заболеваемость наблюдается в возрастной группе до 2 лет, в 2022 г. она составила у детей 1–2 лет 312,5 на 100 тыс.; у детей до 1 года – 291,4 на 100 тыс. Заболеваемость внебольничными пневмониями среди детей в 2022 г. снизилась по сравнению с предыдущим годом и составила 444,68 на 100 тыс. (показатель заболеваемости в 2021 г. – 511,06 на 100 тыс.). В то же время наиболее высокая заболеваемость внебольничными пневмониями стабильно наблюдается у детей 1–2 лет жизни, среди которых показатель заболеваемости внебольничными пневмониями в 2022 г. составил 1227,37 на 100 тыс.[1] Респираторные вирусы могут приводить к тяжелым заболеваниям, способным вызывать острую дыхательную недостаточность, которая может прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома. До пандемии коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) грипп A и B, тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и метапневмовирус представляли собой яркие примеры тяжелых вирусных респираторных заболеваний. В последние годы роль респираторных вирусов становится все более значительной, доминирующей, и это стало еще более очевидным с появлением тяжелого острого респираторного синдрома при коронавирусной инфекции [1].

Респираторный тракт постоянно подвергается воздействию твердых и жидких частиц, токсинов, микробных патогенов, санирование от которых осуществляется благодаря сложным механизмам защиты, врожденного и приобретенного иммунитета [2].

[1] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023. 368 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076.

ПАТОГЕНЕЗ

В норме бронхиальный секрет выстилает дыхательные пути, задерживает и очищает их от вдыхаемых частиц, предотвращает потерю жидкости с поверхности дыхательных путей. Большую часть секрета составляет вода (примерно 95%), а полимерные муцины, в частности MUC5B, секретируемый подслизистыми железами, и MUC5AC, секретируемый бокаловидными клетками, обеспечивают гелеобразную структуру. Слой геля располагается поверх перицилиарного золь-слоя меньшей вязкости, содержащего прикрепленные муцины. Полимеризованные муцины образуют гель за счет «спутывания» длинных муциновых цепей и образования сшивок. Центральную роль в мукоцилиарной системе играют реснитчатые клетки мерцательного эпителия респираторного тракта, обеспечивающие механизм мукоцилиарного клиренса (очищения) [3].

Благодаря синхронной работе ресничек и кашля обеспечивается удаление из дыхательных путей различных частиц и патогенов. Реснитчатые клетки дыхательных путей являются терминально дифференцированными клетками и не способны к самообновлению. Активация транскрипционного фактора forkhead box J1 (FOXJ1) обеспечивает созревание базальных клеток-предшественников в полностью дифференцированные реснитчатые клетки, и этот процесс зависит от действия регуляторного фактора. FOXJ1 специфически способствует образованию ресничек, было показано, что инактивация Notch-сигнализации вызывает увеличение числа реснитчатых клеток. Они пополняются за счет базальных клеток, которые выступают в качестве стволовых/прогениторных для реснитчатых клеток эпителия дыхательных путей и секреторных клеток. Количество реснитчатых клеток увеличивается с ростом генерации ветвей дыхательных путей, при этом отношение количества реснитчатых клеток к количеству клеток в эпителии дыхательных путей составляет от 47 ± 2% в эпителии трахеи до 73 ± 1% в эпителии мелких дыхательных путей [4].

Мукоцилиарный клиренс контролируется целым рядом известных генов, в т. ч. 19 муцин-генами, а также секреторными: MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8 и др. Реснитчатые клетки мерцательного эпителия являются эволюционно сложно организованными по белковой структуре, и их формирование происходит под контролем более чем 1 000 генов [5, 6].

Для обеспечения эффективного клиренса слизи необходимо согласованное биение ресничек эпителия дыхательных путей, соответствующее количество муцина, а также воды и ионов для обеспечения коллоидного состояния секрета и его текучести.

Помимо мукоцилиарного клиренса, выведение мокроты в организме обеспечивается кашлевым рефлексом, который является защитным рефлексом, направленным на восстановление проходимости дыхательных путей. Однако эту свою функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты.

Нарушения мукоцилиарного клиренса, связанные с нарушением жидкостного состояния, дисфункцией ресничек, отсутствием кашля или деструкцией эпителиальных клеток, выстилающих дыхательные пути, вносят свой весомый вклад в патогенез острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Хотя секрет эпителия дыхательных путей играет ключевую роль в защите легких во время острого повреждения, замедление мукоцилиарного клиренса в результате хронической гиперпродукции слизи приводит к обструкции дыхательных путей и инфицированию, что способствует утяжелению течения заболеваний, включая бронхиальную астму, муковисцидоз, бронхоэктазы, первичную цилиарную дискинезию, идиопатический легочный фиброз и др. Дисфункция системы мукоцилиарного клиренса при этой патологии обусловлена метаплазией бокаловидных клеток, гипертрофией клеток подслизистых бронхиальных желез, гиперсекрецией слизи, слипанием и потерей ресничек [4].

При инфекционно-воспалительных процессах в секрете дыхательных путей содержатся слущенные в процессе воспаления эпителиальные клетки, различные твердые частицы, микроорганизмы, секретируемые пептиды, продукты воспаления. Мукоактивные препараты призваны улучшить клиренс и уменьшить продукцию мокроты.

Наличие обратимой бронхообструкции различного генеза, безусловно, влияет на скорость и качество отделения мокроты, а вязкая мокрота, увеличение ее объема усугубляет это состояние, что формирует «порочный круг», эффективно повлиять на который возможно лишь включением в терапию комбинации препаратов одновременно с бронхолитической и мукоактивной направленностью, что является патогенетически обоснованным [7].

На функцию мерцательного эпителия оказывают негативное влияние многие факторы. В частности, сильно нарушает движение ресничек табачный дым. Он стимулирует продукцию мокроты, снижает уровень местной иммунологической защиты, оказывает токсическое, ирритантное и сенсибилизирующее воздействие, что следует учитывать при подборе мукоактивной терапии. Неблагоприятное влияние на мукоцилиарный клиренс оказывает вдыхание и других ирритантов, горячего или холодного воздуха, чистого кислорода, окислов азота и диоксида серы, аммиака, формальдегида, дыма от сжигания древесины, угля. Повреждающим является также воздействие токсинов, вирусов и бактерий на мерцательный эпителий [3].

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Безусловно, при выборе лекарственного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход к каждому пациенту [3, 8]. Убедительно доказано, что у детей в возрасте 14 лет с кашлем более 4 нед. применение протоколов (или алгоритмов) лечения кашля улучшает клинические результаты [9].

При наличии бронхиальной обструкции вне зависимости от ее причин основными препаратами в терапии являются β2-агонисты короткого действия. Детям раннего возраста для купирования бронхообструкции эффективно ингаляционное применение комбинации бронхолитика и муколитика. При выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС) необходимо включение ингаляционных глюкокортикостероидов [3, 10, 11]. Однако если у ребенка с легким БОС имеются трудности использования ингаляционных препаратов (сложности выполнения дыхательного маневра у детей раннего возраста, отсутствие небулайзера, спейсера), то весьма удобным может оказаться пероральное применение комбинированных препаратов, разнонаправленно, но взаимодополняюще действующих на патогенетические механизмы кашля и воспаления [12, 13].

С целью улучшения дренажной функции легких используется целый комплекс как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения, включающих гидратацию, кинезиотерапию и применение лекарственных средств, способствующих снижению вязкости бронхиального секрета [14]. Чаще всего в педиатрической практике для облегчения кашля применяют муколитические и отхаркивающие средства.

Среди муколитиков прямого действия высокой эффективностью обладают тиолики – производные цистеина со свободной тиоловой группой. К этой группе относится широко известный препарат ацетилцистеин. Разрывая дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, он уменьшает вязкость слизи, способствуя ее разжижению. Основным показанием к назначению ацетилцистеина является кашель с густой, вязкой, трудно отделяемой мокротой. Чаще всего это требуется при обострении хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др. [15, 16]. Лечение следует начинать с небольших доз ацетилцистеина, т. к. эффект больших бывает непредсказуем и может привести к излишней гиперсекреции [2].

Дорназа альфа, отнесенная к группе протеолитических ферментов, представляет собой генно-инженерный вариант природного фермента человека, расщепляющего внеклеточную дезоксирибонуклеазу, вырабатываемую поджелудочной железой и другими тканями. Применяется в основном при муковисцидозе, а также в отдельных случаях при обострении других заболеваний легких с гнойной мокротой.

К мукоактивным препаратам непрямого действия относят секретолитики (бромгексин, амброксол), комплексно

воздействующие на бронхиальный секрет, и мукорегуляторы, действие которых направлено непосредственно на железистую клетку и нормализацию ее секреторной функции. Мукорегуляторы положительно влияют на мукоцилиарный транспорт, нормализуют структуру дыхательного эпителия. Наиболее известным препаратом этой группы является карбоцистеин и его производные. Имеющийся у карбоцистеинов, в т. ч. у его лизиновой соли, эффект «последействия» позволяет рекомендовать их при хронических и рецидивирующих заболеваниях легких, требующих длительной мукорегулирующей терапии [17, с. 123–140; 18].

Среди традиционных отхаркивающих средства наиболее многочисленна группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества, как правило, растительного происхождения. Они, как известно, многокомпонентны, а фармакокинетика их мало изучена. К этой группе относятся препараты гвайфенезина, плюща, термопсиса, душицы, чабреца, мать-и-мачехи, синюхи, багульника, подорожника, фиалки трехцветной, солодки, алтея, плодов аниса и др. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения транссудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет активации гастро-пульмонального рефлекса, усиления перистальтических сокращений бронхов и повышения активности мерцательного эпителия. Отметим, что весьма эффективно их сочетание с секретолитиками и мукорегуляторами. Однако избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров при лечении препаратами растительного происхождения в раннем возрасте может привести к аспирации (особенно у детей с перинатальным поражением ЦНС). Растительные препараты также противопоказаны пациентам с поллинозом, с отягощенным аллергоанамнезом, т. к. могут вызвать аллергические реакции и/или усилить имеющиеся аллергические проявления [15].

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Комбинированные препараты являются эффективным подходом к лечению бронхолегочных заболеваний у детей, особенно в амбулаторной практике. При этом в одной лекарственной форме объединены несколько препаратов, воздействующих на различные патогенетические механизмы и патологические симптомы. Такое сочетание в одном препарате позволяет уменьшить количество применяемых лекарственных средств, что существенно повышает комплаентность терапии [3, 19]. Однако следует иметь в виду, что назначение комбинированных препаратов требует строго индивидуального подхода, а сочетания лекарственных средств не всегда рациональны [3]. Наряду с муколитиком или отхаркивающим препаратом, они могут включать противокашлевые, бронхолитические, жаропонижающие, антигистаминные и/или антибактериальные средства, имеющие свои противопоказания у детей раннего возраста [20].

Одной из известных эффективных комбинаций при лечении детей с кашлем и нетяжелым бронхообструктивным синдромом является сочетание бромгексина, сальбутамола и гвайфенезина. Отечественный препарат Бромгекомб экспекторант (Фармстандарт-Лексредства ОАО, РФ), в состав которого входит бромгексина гидрохлорид – 2,0 мг, гвайфенезин – 50,0 мг, сальбутамола сульфат – 1,205 мг. Компоненты Бромгекомба экспекторанта демонстрируют синергичный эффект входящих в него компонентов за счет их потенцирующего действия. Препарат одновременно улучшает мукоцилиарный клиренс, регулирует секрецию бронхиальной слизи и ее реологические свойства и уменьшает бронхоспазм. В результате происходит уменьшение/прекращение кашля и явлений бронхиальной обструкции. Выпускается в форме таблеток и сиропа. Детям в возрасте от 2 до 6 лет рекомендуется применение сиропа Бромгекомб экспекторант внутрь 3 раза в день по 5 мл; от 6 до 10 лет – по 5–12 мл; детям старше 12 лет и взрослым – по 10 мл. Перед употреблением взбалтывать. Таблетки Бромгекомб применяются у детей старше 6 лет 3 раза в сутки в дозах: в возрасте от 6 до 12 лет – по 1/2 или 1 таблетке; старше 12 лет – по 1 таблетке внутрь.

Ключевым компонентом препарата Бромгекомб в купировании нетяжелой бронхообструкции является сальбутамол – селективный β2-агонист короткого действия с выраженным быстрым бронхолитическим эффектом с подтвержденной безопасностью. Он расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов, увеличивает жизненную емкость легких; обладает мембраностабилизирующим действием (ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток). Сальбутамол стимулирует мукоцилиарный клиренс – секрецию серозного компонента бронхиального секрета и активность реснитчатого эпителия. Мукокинетическое действие особенно выражено при пероральном приеме препарата [21].

Бромгексина гидрохлорид оказывает секретолитическое и отхаркивающее действие за счет его активного метаболита амброксола, который деполимеризует и разрушает мукопротеины и мукополисахаридные волокна, входящие в состав мокроты; увеличивает серозный компонент бронхиального секрета и стимулирует движение ресничек мерцательного эпителия, препятствуя их слипанию, что снижает вязкость мокроты и способствует ее эвакуации. Важно, что при этом не происходит увеличения объема мокроты. Бромгексин стимулирует деятельность секреторных клеток слизистой оболочки бронхов (клеток Клара) и пневмоцитов II типа, продуцирующих бронхиальный и альвеолярный сурфактант. Бромгексин оказывает также незначительное противокашлевое действие. Уникальными свойствами бромгексина являются стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта и улучшение проникновения антибиотика в легочную ткань. Такие качества бромгексина часто делают его препаратом выбора для лечения острой и хронической бронхолегочной патологии [22].

Гвайфенезин, входящий в состав препарата Бромгекомб, относится к традиционным растительным отхаркивающим средствам. Раздражая рецепторы желудка и стимулируя тем самым гастропульмональный

рефлекс, гвайфенезин увеличивает секрецию бронхиальных желез и активность ресничек мерцательного эпителия. Кроме того, данный компонент стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, деполимеризует кислые мукополисахариды, способствует уменьшению поверхностного натяжения и улучшает адгезивные свойства мокроты, облегчая ее эвакуацию из дыхательных путей. Этот многокомпонентный механизм действия способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Важным дополнительным эффектом гвайфенезина является его мягкое седативное действие (уменьшает тревожность). В связи с тем что гвайфенезин обладает способностью увеличивать водный компонент в бронхиальном секрете, т. е. проявлять разжижающий эффект, он противопоказан при влажном кашле с обильной мокротой.

Разнонаправленность действия препарата Бромгекомб определяет целесообразность его применения практически при всех острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся нарушением отхождения мокроты и нетяжелой бронхообструкцией.

Результаты проведенных клинических исследований продемонстрировали эффективность и безопасность применения аналогичных препаратов у взрослых и детей при ОРИ и хронических заболеваниях легких, протекающих с БОС [12, 21, 23–28]. Контролируемые исследования подтвердили безопасность применения аналогов у больных бронхиальной астмой [29].

Отметим, что препарат следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим метилксантины, ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, а также пожилым лицам и пациентам с сопутствующими кардиологическими заболеваниями, т. к. существует вероятность возникновения тахиаритмии, гипотензии, что обусловлено, прежде всего, входящим в его состав сальбутамолом. Не рекомендуется прием одновременно с неселективными β-адреноблокаторами [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексная терапия с включением комбинированного препарата Бромгекомб, благодаря синергизму входящих в его состав компонентов, способствует продуктивному лечению при острых и обострениях хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся кашлем, мукостазом и явлениями нетяжелой бронхиальной обструкции, обеспечивает хороший комплаенс, в т. ч. за счет сиропной формы, что особенно актуально в амбулаторной педиатрической практике.

Поступила / Received 01.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2023
Принята в печать / Accepted 23.09.2023

Список литературы / References

1. Niederman MS, Torres A. Respiratory infections. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166):220150. https://doi.org/10.1183/16000617.0150-2022.
2. Чучалин АГ, Абросимов ВН. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с.
3. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. *Кашель и его терапия у детей*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2020. 244 с.
4. Wu D, Xiang Y. Role of mucociliary clearance system in respiratory diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;48(2):275–284. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220372.
5. Seagrave J, Albrecht HH, Hill DB, Rogers DF, Solomonet G. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. *Respir Res*. 2012;13(1):98. https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-98.
6. Chu KK, Unglert C, Ford TN, Cui D, Carruth RW, Singh K et al. In vivo imaging of airway cilia and mucus clearance with micro-optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2016;7(7):2494–2505. https://doi.org/10.1364/BOE.7.002494.
7. Чучалин АГ (ред.). *Респираторная медицина*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 640 с.
8. Мельникова ИМ, Удальцова ЕВ, Мизерницкий ЮЛ. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(2):8–18. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitskiy YuL. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2018;97(2):8–18. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
9. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Weir K, Rubin BK, Irwin RS. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: Systematic Reviews. *Chest*. 2016;149(1):106–119. https://doi.org/10.1378/chest.15-1403.
10. Геппе НА. *Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика*. М.: Медком-Про; 2019. 80 с.
11. Абдрахманова СТ, Абелевич ММ, Алискандиев АМ, Архипов ВВ, Астафьева НГ, Ашерова ИК и др. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru.
12. Соколова ЛВ, Мизерницкий ЮЛ, Сорокина ЕВ, Грязина ОВ. Применение препарата аскорил у детей с заболеваниями органов дыхания. *Вопросы современной педиатрии*. 2002;(1):45.
Sokolova LV, Mizernitskiy YuL, Sorokina EV, Gryazina OV. Application of the drug ascoril in children with respiratory diseases. *Current Pediatrics*. 2002;(1):45. (In Russ.)
13. Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83–89. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.
Mizernitskiy YuL, Dorovskaya NL, Melnikova IM. Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):83–89. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.
14. Симонова ОИ. Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;(1): 153–159. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/556.
Simonova OI. Administration of mucolytics with direct action in pediatric practice. *Current Pediatrics*. 2011;(1):153–159. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/556.
15. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. *Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей*. М.: Медпрактика-М; 2013. 120 с.
16. Капранов НИ, Каширская НЮ (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с.
17. Каганов СЮ (ред.). Фаркакотерапия в педиатрической пульмонологии. В: Царегородцев АД, Таболин ВА (ред.). *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии*. М.: Медпрактика-М; 2002. Т. 1. 512 с. Режим доступа: http://e-library.namdu.uz/50%20Тиббий%20фанлар/Царегородцев_А_Д_-_Таболин_В_А_-_Каганов_С_Ю_Руководство_по_фармакотерапии.pdf
18. Делягин ВМ, Быстрова НЮ. *Антибактериальные и мукоактивные препараты*. М.: Алтус; 1999. 70 с.
19. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ, Доровская НЛ. Альтернативный метод противокашлевой терапии у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(2):68–72. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-2-68-72.
Mizernitskiy YuL, Melnikova IM, Dorovskaya NL. Alternative method of antitussive therapy in children with acute respiratory infections. *Current Pediatrics*. 2019;14(2):68–72. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-2-68-72.

20. Малявин АГ, Белоцерковская ЮГ, Болиева ЛЗ, Вершинина МВ, Журавлева МВ, Зайцев АА и др. Практические аспекты применения новой фиксированной комбинации препаратов амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол в терапии острого бронхита у взрослых. Резолюция совета экспертов. *Профилактическая медицина*. 2023;26(6):108–112.
Malyavin AG, Belotserkovskaya YuG, Bolieva LZ, Vershinina MV, Zhuravleva MV, Zaitsev AA et al. Practical aspects of the application of a new drug combination of ambroxol + guaiphenesine + levosalbutamol in the treatment of acute bronchitis in adults. Experts council resolution. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(6):108–112. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/profmed202326061108.
21. Клячкина ИЛ, Синопальников АИ. Фиксированные комбинации мукоактивных препаратов в программе лечения кашля. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):74–82. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
Klyachkina IL, Sinopalnikov AI. Fixed combinations of mucoactive drugs in the program of cough treatment. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(1):74–82. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
22. Щугарева КБ, Пак АМ, Нименко СА. Клиническая эффективность влияния комбинированного экспекторанта у пациентов с бронхоэктазиями. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013;28(2):104. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/tdvjyd.
Shchugareva KB, Pak AM, Nimenko SA. Clinical effectiveness of the effect of combined expectorant in patients with bronchiectasis. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2013;28(2):104. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/tdvjyd.
23. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;(12):1450–1457. https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91.
Zaitsev AA, Okovityj SV. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;(12):1450–1457. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91.
24. Геппе НА, Селиверстова НА, Малышев ВС, Машукова НГ, Колосова НГ. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии. *РМЖ*. 2011;19(22):1371–1374. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Prichiny_bronhialynoy_obstrukcii_u_detey_i_napravleniya_terapii.
Geppe NA, Seliverstova NA, Malyshev VS, Mashukova NG, Kolosova NG. Causes of bronchial obstruction in children and directions of therapy. *RMJ*. 2011;19(22):1371–1374. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Prichiny_bronhialynoy_obstrukcii_u_detey_i_napravleniya_terapii.
25. Княжеская НП, Боков ЕВ, Татарский АР. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ*. 2013;(7):368. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyy_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/?print_page=Y#ixzz5x2BryaDF.
Knyazheskaya NP, Bokov EV, Tatarsky AR. Combined drug Ascoril in the therapy of cough and bronchoobstruction. *RMJ*. 2013;(7):368. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyy_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/?print_page=Y#ixzz5x2BryaDF.
26. Мещеряков ВВ, Синевич ОЮ, Павлинова ЕБ, Рябикова ДА, Каштанова ВК, Сафонова ТИ и др. Эффективность и безопасность оральной формы Сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2003;82(6):68–70. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/archive?show=278&section=1746.
Mescheryakov VV, Sinevich OYU, Pavlinova EB, Ryabikova DA, Kashtanova VK, Safonova TI et al. Efficacy and safety of the oral form of Salbutamol (on the example of the drug Ascoril) in the treatment of exacerbations of bronchial asthma in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2003;82(6):68–70. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/archive?show=278&section=1746.
27. Нургожин ТС, Гуляев АЕ, Ермекбаева БА, Жаугашева СК, Абуова ГТ, Ан ЭА. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в республике Казахстан и в республике Узбекистан. *Клиническая медицина*. 2013;91(6):50–55. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/qiurwb.
Nurgozhin TS, Gulyaev AE, Ermekbaeva BA, Zhaugasheva SK, Abuova GT, An EA. Results of international multicentre non-interventional clinical study of the effectiveness and safety of ascoril expectorant for the treatment of cough in Kazakhstan and Uzbekistan. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;91(6):50–55. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/qiurwb.
28. Сергиенко АВ, Ивашев МН. Фармакодинамический синергизм аскорила. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;(11-1):38. Режим доступа: https://expeducation.ru/ru/article/view?id=8286.
Sergienko AV, Ivashev MN. Pharmacodynamic synergism of ascoril. *International Journal of Experimental Education*. 2015;(11-1):38. (In Russ.) Available at: https://expeducation.ru/ru/article/view?id=8286.
29. Prabhu Shankar S, Chandrashekharan S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.Л. Мизерницкий**
Обзор литературы – **И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий**
Перевод на английский язык – **И.М. Мельникова**
Редактирование – **И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Yury L. Mizernitskiy**
Literature review – **Irina M. Melnikova, Yury L. Mizernitskiy**
Translation into English – **Irina M. Melnikova**
Editing – **Irina M. Melnikova, Yury L. Mizernitskiy**
Approval of the final version of the article – **Irina M. Melnikova, Yury L. Mizernitskiy**

Информация об авторах:

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru
Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; yulmiz@mail.ru

Information about the authors:

Irina M. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionary St., Yaroslavl, 150000, Russia; imyar@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, Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery; Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; yulmiz@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-367

Обзорная статья / Review article

Парацетамол и ибупрофен в терапии боли и лихорадки у детей: современные взгляды на выбор препарата

И.Н. Захарова[1], https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru
И.В. Бережная[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-2847-6268, berezhnaya-irina26@yandex.ru
В.В. Пупыкина[1], https://orcid.org/0000-0003-2181-8138, vika-pupykina@mail.ru
А.Д. Гостюхина[1], https://orcid.org/0000-0003-3774-2633, gostuhinaa@gmail.com
Н.Ф. Дубовец[2], https://orcid.org/0000-0003-3278-4797, skorpionka_n@mail.ru

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[2] Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен широко используются для купирования лихорадки и облегчения болевого синдрома у детей. Их эффекты похожи, но различаются силой и механизмами воздействия на организм. Парацетамол – это лекарственное средство, которое является производным парааминофенола и обладает антипиретическими и обезболивающими свойствами. Несмотря на то что парацетамол официально используется в качестве лекарственного средства уже более 75 лет, его механизм биологического действия не до конца изучен. В педиатрической практике парацетамол чаще используется как антипиретик, но в последние годы в связи с развитием технологий и появлением новых форм на рынке он начал использоваться и как обезболивающий препарат при многих заболеваниях, включая онкологические, ревматологические и др. Ибупрофен является наиболее часто используемым нестероидным противовоспалительным препаратом с выраженными анальгезирующими и антипиретическими свойствами. Ибупрофен – неселективный ингибитор циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – влияет через угнетение синтеза простагландинов на центр терморегуляции в гипоталамусе. В детской популяции наиболее частыми показаниями для приема ибупрофена являются лихорадка, боль в горле, ушах, головная и зубная боль, посттравматическая и скелетно-мышечная боль, воспалительные заболевания суставов. Парацетамол и ибупрофен безопасны для применения в педиатрической практике при соблюдении правил дозирования и одобрены для приема Всемирной организацией здравоохранения, FDA и другими экспертными организациями. Кроме этого, появление новых форм выпуска данных лекарственных средств наиболее важно в педиатрии.

Ключевые слова: дети, лихорадка, безопасность жаропонижающих средств, ибупрофен, парацетамол, ацетаминофен

Для цитирования: Захарова ИН, Бережная ИВ, Пупыкина ВВ, Гостюхина АД, Дубовец НФ. Парацетамол и ибупрофен в терапии боли и лихорадки у детей: современные взгляды на выбор препарата. *Медицинский совет*. 2023;17(17):84–90. https://doi.org/10.21518/ms2023-367.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Paracetamol and ibuprofen in the treatment of pain and fever in children: modern views on the choice of a drug

Irina N. Zakharova[1], https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru
Irina V. Berezhnaya[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-2847-6268, berezhnaya-irina26@yandex.ru
Viktoria V. Pupykina[1], https://orcid.org/0000-0003-2181-8138, vika-pupykina@mail.ru
Anastasia D. Gostyukhina[1], https://orcid.org/0000-0003-3774-2633, gostuhinaa@gmail.com
Nataliya F. Dubovets[2], https://orcid.org/0000-0003-3278-4797, skorpionka_n@mail.ru

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

[2] Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen are commonly used to relieve fever and pain in children. Their effects are similar, but differ in strength and mechanisms of action on the body. Acetaminophen, a para-aminophenol derivative, has antipyretic and analgesic properties. Despite the fact that paracetamol has been officially used as a drug for more than 75 years, its mechanism of biological action has not been sufficiently studied. In paediatric practice, paracetamol is more often used as an antipyretic, but in recent years, with the development of technology and emergence of new dosage forms on the market, it came into common use as an analgesic in many diseases, including oncological, rheumatological, etc. Ibuprofen is the most commonly used non-steroidal anti-inflammatory drug with pronounced analgesic and antipyretic properties. Ibuprofen,

© Захарова ИН, Бережная ИВ, Пупыкина ВВ, Гостюхина АД, Дубовец НФ, 2023

a non-selective inhibitor of cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2), affects the hypothalamic thermoregulatory center via inhibition of prostaglandin synthesis. In the paediatric population, the most common indications for the use of ibuprofen are fever, sore throat, ear pain, headache and toothache, post-traumatic and musculoskeletal pain, and inflammatory joint diseases. Paracetamol and ibuprofen are safe for use in paediatric practice, if dosing rules are observed, and are approved for use by the World Health Organization, FDA and other expert organizations. In addition, the emergence of new presentation forms of these drugs is most important in paediatrics.

Keywords: children, fever, safety of antipyretics, ibuprofen, paracetamol, acetaminophen

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Pupykina VV, Gostyukhina AD, Dubovets NF. Paracetamol and ibuprofen in the treatment of pain and fever in children: modern views on the choice of a drug. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):84–90. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-367.

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

ВВЕДЕНИЕ

Парацетамол и ибупрофен – это два самых популярных и широко используемых безрецептурных препарата для снижения температуры и облегчения боли у детей. Однако, несмотря на их широкое применение, рекомендации по их использованию у маленьких детей (до 1 года) различаются [1].

Парацетамол (ацетаминофен) уже долгое время применяется для купирования лихорадки у детей и считается одним из самых безопасных и эффективных широко используемых препаратов в мире. Он действует на центральную нервную систему, блокируя синтез простагландинов, что помогает снизить температуру и облегчить боль. Парацетамол также имеет противовоспалительное действие, хотя его эффективность в этом аспекте не так высока, как у ибупрофена [2].

ПАРАЦЕТАМОЛ: ОТ ИСТОРИИ К СОВРЕМЕННОСТИ

Парацетамол был впервые синтезирован в 1878 г. американским химиком Хармоном Нортропом Морсом. Однако его обезболивающие свойства были открыты лишь в 80-х гг. XIX в., когда два молодых врача Арнольд Чан и Пол Хеппа в борьбе с гельминтами по ошибке ввели пациенту вместо нафталина ацетанилид. Пациент почувствовал облегчение от боли и лихорадки, и с 1886 г. благодаря этому открытию препарат стал использоваться в медицинской практике под названием «антифебрин» [3]. Востребованность его была недолгой, т. к. ацетанилид обладал высокой токсичностью. Это привело к большему количеству исследований по менее токсичным производным ацетанилида. Наиболее подходящими соединениями оказались фенацетин и N-ацетил-п-аминофенол. Первые клинические испытания с этими двумя производными ацетанилида были проведены немецким фармакологом Йозефом фон Мерингом. На основании первых испытаний ученый пришел к выводу, что именно молекулярная формула парацетамола имеет сходную с ацетанилидом токсичность. Это позволило остановить свой выбор на другом химическом соединении – фенацетине, который и был первым препаратом, введенным в терапию в 1887 г. [4]. Фенацетин широко вошел в медицинскую практику в виде анальгетических смесей. Так, например, в Польше препарат имел популярность и свободную доступность в виде таблеток в упаковке «таблетки с крестом» для приема самостоятельно без назначения врача. Но уже через 6 лет его обезболивающее действие связали с развитием анальгетической нефропатии, особенно в группе пациентов, которые использовали его длительно [5]. Понадобилось еще более полувека (55 лет) для открытия факта, что именно соединение ацетаминофена и является главным метаболитом, отвечающим за обезболивающий и жаропонижающий эффект. Бернард Броди и Юлиус Аксельрод в 1948 г. доказали, что парацетамол является основным активным метаболитом ацетанилида и фенацетина, не имеет токсичности, не вызывает метгемоглобинемию, зато обезболивающий и жаропонижающий эффекты сопоставимы с ацетанилидом. Фактически уже через полгода после открытия данных эффектов ацетаминофен (парацетамол) стал популярным и общедоступным лекарственным средством [6]. Это открытие произвело революцию на фармацевтическом рынке обезболивающих препаратов, и с тех пор парацетамол обрел свою ошеломительную популярность во многих странах мира [1].

В СССР парацетамол применяли, но популярностью он не пользовался и токсических эффектов не отмечали. Впервые в мире обратили внимание на возможную токсичность парацетамола в 1977 г., рекомендуемая доза парацетамола тогда была в несколько раз ниже нынешней: максимальная разовая – 0,5 г вместо сегодняшнего 1 г, а суточная – всего 1,5 г (для взрослых). В 90-е гг. прошлого века, когда в Российской Федерации появилось огромное количество препаратов, содержащих в своем составе парацетамол, постепенно допустимые суточные дозы стали расти [7]. Сегодня в инструкции разовая рекомендованная доза составляет 1000 мг, а суточная выросла с 1,5 до 4 г. Для детей (с 3 мес. до 12 лет) максимальная разовая доза – 15 мг/кг массы тела 4 раза в сутки, максимальная суточная доза – 60 мг/кг массы тела. Интервал между приемами – не менее 4 ч. Максимальная суточная доза для детей старше 3–6 лет – 1000 мг [1].

Современные отечественные препараты, содержащие парацетамол, по качеству сравнимы с зарубежными аналогами по основным характеристикам. Чаще всего парацетамол применяется у детей в качестве антипиретического

[1] Энциклопедия лекарств РЛС®. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/drugs/paracetamol-920.

и болеутоляющего средства. Однако в последние годы благодаря разработке новых лекарственных форм его использование стало более распространенным и во взрослой практике [8].

В настоящее время в России применение парацетамола в онкологии входит в стандарты лечения хронической боли, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Российским обществом специалистов по клинической онкологии (RUSSCO), на этапе паллиативного наблюдения больных [9]. Парацетамол также широко используется в терапии боли при самых разных патологиях: в ревматологии, хирургии, онкологии, при множестве заболеваний, сопровождающихся острой и хронической болью. Его можно применять в различных формах: в виде монокомпонентных таблеток и ректальных суппозиториев и комбинированных форм, включающих сочетание с опиоидными анальгетиками, например «парацетамол + трамадол». На госпитальном этапе парацетамол может быть использован путем парентерального введения. Использование парацетамола имеет очень широкий спектр, учитывая его многообразие форм выпуска [10].

Парацетамол – это лекарственное средство, которое является производным парааминофенола и обладает антипиретическими и обезболивающими свойствами. Несмотря на то что парацетамол официально используется в качестве лекарственного средства уже более 75 лет, его механизм биологического действия не до конца изучен. Парацетамол отличается от всех нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) по действию, обсуждается несколько механизмов его влияния. НПВС действуют, блокируя ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2, а парацетамол реализует свое влияние через уменьшение продукции простагландинов PGE2 в головном мозге [11]. После деацетилирования в печени парацетамол превращается в пара-аминофенол, который проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и затем метаболизируется до N-арахидоноилфен оламина (AM404), т. е. непрямым путем угнетает активность пероксидазы и снижает синтез простагландинов [12, 13]. В эксперименте R. Flower, J. Wayne показали, что ЦОГ-зависимый анальгезирующий механизм парацетамола связан с участием другого изофермента ЦОГ, названного ЦОГ-3 [11]. ЦОГ-3 – это вариант сплайсинга экзона ЦОГ-1, который был идентифицирован в коре головного мозга собак и проявлял избирательную чувствительность к парацетамолу [14]. Однако дальнейшие геномные и кинетические исследования показали, что полноразмерная каталитически активная форма ЦОГ-3 не существует у людей [15, 16] и что селективное действие ЦОГ-3 вряд ли будет иметь клиническое значение [17]. Еще один механизм действия обусловлен влиянием на каннабиноидные рецепторы центральной нервной системы, участвующие в ноцицептивном контроле. В эксперименте показано, что введение антагониста каннабиноидных CB1-рецепторов SR141716 A предотвращает развитие антиноцицептивного эффекта парацетамола [2, 18].

Особенность парацетамола в том, что его противовоспалительная активность практически отсутствует из-за низкой связи с циклооксигеназой (ЦОГ) в очаге воспаления вследствие высокой концентрации перекисей. Парацетамол преимущественно блокирует простагландины PGE2 в головном мозге и не оказывает влияния на активацию нейтрофилов или периферическое действие (чрезвычайно незначительное влияние па синтез простагландинов в периферических тканях) [19]. Хотя последние эксперименты показали участие метаболита AM404 в активации ваниллоидного рецептора TRPV 1, исследование на мышиной модели показало, что у грызунов, предварительно обработанных антагонистом TRPV 1, капсаицином, анальгезирующий эффект парацетамола практически отсутствовал [20]. Таким образом, несмотря на современные возможности новых методов исследований, механизм биологического действия парацетамола еще остается не до конца изученным.

В терапевтических дозах парацетамол обладает сравнительно небольшой токсичностью, однако у пациентов с патологией печени и метаболическими нарушениями возможны нежелательные явления при его использовании. Например, задержка выведения парацетамола и его метаболитов может наблюдаться у детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы. В этой группе детей применение парацетамола может вызвать гемолиз эритроцитов и лекарственную гемолитическую анемию. Болезни печени и прием активаторов печеночных оксидаз (например, ксимедон, некоторые гепатопротекторы и др.) также повышают токсичность парацетамола [21].

Токсическое действие парацетамола связано с его метаболитом, N-ацетил-р-бензохинонимином, который обычно безопасно инактивируется в организме при помощи глутатиона. Однако при передозировке парацетамола уровень глутатиона может снизиться, что приводит к развитию интоксикации и повреждению печени. Токсический эффект у детей проявляется только при приеме разовой дозы более 100 мг/кг [21]. Прием высоких доз препаратов в тяжелых случаях может приводить к развитию фульминантного некроза печени, требующего трансплантации. Исследования показывают, что отравление парацетамолом является наиболее распространенной причиной тяжелого повреждения печени, требующего трансплантации, особенно в США и Австралии. В Европе показатели смертности от токсического повреждения печени, вызванного передозировкой парацетамола, значительно различаются. Например, в Ирландии этот показатель составляет 52%, в Великобритании – 28%, во Франции – 18%, в Нидерландах – 8%, а в Италии – всего 1% [10].

ПАРАЦЕТАМОЛ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Международные исследования и публикации подтверждают отсутствие потенциального токсического эффекта парацетамола у детей при использовании его в рекомендуемой дозировке. В отличие от других жаропонижающих и анальгезирующих препаратов парацетамол не оказывает периферических эффектов, точнее оказывает чрезвычайно незначительное влияние на синтез простагландинов в периферических тканях, и не

вызывает повреждения желудочно-кишечного тракта у детей. ВОЗ рекомендует использовать парацетамол в качестве препарата первой линии выбора для снижения лихорадки и облегчения боли у детей старше 3 мес.

Таким образом, несколько руководств рекомендуют парацетамол в качестве оптимального варианта при болевых состояниях от легкой до умеренной степени, таких как головная боль и приступы мигрени, послеоперационная боль и хронический остеоартрит при ограниченной продолжительности лечения [22–26]. Обезболивающий эффект парацетамола имеет четкую дозозависимую реакцию [27]. Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (ANSM) рекомендовало начинать прием парацетамола с минимальной дозы (5 мг/кг массы в сутки) [25]. В педиатрической практике существует несколько лекарственных форм парацетамола: таблетки, суспензии с разным вкусом и суппозитории. Для детей форма лекарственного средства имеет очень важное значение, даже если это суспензии. Сегодня на фармацевтическом рынке появились варианты концентрированных форм – форте. Компания АО «Фармстандарт» представила новую разработку детского варианта парацетамола Парацетамол ФортеКидс в суспензии. Этот концентрированный препарат предназначен для детей с 6-летнего возраста с концентрацией действующего вещества 250 мг в 5 мл. Для детей-дошкольников и младших школьников часто невозможно использовать таблетированные препараты и суппозитории, использование же суспензии в стандартной дозе требует большого объема на однократный прием. Данный вариант удобен в использовании, экономичен и произведен по стандартам GMP.

ИБУПРОФЕН

Ибупрофен – второй наиболее часто используемый препарат для лечения жара и боли, является НПВС, обладающим жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Важно отметить, что парацетамол и ибупрофен имеют разные механизмы действия и могут быть применены в комбинации для достижения более эффективного контроля над температурой и болевыми ощущениями [28, 29].

Сразу после создания ибупрофен получил название «супераспирин», т. к. по своей эффективности и безопасности он превосходил все существующие обезболивающие препараты. Дело в том, что в середине XX в. в качестве лекарственного средства для купирования боли при артритах применялись аспирин, кортикостероиды, опиоиды, фенилбутазон и инъекции золота. Аспирин был доступен для покупки в аптеках без рецепта и широко использовался больными для самолечения. Его зачастую бесконтрольное использование приводило к большому числу случаев язвенных кровотечений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Токсичность высоких доз кортикостероидов и фенилбутазона также была уже известна врачам, а парацетамол уступал им в силе эффекта обезболивания. Перед учеными стоял вопрос о создании нового препарата, обладающего меньшей токсичностью и сохраняющего свои противовоспалительные и обезболивающие свойства [30].

Доктор Стюарт Адамс и химик Джон Николсон начали свою работу над созданием такой молекулы еще в 1953 г. Через 8 лет, после нескольких неудачных попыток синтеза в лаборатории, была получена молекула 2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты и подан патент на «Противовоспалительные агенты», в число которых входил и будущий ибупрофен [31]. После проведения необходимых клинических исследований с участием больных ревматоидным артритом было признано, что ибупрофен не уступает по эффективности аспирину и имеет при этом меньше негативного влияния на ЖКТ. Ибупрофен начал свой путь популярности с конца 60-х гг. прошлого века в Великобритании, когда он вошел в рекомендации по терапии ревматоидного артрита [32].

В настоящее время ибупрофен является наиболее часто используемым НПВС. Несмотря на то что противовоспалительные свойства у него выражены слабее, чем у других препаратов этой группы, ибупрофен обладает более продолжительными антипиретическим и анальгезирующим эффектами. Механизм действия связан с неселективным ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2, угнетением синтеза простагландинов и влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе [30, 33]. Простагландины принимают участие в регуляции боли, гомеостаза, кровообращения, функции ЖКТ и почек, онкогенезе, реакции организма на стресс, контролируют установочный отдел терморегуляции в гипоталамусе [33]. Снижение выработки простагландинов приводит к нормализации внутриклеточного содержания циклического АМФ, ионов Ca2+ и Na/Ca-соотношения, что сопровождается уменьшением теплопродукции и приводит к нормализации температуры тела (антипиретический эффект НПВС). Анальгезирующий и противовоспалительный эффекты достигаются местным действием ибупрофена – в локусе воспаления уменьшается образование брадикинина, эндогенных пирогенов, других биологически активных веществ, радикалов кислорода и монооксида азота, что приводит к снижению активности воспалительного процесса и уменьшению боли [34, 35].

Фармакокинетика ибупрофена хорошо изучена у детей и у взрослых. При пероральном приеме препарат всасывается в верхних отделах ЖКТ за 45 мин – 2 ч (в зависимости от времени последнего приема пищи). Далее препарат связывается с белками плазмы крови, где его период полураспада относительно короткий – 2 ч, с чем связывают его небольшое токсическое воздействие на ЖКТ [34, 36]. Дальнейший метаболизм ибупрофена происходит в печени через систему цитохрома P450 и конъюгацию с глюкуроновой кислотой. Метаболиты полностью выводятся почками через 24 ч после приема последней дозы. Очень важным свойством ибупрофена является его способность проходить через ГЭБ и присутствовать в цереброспинальной жидкости в свободном, не связанном с альбуминами виде. Это обусловливает его антипиретический и анальгезирующий эффекты [12].

РОЛЬ ИБУПРОФЕНА В ПЕДИАТРИИ

Педиатрам следует помнить, что из организма новорожденных и детей первых месяцев жизни ибупрофен выводится медленнее, чем у детей после 3 лет, однако проведенные исследования показали его безопасность для младенцев при расчете используемой дозировки по весу [37, 38].

Основные нежелательные явления ибупрофена и других НПВС обусловлены их механизмом действия – ингибированием ЦОГ. Снижение выработки простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ приводит к уменьшению количества пристеночной защитной слизи и повышению риска повреждения стенки органа [39]. При этом риск желудочно-кишечных кровотечений у ибупрофена ниже, чем у других НПВС, что доказано многими исследованиями [40–42]. Ибупрофен имеет более низкий риск развития кардиоваскулярных осложнений по сравнению с другими НПВС, однако сохраняется возможность нефро- и гепатотоксичности, что зависит от дозировки, приема других лекарственных препаратов и сопутствующих заболеваний [43]. Во время вспыхнувшей в 2020 г. пандемии COVID-19 в научном обществе были расхождения по поводу того, следует ли использовать НПВС, в частности ибупрофен, для купирования лихорадки и не ухудшает ли прием этих препаратов течение заболевания. За эти годы было набрано достаточно данных о том, что прием НПВС не повышает подверженность организма инфекции SARS-CoV-2, не ухудшает течение и прогнозы заболевания и не влияет на иммунный ответ после вакцинации [44]. В литературных источниках появляются новые данные о возможном антипролиферативном эффекте ибупрофена на раковые клетки. Согласно последним обзорам и исследованиям, по сравнению с другими НПВС ибупрофен имеет достаточно благоприятный профиль безопасность и является эффективным анальгетиком для купирования острой и хронической боли [41].

Спектр состояний, при которых возможен прием ибупрофена, огромный. Его анальгезирующий эффект проявляется при болях различного генеза [8]. Обзор литературы от 2017 г. показал сравнительную эффективность ибупрофена и парацетамола в купировании симптомов лихорадки [45, 46]. В другом исследовании жаропонижающий эффект ибупрофена развивается значительно быстрее (в течение 15 мин), чем у парацетамола, и продолжается дольше (8 ч) [45]. Прием ибупрофена рекомендован для купирования выраженной боли в горле, постоперационной боли, боли при первичной дисменорее, зубной боли (в комбинации с парацетамолом), головной боли напряжения и мигрени и многих других состояний [39, 47–49]. В детской популяции наиболее частыми показаниями для приема ибупрофена являются лихорадка, боль в горле, ушах, головная и зубная боль, посттравматическая и скелетно-мышечная боль, воспалительные заболевания суставов [12].

Препарат для детей используется в разовой дозировке 5–10 мг/кг 3 раза в сутки. [25]. Выпускается в разных лекарственных формах – таблетки, суспензии, растворы для приема внутрь и внутривенного введения, суппозитории и гель [33]. По данным FDA и ВОЗ, ибупрофен наравне с парацетамолом является препаратом выбора в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства у детей с 3 мес.[2] Для детей чаще всего не подходят таблетированные формы из-за сложности приема, особенно у детей младшего возраста. Парентеральные формы рекомендовано использовать только в тяжелых случаях болезни и в стационаре. В амбулаторной практике остается возможность применения суспензии и суппозиториев. Эффективность ибупрофена имеет дозозависимый эффект. Новый лекарственный препарат на российском фармацевтическом рынке Ибупрофен форте содержит 200 мг в 5 мл или 40 мг в 1 мл, разрешен с 1 года. Особенность формы Ибупрофен форте состоит в том, что в 1 мл суспензии содержится двойная доза действующего вещества, что позволяет использовать меньший объем препарата на один прием. Это важно для детей, которые не любят принимать лекарства, также способствует снижению количества вспомогательных веществ и консервантов. Бóльшая концентрация ибупрофена в 1 мл суспензии часто удобнее в использовании у детей. Новый вариант выпуска ибупрофена – Ибупрофен форте может быть использован для лечения боли и лихорадки в педиатрической практике с учетом правильно выбранной дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно актуальным клиническим рекомендациям МЗ РФ у детей до 6 лет с целью купирования лихорадки возможно использование только двух препаратов – ибупрофена и парацетамола. Их эффективность и безопасность хорошо изучены, а недавние исследования показали, что правильное дозирование ибупрофена и парацетамола может иметь большое значение для достижения оптимальных результатов [50]. Неконтролируемое или неправильное использование этих препаратов может привести к нежелательным явлениям и осложнениям [51].

Поступила / Received 02.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2023
Принята в печать / Accepted 11.10.2023

[2] WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses 2012. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720867.

Список литературы / References

1. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health*. 2014;9(3):675–729. https://doi.org/10.1002/ebch.1978.
2. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006;12(3–4):250–275. https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x.
3. Singh RK, Kumar A, Mishra AK. Chemistry and Pharmacology of Acetanilide Derivatives: A Mini Review. *Letters in Organic Chemistry*. 2019;16(1):6–15. https://doi.org/10.2174/1570178615666180808120658.
4. Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11–23. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779190.
5. Von Mering J. Beiträge zur Kenntnis der Antipyretica. *Ther Monatsch*. 1893;7:577–587.
6. Brodie BB, Axelrod JJ. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1948;94(1):29–38. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18885611.
7. Габинет Е, Тедер К, Меос А. Сравнительный анализ препаратов парацетамола российского и западноевропейского производства. *Фармация*. 2011;(2):8–11. Режим доступа: https://elibrary.ru/neaxrh.

Gabinet E, Teder K, Meos A. Comparative analysis of paracetamol manufactured in Russia and Western Europe. *Pharmacy*. 2011;(2):8–11. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/neaxrh.
8. Дроздов ВН, Багдасарян АА, Сереброва СЮ, Муратов КМ, Стародубцев АК, Бондаренко ДА. Оптимальный выбор анальгетического и жаропонижающего препарата в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2019;(2):106–112. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-106-112.
Drozdov VN, Bagdasaryan AA, Serebrova SYu, Muratov KM, Starodubtsev AK, Bondarenko DA. The optimal choice of an analgesic and antipyretic drug in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):106–112. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-106-112.
9. Когония ЛМ, Волошин АГ, Новиков ГА, Сидоров АВ, Шаймарданов ИВ. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2017;7(3s2):566–581. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_46.pdf.
Kogoniya LM, Voloshin AG, Novikov GA, Sidorov AV, Shaymardanov IV. Practical guidelines for treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Malignant Tumours: RUSSCO Practice Guidelines*. 2017;7(3s2):566–581. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_46.pdf.
10. Зотов ПБ, Любов ЕБ, Абузарова ГР, Скрябин ЕГ, Кляшев СМ, Петров ВГ. Парацетамол как средство суицидальных действий в России и за рубежом. *Суицидология*. 2019;10(4):99–119. https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119.
Zotov PB, Lyubov EB, Abuzarova GR, Scriabin EG, Klyashev SM, Petrov VG. Paracetamol among the means of suicidal actions in Russia and abroad. *Suicidology*. 2019;10(4):99–119. (In Russ.) https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119.
11. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972;240(5381):410–411. https://doi.org/10.1038/240410a0.
12. Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr*. 2019;71(1):82–99. https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05453-1.
13. Mallet C, Desmeules J, Pegahi R, Eschalier A. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *J Pain Res*. 2023;16:1081–1094. https://doi.org/10.2147/JPR.S393809.
14. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. 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. Schwab JM, Beiter T, Linder JU, Laufer S, Schulz JE, Meyermann R, Schluesener HJ. COX-3--a virtual pain target in humans? *FASEB J*. 2003;17(15):2174–2175. https://doi.org/10.1096/fj.03-0595lte.
16. Dinchuk JE, Liu RQ, Trzaskos JM. COX-3: in the wrong frame in mind. *Immunol Lett*. 2003;86(1):121. https://doi.org/10.1016/s0165-2478(02)00268-7.
17. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12(1):46–55. https://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00008.
18. Muramatsu S, Shiraishi S, Miyano K, Sudo Y, Toda A, Mogi M et al. Metabolism of AM404 From Acetaminophen at Human Therapeutic Dosages in the Rat Brain. *Anesth Pain Med*. 2016;6(1):e32873. https://doi.org/10.5812/aapm.32873.
19. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21(3):201–232. https://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x.
20. Pickering G, Creveaux I, Macian N, Pereira B. Paracetamol and Pain Modulation by TRPV1, UGT2B15, SULT1A1 Genotypes: A Randomized Clinical Trial in Healthy Volunteers. *Pain Med*. 2020;21(4):661–669. https://doi.org/10.1093/pm/pnz037.
21. Ералиева БА, Абильмажинова АА, Альмаханова АН, ЛК Кан, Дуйсенбек АС. Побочные эффекты НПВС у детей (на примере клинического случая). В: *Актуальные вопросы лекарственного обеспечения и контроль качества препаратов: сборник трудов научно-практической конференции. Воронеж, 27 мая 2021 года*. Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 2021. С. 40–43. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/ngqkwt.
22. Захарова ИН, Заплатников АЛ, Творогова ТМ, Мачнева ЕВ. Педиатру – о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь. *Медицинский совет*. 2016;(1):140–147. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-66-72.
Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Tvorogova TM, Machneva EB. To pediatrician about feverish conditions in children: what to know and know how. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(1):140–147. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-66-72.
23. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707.
24. Haag G, Diener HC, May A, Meyer C, Morck H, Straube A et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). *J Headache Pain*. 2011;12(2):201–217. https://doi.org/10.1007/s10194-010-0266-4.
25. Gaul C, Eschalier A. Dose can help to achieve effective pain relief for acute mild to moderate pain with over-the-counter paracetamol. *Open Pain J*. 2018;11(1):12–20. https://doi.org/10.2174/1876386301811010012.
26. Perrot S, Eschalier A, Desmeules J, Lanteri-Minet M, Attal N. Practice guidelines for the treatment of acute migraine and chronic knee osteoarthritis with paracetamol: an expert appraisal on evolution over time between scientific societies. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(9):1579–1585. https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2076475.
27. McQuay HJ, Moore RA. Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) in analgesic studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):271–278. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02723.x.
28. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215–2225. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60245-6.
29. Paracetamol or ibuprofen for fever or pain in children under 2 years old. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1342. https://doi.org/10.1111/jpc.15486.
30. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155–1661. https://doi.org/10.5001/omj.2010.49.
31. Halford GM, Lordkipanidzé M, Watson SP. 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams. *Platelets*. 2012;23(6):415–422. https://doi.org/10.3109/09537104.2011.632032.
32. Chalmers TM. Clinical experience with Ibuprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1969;28(5):513–517. https://doi.org/10.1136/ard.28.5.513.
33. Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ, Антипова ЕК. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):118–124. Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31269.
Morozova TE, AndruShchishina TB, Antipova EK. Ibuprofen: safety and efficiency of its use in wide clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(3):118–124. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31269.
34. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs*. 2017;77(12):1295–1311. https://doi.org/10.1007/s40265-017-0751-z.
35. Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Рациональное применение жаропонижающих средств при острых респираторных заболеваниях у детей. *Медицинский совет*. 2018;(2):77–81. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-77-81.
Melnikova IM, Mizernitsky YuL. Prudent use of anti-febrile drugs in acute respiratory diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):77–81. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-77-81.
36. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(4):465–469. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01406.x.
37. Прохорович ЕА. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. *РМЖ*. 2020;(6):2–9. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Nesteroidnye_protivovospalitelynye_preparaty__sobranie_klonov_ili_sodrughestvo_yarkih_individualynostey_Vzglyad_klinicheskogo_farmakolog.
Prokhorovich E.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. *RMJ*. 2020;(6):2–9. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Nesteroidnye_protivovospalitelynye_preparaty__sobranie_klonov_ili_sodrughestvo_yarkih_individualynostey_Vzglyad_klinicheskogo_farmakologa.
38. Ziesenitz VC, Zutter A, Erb TO, van den Anker JN. Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged Between 3 and 6 Months. *Paediatr Drugs*. 2017;19(4):277–290. https://doi.org/10.1007/s40272-017-0235-3.
39. Nie W, Xu P, Hao C, Chen Y, Yin Y, Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(19):e19881. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019881.
40. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verrière F. Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):28–31. https://doi.org/10.1007/s100670200007.

41. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(1):61–82. https://doi.org/10.1007/s12325-019-01144-9.
42. Зацепина ЕЕ. Сравнительный анализ противовоспалительной активности некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;(9):1–4. https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49.
Zatsepina YY. Comparative analysis of the anti-inflammatory activity of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *International Research Journal*. 2022;(9):1–4. (In Russ.) https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49.
43. Ngo VTH, Bajaj T. Ibuprofen. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194439.
44. Laughey W, Lodhi I, Pennick G, Smart L, Sanni O, Sandhu S, Charlesworth B. Ibuprofen, other NSAIDs and COVID-19: a narrative review. *Inflammopharmacology*. 2023;31(5):2147–2159. https://doi.org/10.1007/s10787-023-01309-7.
45. Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(8):800–807. https://doi.org/10.1111/jpc.13507.
46. Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front Pediatr*. 2019;7:217. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00217.
47. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl. 1):1–28. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x.
48. Dwarica DS, Pickett SD, Zhao YD, Nihira MA, Quiroz LH. Comparing Ketorolac With Ibuprofen for Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(4):233–238. https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000740.
49. Timmerman A, Parashos P. Management of dental pain in primary care. *Aust Prescr*. 2020;43(2):39–44. https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.010.
50. Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ, Творогова ТМ, Колушкин ДС, Пупыкина ВВ, Родионов ИА. Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):88–95. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95.
Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG, Tvorogova TM, Kolushkin DS, Pupykina VV, Rodionov IA. Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):88–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95.
51. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726003.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Н. Захарова, И.В. Бережная**
Написание текста – **В.В. Пупыкина, А.Д. Гостюхина, И.В. Бережная**
Сбор и обработка материала – **И.В. Бережная**
Обзор литературы – **И.В. Бережная, Н.Ф. Дубовец**
Анализ материала – **И.В. Бережная**
Редактирование – **И.Н. Захарова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Н. Захарова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina N. Zakharova, Irina V. Berezhnaya**
Text development – **Viktoria V. Pupykina, Anastasia D. Gostyukhina, Irina V. Berezhnaya**
Collection and processing of material – **Irina V. Berezhnaya**
Literature review – **Irina V. Berezhnaya, Nataliya F. Dubovets**
Material analysis – **Irina V. Berezhnaya**
Editing – **Irina N. Zakharova**
Approval of the final version of the article – **Irina N. Zakharova**

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; zakharova-rmapo@yandex.ru
Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-педиатр, гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; berezhnaya-irina26@yandex.ru
Пупыкина Виктория Владимировна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; vika-pupykina@mail.ru
Гостюхина Анастасия Дмитриевна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; gostuhinaa@gmail.com
Дубовец Наталья Федоровна, врач-педиатр, заведующая приемным отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев. д. 28; skorpionka_n@mail.ru

Information about the author:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru
Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Gastroenterologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru
Viktoria V. Pupykina, Pediatrician, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika-pupykina@mail.ru
Anastasia D. Gostyukhina, Pediatrician, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; gostuhinaa@gmail.com
Nataliya F. Dubovets, Pediatrician, Head of the Emergency Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; skorpionka_n@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-337

Обзорная статья / Review article

Острая боль в горле у часто болеющих детей: возможности топической терапии

И.М. Кириченко[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-6966-8656, loririna@yandex.ru
В.И. Попадюк[1], https://orcid.org/0000-0003-3309-4683, lorval04@mail.ru
Н.С. Козлова[1,2], https://orcid.org/0000-0002-4437-9740, matyushkina.natalia@yandex.ru
А.И. Чернолев[1], https://orcid.org/0000-0003-3082-3182, chernolev_ai@pfur.ru
[1] Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Он Клиник на Новом Арбате; 121069, Россия, Москва ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1

Резюме
Боль в горле – наиболее частая причина обращения к врачам первичного звена (терапевтам, педиатрам, врачам общей практики) и оториноларингологам. Острая боль в горле, как правило, не является самостоятельным заболеванием и сопровождает чаще всего тонзиллофарингит, вызванный респираторными вирусными инфекциями. В детском возрасте удельный вес острых респираторно-вирусных заболеваний среди других инфекционных заболеваний может достигать 90%, причем доля часто болеющих детей составляет от 30 до 50%. Особенностью часто болеющих детей является высокая заболеваемость в независимости от сезонности и склонность к затяжному течению воспалительного процесса, рецидивированию и хронизации, вследствие чего внимание практических врачей обращено к рациональному лечению таких детей и профилактическим мерам, препятствующим развитию хронических заболеваний. Необоснованное применение системной антибиотикотерапии при острой боли в горле у часто болеющих детей приводит к развитию дисбактериоза и снижению мукозального иммунитета. Использование топического антисептического препарата Фарингазон при боли в горле у детей уменьшает воспалительные явления как при вирусных, так и при бактериальных инфекциях и уменьшает необходимость применения системной антибиотикотерапии. Действующее вещество препарата амбазон оказывает бактериостатическое действие при рассасывании во рту и активно в отношении *Streptococcus haemolyticus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans*, также обладает антимикотической активностью в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans*, который является сапрофитом, но при снижении иммунной защиты организма и дисбиозе проявляет патогенные свойства. Применение топической антимикробной терапии помогает уменьшить воспаление и ускорить выздоровление пациентов без системного назначения антибиотиков, а также обеспечивает сохранение микробиома, минимизируя возможность формирования антибиотикорезистентных штаммов.

Ключевые слова: боль в горле, часто болеющие дети, топические антибактериальные препараты, амбазон, Фарингазон

Для цитирования: Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Козлова НС, Чернолев АИ. Острая боль в горле у часто болеющих детей: возможности топической терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(17):93–100. https://doi.org/10.21518/ms2023-337.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute sore throat in frequently ill children: potential of topical therapy

Irina M. Kirichenko[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-6966-8656, loririna@yandex.ru
Valentin I. Popadyuk[1], https://orcid.org/0000-0003-3309-4683, lorval04@mail.ru
Natalia S. Kozlova[1,2], https://orcid.org/0000-0002-4437-9740, matyushkina.natalia@yandex.ru
Anna I. Chernolev[1], https://orcid.org/0000-0003-3082-3182, chernolev_ai@pfur.ru
[1] Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia
[2] International Medical Center On Clinics; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia

Abstract
Sore throat is the most common reason for visiting primary care doctors, pediatricians, and ENT doctors. Acute sore throat, as a rule, is not an independent disease and most often accompanies tonsillopharyngitis caused by respiratory viral infections. In childhood, the share of acute respiratory viral infections among other infectious diseases can reach up to 90%, and the proportion of frequently ill children ranges from 30 to 50%. A feature of frequently ill children is a high incidence of illness, regardless of seasonality, and a tendency to a protracted course of the inflammatory process. Uncontrolled systemic antibiotic therapy for acute sore throat in frequently ill children leads to the development of dysbacteriosis and a decrease in mucosal immunity. The use of the topical antibacterial drug Faringazon for sore throat in children reduces inflammation in both viral and bacterial infections and reduces the need for systemic antibiotic therapy. The active substance of Ambazon has a bacteriostatic effect when is kept in the mouth until it resorbs and is effective against *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, and also has antifungal effects against *Candida albicans* yeast fungus, which is a saprophyte, but exhibits pathogenic properties in decreased body's immune defence and dysbiosis. The use of topical

© Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Козлова НС, Чернолев АИ, 2023

antimicrobial therapy helps reduce inflammation and speed up the recovery of patients without prescription of systemic antibiotics, and also ensures the preservation of microbiome, reducing the probability of emergence of antibiotic resistant strains to the minimum.

For citation: Kirichenko IM, Popadyuk VI, Kozlova NS, Chernolev AI. Acute sore throat in frequently ill children: potential of topical therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):93–100. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-337.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в горле – наиболее частая причина обращения к врачам первичного звена (терапевтам, педиатрам, врачам общей практики) и оториноларингологам. Острая боль в горле, как правило, не является самостоятельным заболеванием и сопровождает чаще всего тонзиллофарингит, вызванный респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Из наиболее распространенных возбудителей ОРВИ ведущее место занимают риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, а также вирусы гриппа и парагриппа. Персистирование в организме герпесвирусной инфекции, такой как вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса 6-го типа, может способствовать развитию пролонгированного болевого синдрома в горле на фоне ОРВИ [1]. Бактериальные возбудители, например стрептококки, выявляются при тонзиллофарингите в 20,2–34% случаев в зависимости от сезонных и региональных условий и возраста пациентов [2–4].

В детском возрасте удельный вес ОРВИ среди других инфекционных заболеваний может достигать 90%, причем доля часто болеющих детей составляет от 30 до 50%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к часто болеющим (ЧБД) относятся дети, которые переносят более чем 6 эпизодов ОРВИ за год [5]. В Российской Федерации это каждый 4–5-й ребенок, что составляет более 60% всех заболеваний детского возраста [2]. Особенностью часто болеющих детей является высокая заболеваемость в независимости от сезонности, склонность к затяжному течению воспалительного процесса, рецидивированию и хронизации, вследствие чего внимание практических врачей обращено к рациональному лечению таких детей и профилактическим мерам, препятствующим развитию хронических заболеваний.

Характерно, что у ЧБД происходит нарушение работы звеньев как врожденного, так и адаптивного иммунитета, снижение мукозальной защиты слизистых верхних дыхательных путей и дисбиоз. Такие факторы, как рождение путем кесарева сечения, искусственное вскармливание, прием антибиотиков в возрасте до 1 года, оказывают существенное негативное влияние на формирование микробиома [6].

Нарушение нормального развития микробиоты в раннем детском возрасте может быть ключевым фактором, приводящим к дисфункции иммунной системы и, как следствие, частым простудным заболеваниям [7]. У ЧБД заболевание может длиться до 14 дней и более, осложняться развитием синусита, отита, трахеита и др. Нередко в эту группу попадают дети с различными аллергическими заболеваниями, при которых отмечено изменение иммунного статуса слизистых, получившее название «минимальное персистирующее воспаление», что может способствовать гиперреактивности локального иммунного ответа в поддержании длительного воспаления и повышенной восприимчивости к развитию различного рода инфекционных заболеваний, в особенности это касается мукозального иммунитета [2, 5, 8].

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИИ РОТОГЛОТКИ

В силу своего анатомического расположения и функций ротоглотка занимает особое место: здесь дыхательные пути соединяются с пищеварительной системой и происходит обезвреживание как аэропатогенов, которые могут попасть из носа и носоглотки, так и патогенов из зубочелюстной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поэтому микробиом ротоглотки разнится даже у здоровых людей и представлен уникальным сообществом микроорганизмов, включающих аэробную и анаэробную факультативную и облигатную флору, а также транзиторные микроорганизмы. Известно, что микрофлора ротовой полости является мощным фактором стимуляции мукозального иммунитета и индикатором иммунологического ответа слизистой, от работы которых зависят обезвреживание патогенов и регенеративная способность ротоглотки, а также состояние иммунного барьера, представленного лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками, так называемого MALT (mucosa associated lymphoid tissue) система [9, 10].

MALT представлена не только в ротоглотке, но также в носу, слезных путях, бронхах и легких, ЖКТ. Она обеспечивает иммунный ответ слизистых оболочек на внедрение патогенов, осуществляет барьерную функцию и распознавание патогенов через систему толл-подобных рецепторов (TLR) [11]. Небные миндалины входят в состав MALT, участвуют в процессах лимфопоэза, антителообразования, регуляции процессов миграции фагоцитов, экзоцитоза и фагоцитоза, выработке антибактериальных пептидов (дефензинов, лактоферрина), протеолитических ферментов (протеазы, липазы, гликозидазы, фосфатазы) и лизоцима. По результатам современных исследований, небные миндалины посредством В-лимфоцитов участвуют в продукции активной формы секреторного иммуноглобулина А (sIgA), IgM и IgG. Лимфоидные структуры глотки достигают наибольшего развития в раннем

детском возрасте, в последующем с момента пубертата (13–15 лет) они подвергаются постепенной инволюции [12].

При вирусном воспалении MALT активно участвует в локальном иммунном ответе слизистой оболочки в месте внедрения вируса, поэтому при ОРВИ воспаление задней стенки глотки – острый фарингит – у детей почти никогда не встречается изолированно и часто сопровождается симптомами острого ринита, аденоидита и/или тонзиллита (*табл. 1*).

Нельзя забывать, что у детей боль в горле и острый фарингит могут быть симптомом некоторых детских инфекционных болезней: краснухи, кори, скарлатины, инфекционного мононуклеоза, а иногда болезни Кавасаки и синдрома Стивенса – Джонсона [13, 14].

Несмотря на то что более 90% ОРВИ имеет вирусную природу, в амбулаторной практике более чем в 80% случаев как взрослым, так и детям назначаются антибиотики, что отрицательно отражается не только на течении заболевания, но и влияет на прогноз заболевания в целом, в особенности у ЧБД с учетом усугубления нарушения функции микробиома и большей вероятности развития антибиотикорезистентности [2].

Антибиотикорезистентность является многофакторной проблемой. На ее развитие влияют: нерациональное и бесконтрольное применение антимикробных лекарственных препаратов, химических и биологических средств в здравоохранении, сельском хозяйстве, растениеводстве, в пищевой промышленности, формирование внутрибольничных штаммов микроорганизмов, обладающих устойчивостью к лекарственным препаратам, нарушения качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека, загрязнение окружающей среды и возникновение новых биологических угроз, связанных с использованием генно-инженерных микроорганизмов и самое главное – отсутствие единого механизма сдерживания распространения устойчивости микроорганизмов. Поэтому применение топических антибактериальных средств, в том числе и при острой боли в горле при отсутствии показаний для проведения системной антибактериальной терапии является приоритетной задачей[1].

ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ

В обновленной редакции клинических рекомендаций Министерства здравоохранения России «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» от 2021 г. отмечено, что при остром тонзиллофарингите (ОТФ) системная антибактериальная терапия может быть назначена только в случае доказанной бактериальной инфекции, в особенности при выявлении бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) [15]. При вирусной природе ОТФ антибактериальная терапия не показана и не предотвращает развитие осложнений.

Таким образом, дифференциальная диагностика ОТФ и выявление пациентов с БГСА остается главным вопросом, определяющим тактику дальнейшего лечения.

В клинической картине вирусного ОТФ превалирует яркая гиперемия слизистой оболочки всей полости глотки и имеются отечные небные миндалины, в детском возрасте часто присоединяются симптомы ринита, аденоидита, а в некоторых случаях и отита, возможно увеличение переднешейных и заднешейных лимфатических узлов.

При бактериальном ОТФ в воспалительный процесс вовлекаются небные миндалины, небный язычок и дужки, на миндалинах появляются налеты, увеличиваются переднешейные лимфоузлы.

Необходимо учитывать, что налеты на небных миндалинах могут развиваться и при вирусной инфекции, однако чаще всего налеты и гнойное отделяемое из лакун небных миндалин характерны для БГСА-опосредованного воспаления.

Основным методом диагностики БГСА является бактериологическое культуральное исследование материала из ротоглотки. Анализы необходимо забирать натощак, не проводя туалет полости рта, извлекая материал из устьев крипт небных миндалин и задней стенки глотки, не касаясь языка и зубов с соблюдением правильных условий транспортировки полученного материала. Рост выделенной культуры занимает определенное время, что не дает возможности быстрой дифференциальной диагностики заболевания. Далеко не во всех случаях в амбулаторной клинической практике возможно качественное проведение этого исследования [14, 15]. Нередко пациент направляется на мазок из зева уже после назначения антибиотиков, что искажает результаты.

● ***Таблица 1.*** Дифференциально-диагностические признаки предполагаемой вирусной и бактериальной инфекции как причины боли в горле

● ***Table 1.*** Differential diagnostic markers of a suspected viral and bacterial infection as a cause of sore throat

Клинические проявления	Возможные возбудители
Неинтенсивная боль в горле	Риновирус, *Mycoplasma pneumoniae*
Выраженная боль в горле	Аденовирус, вирусы гриппа, простого герпеса, Коксаки А, стрептококки
Высокая лихорадка (>39,4 °C)	Стрептококки
Конъюнктивит	Аденовирус
Кашель, насморк, легкая эритема	Вирус герпеса
Пузырьки и язвы на слизистой оболочке губ, стоматит	Вирус простого герпеса
Маленькие пузырьки на стенке глотки	Вирус Коксаки А (герпетическая ангина)
Сопутствующие утомление, недомогание, головная боль, лимфоаденопатия	Вирус Эпштейна – Барр (инфекционный мононуклеоз)
Сопутствующие пятнисто-папулезная сыпь на туловище, миалгия, сонливость	ВИЧ (первичная инфекция)

[1] Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р о стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/.

Одним из наиболее быстрых и высокоспецифичных методов экспресс-диагностики БГСА является «Стрептатест», в основе которого лежат механизмы иммунохроматографии, оптического иммунного и иммуноферментного анализа. Показатели чувствительности и специфичности этого теста в среднем составляют (в зависимости от производителя) до 85 и 96% соответственно. Доказано, что использование «Стрептатеста» уменьшает назначение антибиотиков при воспалительных заболеваниях глотки на 41%, что является значимым показателем, но с учетом экономических затрат «Стрептатест» проводят не всегда, что безусловно снижает эффективность лечения пациентов с не БГСА-обусловленным острым тонзиллофарингитом [16].

Также существует ряд шкал диагностики БГСА-обусловленного острого тонзиллофарингита. Наиболее известна универсальная шкала МакАйзека (*табл. 2*), предложенная в 1998 г., которая также рекомендована к использованию в клинических рекомендациях МЗ от 2021 г. по диагностике и лечению острого тонзиллофарингита у детей и взрослых [17].

В представленных критериях учитываются возраст и симптоматика заболевания в баллах, сумма баллов определяет возможный диагноз и тактику лечения (*табл. 2*). Эта таблица применима как у детей, так и у взрослых и показывает, насколько убедителен диагноз БГСА-обусловленного острого тонзиллофарингита в процентах. Отмечено, что внедрение шкалы МакАйзека в клиническую практику позволило снизить на 64% частоту необоснованного назначения антибиотиков при ОТФ. Однако не нужно забывать, что даже при 4 баллах и более вероятность наличия БГСА составляет только 51–53%. Это еще раз подчеркивает важность культурального исследования и рассмотрения всех симптомов заболевания в совокупности.

При наличии выраженной интоксикации, подозрении на другие инфекционные заболевания, формировании паратонзиллярного абсцесса и развитии других «тревожных сигналов», в особенности в группе ЧБД, нужно привлечь для консультации смежных специалистов и при необходимости госпитализировать пациента. Поэтому диагностика причины развития болезни должна быть строго персонифицирована.

В *табл. 3* представлен диагностический алгоритм в случае развития нестандартной симптоматики при ОТФ у детей. Отмечены «тревожные сигналы», обоснована необходимость осмотра оториноларинголога и немедленной госпитализации [18].

Таким образом, боль в горле (даже бактериальной этиологии) не является общим показанием к назначению антибиотиков, что также подтверждено в Кокрановском обзоре литературы от 2013 г., согласно которому сокращение симптомов ОТФ при назначении антибиотиков наступает в среднем на 16 ч раньше, по сравнению с местной антибактериальной терапией, однако может ухудшить долгосрочный прогноз [19].

Общие принципы лечения ОТФ при отсутствии показаний для назначения антибактериальной терапии включают проведение симптоматической системной терапии для купирования лихорадки и/или общего болевого синдрома, а также местную терапию для облегчения локального болевого синдрома в горле и уменьшения локального воспаления.

● ***Таблица 2.*** Шкала МакАйзека
● ***Table 2.*** McIsaac score

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

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

● ***Таблица 3.*** Диагностическая тактика при нестандартной симптоматике при остром тонзиллофарингите
● ***Table 3.*** Diagnostic technology for non-typical symptoms in acute tonsillopharyngitis

Индивидуальный подход в случае данных тревожных сигналов	Направление к оториноларингологу	Немедленная госпитализация	Повторная оценка при отсутствии улучшения
Подозрение на скарлатину. Подозрение на инфекционный мононуклеоз. Другой очаг инфекции (пневмония, бронхит, средний отит, синусит). Типичные состояния, сопровождающиеся тяжелой иммуносупрессией. Повышенный риск острой ревматической лихорадки (ОРЛ). Тяжелые сопутствующие заболевания	Подозрение на новообразование. Подозрение на перитонзиллярный абсцесс (обнаружение в тот же день, в противном случае госпитализация). Персистирование >6 нед. Рецидивирующий острый тонзиллит (если более 6 раз в год: проверьте показания к операции)	Стридор или затрудненное дыхание (подозрение на эпиглоттит, инфекционный мононуклеоз). Признаки тяжелого системного заболевания (например, менингит, дифтерия, синдром Кавасаки, синдром Лемьера). Признаки тяжелых гнойных осложнений (перитонзиллярный и паратонзиллярный или заглоточный абсцесс)	Учитывайте следующее: Дифференциальный диагноз (например, инфекционный мононуклеоз). Признаки или симптомы более серьезного / системного заболевания. Предыдущее лечение антибиотиками (развитие резистентности!)

Существуют различные формы топических препаратов в виде спреев, растворов для полоскания или таблеток для рассасывания. У детей с 3 лет предпочтительнее применение лекарственных форм в виде спрея, т. к. у них отсутствует навык полоскания горла, а таблетированные средства могут быть аспирированы.

Топические препараты для лечения боли в горле должны обладать достаточной антибактериальной, противовирусной и желательно противогрибковой активностью, не давать токсического эффекта, хорошо адгезироваться на слизистую и не абсорбироваться внутрь, т. е. не иметь системного действия. Не менее важным является отсутствие выраженного воздействия на кишечную микрофлору при попадании в ЖКТ [20].

Всеми вышеперечисленными свойствами обладает препарат Фарингазон, действующим веществом которого является амбазона моногидрат. Применение Фарингазона рекомендовано для лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, таких как ангина, тонзиллит, стоматит, гингивит, фарингит, послеоперационное лечение при тонзиллэктомии и экстракции зубов[2].

История использования основного действующего вещества препарата (амбазона моногидрата) начинается со второй половины XX столетия. В России препарат был разрешен к применению с 1986 г., за время его использования не было зафиксировано серьезных нежелательных явлений [21].

Исследования, проведенные в период 1950–1960 гг., показали, что амбазон оказывает бактериостатическое действие при рассасывании во рту и активен в отношении *Streptococcus haemolyticus* и *Streptococcus pneumoniae* (в разведении 1 : 1 млн), *Streptococcus viridans* (1 : 8 млн), а также обладает антимикотической активностью в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans*, который является сапрофитом, но при снижении иммунной защиты организма и дисбиозе проявляет патогенные свойства [21].

Действуя локально, Фарингазон не влияет на кишечную микрофлору, следовательно, не снижает иммунный статус организма. Это особенно ценно у ЧБД с ослабленным мукозальным иммунитетом. Таблетки дозировкой по 10 мг рассасывают во рту через 15–30 мин. после еды. В течение 3 ч после применения препарата необходимо воздержаться от приема жидкости и пищи. Дозировка для взрослых составляет 40–50 мг/сут (4–5 таблеток) в течение 3–4 дней, за которые достигается оптимальная терапевтическая концентрация в слюне. Детям препарат разрешен к применению с 3 лет по 10 мг 3 раза в сут., с 7-летнего возраста возможно использовать взрослую дозировку.

Также была доказана активность амбазона в отношении патогенной дентальной флоры как фактора риска развития не только периодонтита, но и ОТФ. Так, А.А. Тимофеев провел исследование эффективности амбазона на группе пациентов с обострившимся хроническим периодонтитом. Отмечено, что применение амбазона в течение 4 дней после удаления больного зуба у пациентов с обострившимся хроническим периодонтитом способствовало снижению количества воспалительных осложнений более чем в 2 раза [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилась пациентка Г. 5 лет 2 месяцев, мать которой обратилась в феврале 2023 г. с жалобами на боль в горле у ребенка, покраснение горла, белесые налеты на небных миндалинах, затрудненное носовое дыхание, периодические выделения из носа слизисто-гнойного отделяемого, ночной кашель, слабость, плохой аппетит, боли и урчание в животе. Данные жалобы беспокоили в течение 9 дней на фоне ОРВИ. Ребенок от первой беременности с токсикозом в первом триместре и нормальных срочных родов с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. Отмечено, что мать пациентки принимала антибиотики курсом 7 дней (амоксициллина клавуланат) в третьем триместре беременности по поводу обострения хронического гнойного верхнечелюстного синусита. У ребенка на 1-м году жизни диагностирован атопический дерматит на введение в рацион в качестве прикорма красного яблока. После посещения яслей в возрасте 2,5 года ребенок стал часто болеть ОРВИ с нарастанием затруднения носового дыхания, 2 раза перенес на фоне ОРВИ двусторонний катаральный отит, относится к группе ЧБД, в сентябре 2022 г. перенес ОТФ, лечился антибиотиками, тогда же был установлен диагноз аденоидных вегетаций 2–3-й степени с явлениями аденоидита. Страдает сезонным аллергическим ринитом (АР) легкой степени тяжести с сенсибилизацией к пыльце березы (наблюдается у аллерголога). Родственники второй линии со стороны матери страдают атопической бронхиальной астмой.

При обращении к педиатру по месту жительства был назначен курс консервативного лечения, включающий орошение носа спреем, содержащим ксилометазолин, в нос 2 раза в день, орошение горла и носа спреем с антисептиком, антибиотикотерапию азитромицином по 250 мг 1 раз в день в течение 3 дней. После назначения антибиотиков на небных миндалинах появились налеты, общее состояние не улучшилось.

При осмотре на приеме – общее состояние относительно удовлетворительное. Ребенок ростом 107 см, весом 16,2 кг. Температура тела 36,8, кожные покровы бледные. На лице в области углов рта и щек отмечается шелушение и сухость кожи, под глазами темные круги. Переднешейные и заднешейные узлы увеличены, малоболезненны при пальпации, подвижны, не спаяны с кожей.

Фарингоскопия: гиперемия задней стенки глотки, утолщение боковых валиков глотки, стекание густого слизисто-гнойного отделяемого по задней стенке глотки II–III степени с рыхлыми белесыми налетами, передние небные дужки с мелкими эрозиями на слизистой, язык обложен белесым налетом (*рис. 1*).

[2] Инструкция по применению Фарингозона. Режим доступа: https://faringazon.ru/?utm_source=yandex&utm_medium=cpc&utm_campaign=frdt!frngzn!Faringazon_context_2023!ya!sr!tex!tex!brand!tex!tex__HjQgA&utm_content=frdt!frngzn!Faringazon_context_2023!ya!sr!tex!tex!brand!tex!tex_phrs|40902073721_40902073721|cid|78088794|gid|5015669039|aid|1267806968|adp|no|pos|premium&utm_term=__%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BD_creative|__HjQgA&utm_a=frdt!frngzn!Faringazon_context_2023!ya!sr!tex!tex!brand!tex!tex__HjQgA&yclid=9697772329922461695.

Пальпация и перкуссия проекции околоносовых пазух безболезненна, в полости носа визуализировано S-образное искривление носовой перегородки, отечность слизистой оболочки носа и нижних носовых раковин, мутное слизистое отделяемое в области общих носовых ходов с 2 сторон. В носоглотке при осмотре гибким эндоскопом диаметром 2,7 мм 0 гр. Otopront определяются аденоидные вегетации 2–3-й степени с явлениями воспаления *(рис. 2)*.

В общем анализе крови общее количество лейкоцитов 9,8 х 10^9/л, отмечалась умеренная относительная лимфопения до 32% (референс 33–55%), увеличение СОЭ до 47 мм/ч. В крови выявлены антитела к цитомегаловирусу anti-CMV IgG 623,7 Ед/мл (референс < 6 Ед/мл), anti-CMV IgM – (качественный) положительный. Авидность anti-CMV IgG 0,760 (референс > 0,250).

Рисунок 1. Ротоглотка. Налеты на небных миндалинах
Figure 1. Oropharynx. Plaques on the palatal tonsils

Рисунок 2. Носоглотка, осмотр гибким эндоскопом диаметром 2,7 мм 0 гр. Otopront. Аденоидные вегетации с явлениями аденоидита
Figure 2. Nasopharynx, examination with Otopront flexible endoscope 2.7 mm, 0°. Adenoid vegetations with symptoms of adenoiditis

При исследовании ПЦР соскоба из ротоглотки выявляются *Candida albicans* и цитомегаловирус (ЦМВ).

При исследовании кала на дисбиотические нарушения выявлен дисбактериоз 2-й степени со снижением содержания бифидобактерий до 10^8 КОЕ/г и лактобактерий до 10^4 КОЕ/г.

Таким образом, у пациентки был установлен диагноз острой цитомегаловирусной инфекции и фарингомикоза на фоне вторичного иммунодефицита и дисбактериоза кишечника.

Назначена щадящая диета с исключением углеводов и раздражающей пищи, обильное питье, общая противовирусная и антикандидная терапия, жидкие живые пробиотики 1 раз в день сроком на 2 мес., местно Фарингазон рассасывать во рту по 1 таблетке 3 раза в день, длительность терапии 7 дней (с учетом течения заболевания и анамнеза).

На фоне проводимой терапии на 3-и сут. лечения отмечено значительное улучшение состояния, уменьшение налетов и боли в горле. На 7-е сут. лечения налеты полностью исчезли, боли в горле купировались, носовое дыхание улучшилось, кашель стал реже беспокоить, в том числе и по ночам, уменьшились в размере переднешейные и заднешейные лимфатические узлы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо акцентировать внимание практикующих врачей на приоритетное применение топической антимикробной терапии в случае не БГСА-обусловленного ОТФ, которая помогает уменьшить воспаление и ускорить выздоровление пациентов без системного назначения антибиотиков, а также обеспечивает сохранение микробиома, минимизируя возможность формирования антибиотикорезистентных штаммов. В особенности это важно в группе ЧБД, у которых нередко отмечается снижение иммунного статуса слизистых оболочек и дисбиоз кишечника. Рациональное лечение ОТФ как вирусной, так и бактериальной этиологии у ЧБД является залогом снижения частоты ОРВИ и обострения хронической герпес-вирусной инфекции, профилактики развития лимфопролиферативного синдрома и связанных с ним осложнений [22].

Поступила / Received 08.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2023
Принята в печать / Accepted 26.09.2023

Список литературы / References

1. Кириченко ИМ. Болевой синдром в горле у детей: диагностика, лечение, профилактика. *Медицинский совет*. 2022;16(12):28–35. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-28-35. Kirichenko IM. Sore throat in children: diagnosis, treatment, prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):28–35. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-28-35.
2. Гаращенко ТИ, Кириченко ИМ. Синупрет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2017;(1):108–114. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-108-114. Garashchenko TI, Kirichenko IM. Mucolytics in the treatment of acute and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses and nonpurulent middle ear disease in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):108–114. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-108-114.
3. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014;134(4):e956–965. https://doi.org/10.1542/peds.2014-0605.
4. Little P, Hobbs FD, Mant D, McNulty CA, Mullee M. Incidence and clinical variables associated with streptococcal throat infections: a prospective diagnostic

cohort study. *Br J Gen Pract*. 2012;62(604):e787–794. https://doi.org/10.3399/bjgp12X658322.
5. Гончарова ОВ, Куранов ГВ. Современные подходы к лечению часто болеющих детей. *Практика педиатра*. 2016:24–29. Режим доступа: https://medi.ru/pp/arhiv/2016/fevral_2016/5881/.
Goncharova OV, Kuranov GV. Modern approaches to the treatment of frequently ill children. *Paediatrician Practice*. 2016:24–29. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/2016/fevral_2016/5881/.
6. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):776–781. https://doi.org/10.1111/jgs.13310.
7. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes Vd, Sokol H, Dore J et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;(9):123. https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123.
8. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(3):260–271. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04017.x.
9. Козлов СН, Страчунский ЛС, Рачина СА, Дмитренок ОВ, Илющенко ЛА, Кузин ВБ и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*. 2004;79(5):45–51. Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29832.
Kozlov SN, Strachunskiy LS, Rachina SA, Dmitrenok OV, Ilyuschenko LA, Kuzin VB et al. Pharmacotherapy of acute tonsillopharyngitis in outpatient setting: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2004;79(5):45–51. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29832.
10. Савлевич ЕЛ, Козлов ВС, Анготоева ИБ. Современные представления о роли небных миндалин в системе иммунитета и анализ применения иммунотропных препаратов при хроническом тонзиллите. *Российская оториноларингология*. 2018;6(97):48–55. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-48-55.
Savlevich EL, Kozlov VS, Angotoeva IB. The present-day views of the role of palatine tonsils in the immune system and analysis of application of immunotropic drugs in chronic tonsillitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;6(97):48–55. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-48-55.
11. Каннер ЕВ, Горелов АВ, Печкуров ДВ, Горелова ЕА, Максимов МЛ, Ермолаева АС. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(11):100–107. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-100-107.
Kanner EV, Gorelov AV, Pechkurov DV, Gorelova EA, Maksimov ML, Ermolaeva AS. Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2019;(11):100–107. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-100-107.
12. Караулов АВ, Алешкин ВА, Афанасьев СС, Несвижский ЮВ (ред.) *Новое в физиологии мукозального иммунитета*. М.: Изд-во Первого Московского государственного медицинского университета; 2015. 167 с. Режим доступа: https://rusist.info/book/10864266.
13. Мальцева ГС. Лечение больных острым тонзиллофарингитом. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(7):23–27. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2012/spv2012_7/lechenie-bolnykh-ostrym-tonzillofaringitom/.
Maltseva GS. Treatment of patients with acute tonsillopharyngitis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;(7):23–27. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2012/spv2012_7/lechenie-bolnykh-ostrym-tonzillofaringitom/.
14. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Гуров АВ, Изотова ГН, Гусева ОА, Романенко СГ. Основные причины симптома боли в горле и возможности антимикробной терапии. *Медицинский совет*. 2015;(15):34–39. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/380/380.
Kryukov AI, Kunelskaya NL, Gurov AV, Izotova GN, Guseva OA, Romanenko SG. The main causes of sore throat and prospects for antimicrobial therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(15):34–39. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/380/380.
15. Дайхес НА, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. *Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)*. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://mzdrav.rk.gov.ru/uploads/txteditor/mzdrav/attachments//d4/1d/8c/d98f00b204e9800998ecf8427e/php71iVEu_4.pdf.
16. Никифорова ГН, Волкова КБ. Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):103–107. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-glotki.
Nikiforova GN, Volkova KB. New opportunities therapy of inflammatory diseases of the pharynx. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):103–107. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-glotki.
17. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*. 1998;158(1):75–83. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9475915/.
18. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(11):188–194. https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0121.
19. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11):CD000023. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000023.pub4.
20. Карпищенко СА, Лавренова ГВ, Алексеенко СИ, Муратова ЕИ. Вопросы выбора медикаментозной терапии при боли в горле у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(1):39–42. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/voprosy-vybora-medikamentoznoy-terapii-pri-boli-v-gorle-u-detey/.
Karpishchenko SA, Lavrenova GV, Alekseenko SI, Muratova EI. The choice of drug therapy for sore throat in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(1):39–42. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/voprosy-vybora-medikamentoznoy-terapii-pri-boli-v-gorle-u-detey/.
21. Кладова ОВ, Шамшева ОВ. Клинически доказанная эффективность антисептического средства Фарингосепт (амбазон) за многолетний период его применения в медицинской практике. *Практика педиатра*. 2017;9(10):66–70. Режим доступа: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_za_2017_god/sentyabr_-_oktyabr_2017/5958/.
Kladova OV, Shamsheva OV. Clinically proven antiseptic Prescribed (Ambazon) for the long period of its application in medical practice. *Paediatrician Practice*. 2017;9(10):66–70. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_za_2017_god/sentyabr_-_oktyabr_2017/5958/.
22. Тимофеев АА. Использование Фарингосепта для профилактики постэкстракционных воспалительных осложнений у больных с обострившимся хроническим периодонтитом. *Стоматолог-практик*. 2011;(2):48–51. Режим доступа: https://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=239117.
Timofeev AA. Use Faringosept for the prevention of postextraction inflammatory complications in patients with aggravated chronic periodontitis. *Dentist-practitioner*. 2011;(2):48–51 (in Russ.) Available at: https://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=239117.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.М. Кириченко**
Написание текста – **И.М. Кириченко**
Сбор и обработка материала – **Н.С. Козлова, А.И. Чернолев**
Обзор литературы – **И.М. Кириченко, Н.С. Козлова**
Анализ материала – **И.М. Кириченко**
Статистическая обработка – **А.И. Чернолев**
Редактирование – **В.И. Попадюк, И.М. Кириченко**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.И. Попадюк**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina M. Kirichenko**
Text development – **Irina M. Kirichenko**
Collection and processing of material – **Natalya S. Kozlova, Anna I. Chernolev**
Literature review – **Irina M. Kirichenko, Natalya S. Kozlova**
Material analysis – **Irina M. Kirichenko**
Statistical processing – **Anna I. Chernolev**
Editing – **Valentin I. Popadyuk, Irina M. Kirichenko**
Approval of the final version of the article – **Valentin I. Popadyuk**

Информация об авторах:

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный оториноларинголог, Он Клиник на Новом Арбате; 121069, Россия, Москва ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1; loririna@yandex.ru

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, декан факультета ФНМО и заведующий кафедрой оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; lorval04@mail.ru

Козлова Наталья Сергеевна, ассистент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-оториноларинголог, Он Клиник на Новом Арбате; 121069, Россия, Москва ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1; matyushkina.natalia@yandex.ru

Чернолев Анна Ильинична, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; chernolev-ai@rudn.ru

Information about the authors:

Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology, International Medical Center On Clinics; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia; loririna@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Dean of the Faculty of Postgraduate Education and Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lorval04@mail.ru

Natalya S. Kozlova, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Otorhinolaryngologist International Medical Center On Clinics; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia; matyushkina.natalia@yandex.ru

Anna I. Chernolev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; chernolev-ai@rudn.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-375

Клинический случай / Clinical case

Подходы к терапии бронхиальной астмы у детей: антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Н.Г. Колосова[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-5071-9302, kolosovan@mail.ru

В.Д. Денисова[1,2], https://orcid.org/0000-0002-4033-6380, veronikad_91@list.ru

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

[2] Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

Резюме

Астма – распространенное гетерогенное заболевание, часто начинающееся в раннем возрасте и характеризующееся обратимой обструкцией дыхательных путей. Фенотипические различия, существующие у детей с астмой, могут влиять на сопутствующие заболевания и выбор терапии. Несмотря на доступность эффективных лекарств, у многих детей астма не контролируется должным образом, что требует от врача все чаще подходить к терапии с точки персонифицированной медицины. Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA) 2023 г. сохраняет и развивает возрастной подход к верификации диагноза и выбору терапии, который поддерживается в российской национальной программе «Бронхиальная астма у детей» и в российских клинических рекомендациях «Бронхиальная астма». Выделены три возрастные группы пациентов: первых 5 лет жизни, 6–11 лет и 12 лет и старше. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (в частности, монтелукаст) нередко используются в педиатрической практике у детей с бронхиальной астмой. Согласно современным рекомендациям, при легкой интермиттирующей и персистирующей форме бронхиальной астмы альтернативой ингаляционным глюкокортикоидам являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст). Это первая медиатор-специфическая терапия бронхиальной астмы. Наилучшей стратегией в назначении данной группы препаратов является оценка тяжести течения астмы у ребенка, его возраст, наличие сопутствующих заболеваний. В статье на клинических примерах рассматриваются подходы к терапии бронхиальной астмы с использованием монтелукаста. Отсутствие контроля бронхиальной астмы способствует высокой заболеваемости, смертности и росту затрат на лечение, что оправдывает поиск новых терапевтических вариантов для улучшения контроля и снижения риска будущих обострений.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ступенчатая базисная терапия, коморбидные состояния, аллергический ринит, монтелукаст

Для цитирования: Колосова НГ, Денисова ВД. Подходы к терапии бронхиальной астмы у детей: антагонисты лейкотриеновых рецепторов. *Медицинский совет*. 2023;17(17):102–107. https://doi.org/10.21518/ms2023-375.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the treatment of bronchial asthma in children: leukotriene receptor antagonists

Natalia G. Kolosova[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-5071-9302, kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova[1,2], https://orcid.org/0000-0002-4033-6380, veronikad_91@list.ru

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

[2] Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

Abstract

Asthma is a common heterogeneous disease, which often starts at a young age and has a reversible airway obstruction as its hallmark. Phenotypic differences in children with asthma may influence concomitant diseases and treatment choices. Despite the availability of effective drugs, asthma is poorly controlled in many children, which gives doctors the power to increasingly customize therapy from a personalized medicine perspective. The Global Initiative for Asthma (GINA) 2023 preserves and develops the age-based approach to diagnosis verification and therapy choice, which is supported in the All-Russia national program: Bronchial Asthma in Children and in the national clinical guidelines on bronchial asthma. Three age groups of patients were identified: zero to five years, six to eleven years and 12 years and older. Leukotriene receptor antagonists (in particular, montelukast) are often used in paediatric practice in children with asthma. The current guidelines show that leukotriene receptor antagonists (montelukast) are an alternative to inhaled glucocorticoids in mild, intermittent and persistent asthma. This is the first mediator-specific therapy for bronchial asthma. The best strategy in prescribing this group of drugs is to assess the severity of asthma, age and presence of concomitant diseases in children. The article uses clinical examples to discuss approaches to the asthma treatment with montelukast. The lack of asthma control tools results in high morbidity, mortality and costs of treatment, which justifies the search for new therapeutic options to improve control and reduce the risk of future exacerbations.

© Колосова НГ, Денисова ВД, 2023

Keywords: children, bronchial asthma, stepwise baseline therapy, comorbid conditions, allergic rhinitis, montelukast

For citation: Kolosova NG, Denisova VD. Approaches to the treatment of bronchial asthma in children: leukotriene receptor antagonists. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):102–107. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-375.

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

ВВЕДЕНИЕ

Астма – самое распространенное хроническое бронхолегочное заболевание у детей. Примерно у половины детей с бронхиальной астмой (БА) симптомы проявляются до 3-летнего возраста [1].

Типичный анамнез ребенка с формирующейся БА описывает повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания и (или) кашля, обусловленные бронхиальной обструкцией, вызванные острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) дыхательных путей, физической активностью или изменениями погоды. Когда симптомы возникают после ОРВИ, детям с БА часто требуется больше времени, чем обычно, чтобы полностью выздороветь. Свистящее дыхание и кашель во время тренировки, смеха или плача, а также приступы, вызванные при отсутствии инфекции, в большей степени будут указывать на диагноз БА [2–4]. Использование бронхолитиков короткого действия улучшает симптомы, что указывает на обратимость бронхиальной обструкции.

Цель терапии БА – достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени, а также минимизация рисков будущих обострений, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска, фенотипы заболевания, наличие коморбидных заболеваний [2–4].

После подтверждения диагноза лечение БА у детей сосредоточено на трех направлениях: фармакологическое лечение, лечение коморбидных заболеваний и обучение пациента и лиц, осуществляющих уход, важности соблюдения режима лечения и технике использования устройства. Более того, социальные детерминанты здоровья существенно влияют на тяжесть симптомов и ответ на лечение [2, 5].

Несмотря на доступность эффективных лекарств, у многих детей БА не контролируется должным образом [2, 3, 5, 6]. Долгосрочные риски для пациента с плохим контролем включают приступы БА, нарушение развития или ускоренное снижение функции легких, а также побочные эффекты от лечения. Это влияет на качество жизни и повседневную физическую активность, а также явно увеличивает бремя болезней с точки зрения затрат семьи и общества. Дети с БА часто сообщают об ограничениях в деятельности и занятиях спортом (47% детей с БА), ночных пробуждениях из-за астмы (34%) и пропуске занятий в школе (51%) [6].

Избегание триггеров и аллергенов, выявленных в анамнезе и подтвержденных как клинически значимых с помощью кожного теста или специфического иммуноглобулина Е (IgE), может значительно уменьшить симптомы [2, 6, 7].

Фармакотерапия у детей осуществляется на основании оценки тяжести течения заболевания: анамнез частоты, тяжести и длительности приступов удушья и их эквивалентов, объем и эффективность терапии, а также данные физикального и функционального исследования [2, 4, 7]. Глобальная инициатива по лечению и профилактике БА (Global Initiative for Asthma – GINA) 2023 г. сохраняет и развивает возрастной подход к верификации диагноза и выбору терапии, который поддерживается в российской национальной программе «БА у детей» и в российских клинических рекомендациях «БА» [2–4]. Выделены три возрастные группы пациентов: первых 5 лет жизни, 6–11 лет и 12 лет и старше [3].

ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Патогенетическая основа БА, определяемой как хроническое воспаление, требует назначения базисной (контролирующей) противовоспалительной терапии, в том числе и при интермиттирующем течении заболевания.

К базисной терапии относятся:

- ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР);
- длительно действующие β_2-агонисты;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- теофиллины;
- моноклональные антитела к IgE, интерлейкину (ИЛ) 5, ИЛ-4 и ИЛ-13;
- системные глюкокортикоиды;
- аллергенспецифическая иммунотерапия.

Контролирующие препараты принимаются регулярно, ежедневно, длительно с целью поддержания контроля БА и снижения риска обострений [2–4, 7].

ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Российской национальной программой «БА у детей» предлагается 3 ступени терапии в зависимости от тяжести течения (*рисунок*). С момента постановки диагноза пациенту должна быть назначена соответствующая терапия, продолжительность которой определяется тяжестью течения и полученным эффектом. При легкой БА базисная терапия может проводиться в течение 2–3 мес.; при средней тяжести – 6–8 мес.; при тяжелой БА могут назначаться многомесячные курсы базисной терапии с подбором минимальной адекватной дозы [2].

ИГКС относятся к основным базисным препаратам для терапии БА. Начальная доза назначается в соответствии с тяжестью заболевания и при достижении контроля уменьшается до минимальной поддерживающей. При отсутствии эффекта ИГКС более предпочтительно

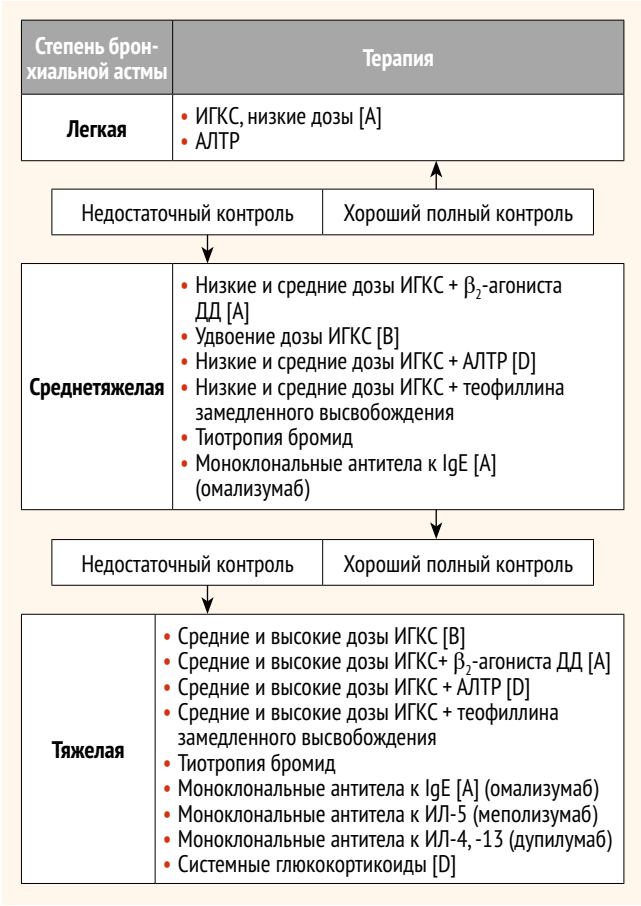
комбинировать их с другими классами препаратов – длительно действующими β_2-агонистами, АЛТР, чем увеличивать дозу ИГКС [2–5, 7].

При среднетяжелой и тяжелой БА используют комбинации ИГКС с длительно действующими β_2-агонистами (сальметерол, формотерол), тиатропиума бромидом с 6 лет, медленно высвобождаемыми теофиллинами. При недостаточном контроле с 6 лет применяют инъекции моноклональных антител к IgE (омализумаб), либо ИЛ-5 (меполизумаб), либо ИЛ-4, ИЛ-13 (дупилумаб) (*рисунок*) [2–4]. Системные глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон) применяют короткими курсами (1–3 дня при обострении среднетяжелой и тяжелой БА) [2].

Хотя рекомендации по лечению БА созданы для стандартизации лечения и снижения неблагоприятных исходов, существует фенотипическая гетерогенность заболевания, требующая персонализированных подходов [2, 8]. Дети раннего возраста чаще имеют многочисленные и разнообразные фенотипические проявления, которые соответствуют различным исходам, однако они не полностью изучены, поэтому остаются значительные пробелы в подходах к лечению. Даже среди маленьких детей, которым требуется лечение ежедневными ингаляциями ИГКС, ответ на лечение непостоянен, возможно, из-за различий в проявлении и (или) персистенции симптомов или других основных особенностей воспаления. У многих дошкольников между респираторными вирусными заболеваниями наблюдаются бессимптомные периоды, что поднимает вопрос, оправдана ли ежедневная терапия ИГКС у всех детей, поскольку их введение существенно не изменяет долгосрочное течение заболевания и может способствовать дозозависимому и устойчивому снижению линейного роста у некоторых пациентов [8]. Дети раннего возраста с БА представляют собой гетерогенную группу пациентов со значительной заболеваемостью и необходимостью обращения за медицинской помощью, которых сложно лечить. Первоначальный выбор лекарств и сроки их введения являются спорными, учитывая ограниченное количество исследований. Ни в одном из исследований не оценивалось, как следует принимать решение о лечении маленьких детей с использованием фенотипических характеристик и биомаркеров, а также оценить вероятность улучшения [8].

● ***Рисунок.*** Алгоритм базисной фармакотерапии бронхиальной астмы [2]

● ***Figure.*** Algorithm for baseline pharmacotherapy of asthma [2]



ИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ДД – длительно действующий; ИЛ – интерлейкин.

РОЛЬ АНТАГОНИСТА ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Согласно современным рекомендациям, при легкой интермиттирующей и персистирующей БА альтернативой ИГКС являются АЛТР (монтелукаст) [2, 4, 9]. Это первая медиатор-специфическая терапия БА. Одну из ключевых ролей в патогенезе аллергического воспаления играют лейкотриены. Цистеиниловые лейкотриены, включая LTB4, LTD4, LTE4, образуются воспалительными клетками, такими как тучные клетки, эозинофилы. Основные эффекты заключаются в увеличении сосудистой проницаемости, отеке, продукции слизи со снижением транспорта (мукостаз), привлечении воспалительных клеток (эозинофилов) из кровотока в дыхательные пути. Эозинофилы выделяют воспалительные медиаторы, повреждающие эпителий дыхательных путей, воздействуют на сенсорные нервы, повышая бронхиальную гиперреактивность, что ведет к появлению кашля и (или) обструкции дыхательных путей. Помимо локального действия в дыхательных путях, лейкотриены обладают системными механизмами поддержания Th_2-опосредованных реакций. Воздействием лейкотриенов объясняются тяжелейшие астматические проявления, связанные с ингибицией циклооксигеназы под воздействием нестероидных противовоспалительных препаратов и многократным увеличением синтеза лейкотриенов у лиц с наследственной метаболической аномалией, известной как аспириновая триада, или аспириновая астма. У больных БА повышенный уровень лейкотриенов обнаруживается в плазме, бронхиальном секрете, бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Показана выраженная корреляция уровней LTC4 и LTD4, высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести БА у детей [10–13].

В России наиболее широко используется АЛТР монтелукаст. Как установлено многочисленными клиническими исследованиями, такие препараты, как монтелукаст, эффективны в улучшении функции легких, контроля БА и качества жизни за счет снижения гиперреактивности дыхательных путей и эозинофилии [11, 12, 14, 15].

Согласно GINA 2021, АЛТР продемонстрировали меньшую эффективность по сравнению с ИГКС [3, 16], поэтому могут рассматриваться только в качестве альтернативной базисной терапии с легкой БА, поскольку ни регулярное, ни интермитирующее применение АЛТР не снижает частоту обострений, при которых требуются пероральные ГКС [16]. В одном из исследований у детей с легкой БА показана одинаковая эффективность базисной терапии монтелукастом и ИГКС флутиказоном, что, возможно, связано с высокой приверженностью к лечению [14]. Начало действия монтелукаста отмечается уже после приема первой дозы препарата[1].

Приводим типичный клинический пример лечения БА у ребенка 5 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик, 5 лет, жалобы на возникающий кашель, одышку и свистящие дистанционные хрипы на фоне полинации березы.

В анамнезе: психомоторное развитие по возрасту, профилактические прививки по индивидуальному календарю в связи с частыми ОРВИ с 2 лет, наследственность отягощена по линии матери (БА), аллергоанамнез: выявлена сенсибилизация к пыльце березы.

В 3 года в период начала посещения детского сада – частые обструктивные бронхиты до 4 раз в год на фоне ОРВИ, в 4 года диагностирована БА. В период обострения использовали сальбутамол по назначению врача.

В настоящее время проявлений бронхообструкции нет. Учитывая предстоящее обострение в весенний период, мама ребенка просит дать рекомендации в отношении возможных вариантов базисной терапии БА.

Данные анамнеза позволяют верифицировать диагноз у данного ребенка как атопическую БА легкого течения. В качестве базисной терапии рекомендовано назначение АЛТР монтелукаста в дозировке 4 мг 1 р/сут вечером.

МОНТЕЛУКАСТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

У детей со среднетяжелой и тяжелой БА АЛТР могут назначаться дополнительно к ИГКС при недостаточном контроле [2, 4]. Отмечен отчетливый синергичный эффект при сочетанном применении монтелукаста и ИГКС. Подобная комбинированная терапия тем более целесообразна, что доказано отсутствие влияния ГКС на ингибирование синтеза лейкотриенов у больных БА [11].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Ребенок, 3 года, с жалобами на частый кашель, одышку и свистящие хрипы на фоне ОРВИ и при физической нагрузке.

В анамнезе: психомоторное развитие по возрасту, профилактические прививки по индивидуальному календарю в связи с частыми ОРВИ с 2 лет, наследственность отягощена по линии матери (БА). Аллергоанамнез: выявлена сенсибилизация к пищевым продуктам (белок коровьего молока), бытовым (клещи домашней пыли) и пыльцевым (ольха, береза) аллергенам.

На первом году жизни проявления пищевой аллергии в виде дерматита, получал симптоматическую терапию. С полутора лет повторные эпизоды бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ, с 2 лет – без видимой провокации, установлен диагноз атопической БА средней тяжести. С этого времени получает курсы ИГКС в период обострения в сочетании с бронхолитиками короткого действия. В настоящее время получает будесонид суспензию 500 мкг/сут через небулайзер в течение 3 мес. Несмотря на проводимую терапию, у ребенка сохраняются эпизоды одышки и свистящих хрипов на физическую нагрузку, при смехе и плаче.

В связи с недостаточным контролем БА у данного ребенка необходима коррекция базисной терапии: либо повышение дозы ИГКС (что нежелательно), либо добавление второго контролирующего препарата, что является более предпочтительной стратегией. Учитывая возраст ребенка (3 года), рекомендован альтернативный вариант комбинированной терапии БА – ИГКС + монтелукаст в дозировке 4 мг/сут в вечернее время.

КОГДА МОНТЕЛУКАСТ В ПРИОРИТЕТЕ?

У каждого ребенка наряду с универсальной стратегией необходимо учесть индивидуальные особенности для выбора средств и методов лечения [17], например, учитывая, что эффективность применения АЛТР показана у пациентов с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств [11].

Также актуальна проблема высокой частоты сочетания БА и аллергического ринита (АР), который часто рассматривают как раннюю стадию общего заболевания дыхательных путей. В публикациях неоднократно отмечалось, что АР/риносинусит может являться фактором риска развития и обострений БА. БА в сочетании с АР протекает тяжелее, чем без него: отмечается учащение обострений, регистрируется большее количество эпизодов ночной астмы; пациенты с сочетанной патологией требуют большего объема медикаментозного лечения и чаще госпитализируются, что в конечном счете увеличивает расходы на лечение [2, 18].

Всем пациентам с АР любой степени тяжести рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения АЛТР с целью уменьшения заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, чихания [19–21]. За счет специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст подавляет воспаление слизистой носа и бронхов, спровоцированное аллергеном и неспецифическими триггерами, обладает выраженным противоаллергическим и противовоспалительным действием, эффективен как в подавлении симптомов АР, так и с целью его профилактики. АЛТР несколько уступают по эффективности ГКС (местного, назального

[1] Регистр лекарственных средств России. Монтелукаст (Montelukastum). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/active-substance/montelukast-2244.

применения), но неоднократно доказали свою эффективность в качестве как монотерапии, так и комплексной терапии АР[2] [19, 20, 21].

Пациентам с АР в сочетании с БА рекомендуется рассмотреть возможность назначения АЛТР с целью реализации противоаллергического, противовоспалительного и противоастматического действия[3] [19]. Назначение монтелукаста при сочетании АР с БА позволяет контролировать симптомы как АР, так и БА и избегать полипрагмазии [20, 22]. Длительность курсового лечения составляет 1–3 мес. и более. Согласно инструкции к медицинскому применению лекарственного препарата монтелукаст, ограничений по длительности терапии АР нет[4] [19, 20, 22].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Девочка, 7 лет. Жалобы на блокаду носового дыхания, выделения из носа и чихание.

Анамнез: симптомы АР появились 2 года назад. В апреле-мае появляется слезотечение, зуд, гиперемия конъюнктивы, заложенность носа, затрудненное носовое дыхание. Улучшение наступает при применении антигистаминных препаратов и деконгестантов. В июне симптомы исчезают.

До 3 лет у ребенка наблюдался атопический дерматит, в 5 лет в связи с повторными эпизодами бронхиальной обструкции диагностирована БА средней тяжести, получает флутиказона пропионат 250 мкг/сут. Семейный анамнез: у матери ребенка атопический дерматит.

Объективный статус: кожа чистая, сухая, единичные расчесы. Лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено, зуд носа, чихание, обильные водянистые выделения. Конъюнктива гиперемирована, слезотечение, отек век. Частота дыхания 22 в минуту, дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, громкие.

На фоне приема антигистаминных препаратов незначительное улучшение. Применение назальных ИГКС ограничено в связи с носовыми кровотечениями у ребенка. Учитывая данные анамнеза, сочетание БА и АР, целесообразно назначение второго препарата, который позволит купировать симптомы АР у данного ребенка. Рекомендовано применение монтелукаста в дозировке 5 мг 1 р/сут в вечернее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монтелукаст доказал свою эффективность и безопасность, является широко назначаемым препаратом в терапевтических схемах у пациентов с разной степенью тяжести БА, как у взрослых, так и у детей в возрасте старше 2 лет. Монтелукаст (код анатомо-терапевтическо-химической классификации – R03DC03) назначается детям в возрасте от 2 до 6 лет по 4 мг (1 жевательная таблетка) 1 р/сут; детям в возрасте от 6 до 15 лет – по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 р/сут; взрослым и детям старше 15 лет – по 10 мг 1 р/сут. Препарат применяют 1 р/сут на ночь после еды. Так как таблетки в оболочке, то прием возможен независимо от приема пищи[5]. Однако GINA 2021 уточняет необходимость учета возможных нейропсихических расстройств при назначении монтелукаста и информирования родителей о нежелательных явлениях (возбуждение, агрессия, депрессия, нарушения сна и др.). Но механизмы, лежащие в основе нейропсихических реакций, связанных с применением монтелукаста, в настоящее время изучены недостаточно, а практическая эффективность препарата отражена в большом количестве работ [3, 23, 24].

Таким образом, программа ведения детей с БА предусматривает комплексный подход с проведением широкого круга мероприятий для достижения стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания. Отсутствие контроля БА способствует высокой заболеваемости, смертности и росту затрат на лечение, что оправдывает поиск новых терапевтических вариантов для улучшения контроля и снижения риска будущих обострений, учитывающих фенотипические особенности заболевания (например, возраст, наличие коморбидных заболеваний).

Поступила / Received 10.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2023
Принята в печать / Accepted 17.10.2023

[2] US Food and Drug Administration. Updated Information on Leukotriene Inhibitors: Montelukast (Marketed as Singulair), Zafirlukast (Marketed as Accolate), and Zileuton (Marketed as Zyflo and Zyflo CR). Available at: https://wayback.archive-it.org/7993/20170111080414/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm165489.htm.

[3] Ibid.

[4] Регистр лекарственных средств России. Монтелукаст (Montelukastum). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/active-substance/montelukast-2244.

[5] Там же.

Список литературы / References

1. Батожаргалова БЦ, Мизерницкий ЮЛ, Подольная МА. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):59–69. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
Batozhargalova BT, Mizernitsky YuL, Podolnaya MA. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):59–69. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Ревякина ВА. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. 6-е изд. М.: МедКом-Про; 2021. 228 с.
3. Reddel HK, Yorgancıoğlu A (eds.). *2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 246 p. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.
4. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2021. 104 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
5. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL, Carlsen KH, Eber E, Frischer T et al. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J.* 2015;45(4):906–925. https://doi.org/10.1183/09031936.00088814.
6. Szefler SJ, Fitzgerald DA, Adachi Y, Doull IJ, Fischer GB, Fletcher M et al. A worldwide charter for all children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1282–1292. https://doi.org/10.1002/ppul.24713.
7. Shipp CL, Gergen PJ, Gern JE, Matsui EC, Guilbert TW. Asthma Management in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):9–18. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.031.
8. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1608–1618.e12. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.028.

9. Геппе НА, Кондюрина ЕГ, Ревякина ВА, Малахов АБ, Колосова НГ. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2021;(2):113–122. https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928.
Geppe NA, Kondiurina EG, Reviakina VA, Malakhov AB, Kolosova NG. Therapy of bronchial asthma in children: age-related aspects. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2021;(2):113–122. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928.
10. Мизерницкий ЮЛ. Антилейкотриены в терапии бронхиальной астмы у детей. Ожидаемые и реальные успехи. *Медицинский совет.* 2014;(14):46–49. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1237/.
Mizernitsky YuL. Antileukotrienes in the treatment of bronchial asthma in children: expected and real success. *Meditsinskiy Sovet.* 2014;(14):46–49. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1237/.
11. Trinh HKT, Lee SH, Cao TBT, Park HS. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(12):1169–1178. https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1670640.
12. Maroteau C, Espuela-Ortiz A, Herrera-Luis E, Srinivasan S, Carr F, Tavendale R et al. LTA4H rs2660845 association with montelukast response in early and late-onset asthma. *PLoS ONE.* 2021;16(9):e0257396. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257396.
13. Tamada T, Ichinose M. Leukotriene Receptor Antagonists and Antiallergy Drugs. In: Page C, Barnes P (eds.). *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 237.* Springer, Cham; 2016, pp. 153–169. https://doi.org/10.1007/164_2016_72.
14. Massingham K, Fox S, Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care.* 2014;28(1):51–62. https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2012.11.005.
15. Stanford RH, Shah M, Chaudhari SL. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J.* 2012;6:37–43. https://doi.org/10.2174/1874306401206010037.
16. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1670–1677. https://doi.org/10.1002/ppul.24176.
17. Колосова НГ, Шахназарова МД. Рациональный подход к терапии бронхиальной астмы у детей: что мы можем сделать для контроля заболевания? *Медицинский совет.* 2020;(1):140–144. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-140-144.
Kolosova NG, Shakhnazarova MD. A rational approach to the treatment of bronchial asthma in children: what can we do to control the disease? *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(1):140–144. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-140-144.
18. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050.
19. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации.* М.; 2020. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1.
20. Хаитов МР, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ, Курбачева ОМ, Bachert C, Hellings PW и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал.* 2020;17(1):7–22. https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001.
Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Ilyina NI, Kurbacheva OM, Bachert C, Hellings PW et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy.* 2020;17(1):7–22. (In Russ.) https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001.
21. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. https://doi.org/10.1002/alr.22073.
22. Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Khattiyawittayakun L, Snidvongs K. Leukotriene Receptor Antagonist Addition to H1-Antihistamine Is Effective for Treating Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(5):591–600. https://doi.org/10.1177/1945892419844459.
23. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD006100. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006100.pub2.
24. Dixon EG, Rugg-Gunn CE, Sellick V, Sinha IP, Hawcutt DB. Adverse drug reactions of leukotriene receptor antagonists in children with asthma: a systematic review. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e001206. https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001206.

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:

Колосова Наталья Георгиевна, 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; kolosovan@mail.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1; veronikad_91@list.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist of the University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; Veronikad_91@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-357

Современные возможности контроля гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа – путь к достижению цели

И.Л. Никитина✉, https://orcid.org/0000-0003-4013-0785, nikitina0901@gmail.com
А.О. Плаксина, plaksina_ao@almazovcentre.ru
Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме
Сахарный диабет 1-го типа (СД1) имеет высокую распространенность в мире и является наиболее частой формой диабета среди детей и подростков. Заболеваемость неуклонно растет, несмотря на многочисленные усилия, направленные на поиск возможности распознавания и прерывания аутоиммунного воспаления в поджелудочной железе на доклинических стадиях. Современные технологические возможности позволяют ставить цели метаболического контроля, все более близкие к физиологическим. В статье представлены рекомендации относительно новых технологий контроля гликемии и критериев компенсации СД1 у детей и подростков в соответствии с обновленными рекомендациями международного общества сахарного диабета у детей и подростков (ISPAD, 2022) и российскими стандартами о проведении самоконтроля гликемии при помощи индивидуального глюкометра на фоне использования технологий непрерывного мониторинга глюкозы для оценки точности и/или калибровки данных мониторирования и решения вопросов о коррекции лечения. Освещены возможности и преимущества современных глюкометров как в части точности показаний, так и в расширении ряда функций. Представлены клинические случаи, демонстрирующие важность использования глюкометров в принятии решений пациентами (подростки) с СД1, получающими помповую инсулинотерапию. Отмечена излишняя поспешность в принятии пациентами решений, приведших к нецелевым результатам по уровню гликемии, чего можно было бы избежать при своевременном измерении уровня глюкозы крови глюкометром. Подчеркнута большая роль постоянного обучения детей и подростков с СД1 с оценкой и анализом значимости новых и существующих технологий диагностики, лечения, мониторинга этого хронического заболевания, чтобы пациент и его родители могли полноценно и результативно использовать постоянно обновляющиеся возможности.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, подростки, контроль глюкозы, глюкометр

Для цитирования: Никитина ИЛ, Плаксина АО. Современные возможности контроля гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа – путь к достижению цели. *Медицинский совет.* 2023;17(17):109–114. https://doi.org/10.21518/ms2023-357.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current opportunities for glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: the path to achieving a goal

Irina L. Nikitina✉, https://orcid.org/0000-0003-4013-0785, nikitina0901@gmail.com
Anna O. Plaksina, plaksina_ao@almazovcentre.ru
Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract
Type 1 diabetes is a highly prevalent disorder worldwide and the commonest form of diabetes in children and adolescents. The incidence rates are steadily increasing, despite numerous efforts aimed at finding the possibility to detect and interrupt autoimmune inflammation in the pancreas at preclinical stages. Modern technologies make it possible to set metabolic control goals that are increasingly closer to physiological ones. The article presents recommendations regarding new technologies for glycaemic control and criteria for compensation of T1DM in children and adolescents in accordance with the updated guidelines of the International Society of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents (ISPAD, 2022) and the Russian standards for self-monitoring of glycemia using an individual blood glucose meter associated with the use of continuous glucose monitoring technologies to assess the accuracy and/or calibration of monitoring data and address treatment adjustment issues. The possibilities and advantages of modern blood glucose meters are highlighted both in terms of accuracy of readings and functional expandability. Clinical cases demonstrating the importance of using blood glucose meters in decision-making by patients (adolescents) with type 1 diabetes who receive insulin pump therapy are presented. Excessive haste in decision-making by patients resulting in non-target results on glycaemic levels, which could have been avoided with timely mea-

© Никитина ИЛ, Плаксина АО, 2023

surement of blood glucose levels with a glucose meter was stressed. The great role of continuous education of children and adolescents with T1DM together with assessment and analysis of the significance of new and existing technologies for diagnosis, treatment, and monitoring of this chronic disease is emphasized, so that the patients and their parents can fully and effectively use constantly emerging opportunities.

Keywords: diabetes mellitus type 1, children, adolescents, glucose monitoring, glucometer

For citation: Nikitina IL, Plaksina AO. Current opportunities for glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: the path to achieving a goal. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):109–114. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-357.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) продолжает составлять значимую эпидемиологическую, медицинскую, социальную и финансовую проблему для систем здравоохранения в мире. Так, по данным Международного общества сахарного диабета у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – ISPAD) в 2022 г. в мире зарегистрировано 8,4 миллиона больных СД1, среди них 1,5 миллиона составляют дети и подростки [1]. Заболеваемость СД1 неуклонно растет, несмотря на многочисленные усилия, направленные на поиск возможности распознавания и прерывания аутоиммунного воспаления в поджелудочной железе на доклинических стадиях [2–4]. Подходы к оказанию помощи при СД1 в современных условиях претерпевают значительные изменения, связанные с совершенствованием фармакодинамики препаратов инсулина, значительным прогрессом технологий доставки инсулина и мониторинга его действия, методологией обучения пациентов в «школах диабета» и др. Возможности использования новых высоких технологий в лечении СД1 позволяют позитивно менять цели гликемического контроля, что, в свою очередь, направлено на снижение рисков и отдаление сроков развития микро- и макрососудистых осложнений диабета, превенцию инвалидизации и увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, заболевших диабетом в молодом возрасте. Так, в международных рекомендациях ISPAD и российских рекомендациях 2022 г. были обновлены основные параметры, являющиеся целевыми для молодых лиц с СД1 [5]. Целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у большинства детей и подростков с СД1 должен быть <7%, а при недлительном стаже диабета в фазе «частичной ремиссии» он может составить и <6,5%, но при условии отсутствия частых или тяжелых гипогликемий. Рекомендуемый «целевой диапазон» колебаний глюкозы должен находиться в пределах 3,9–10,0 ммоль/л, при этом натощак – в пределах 4,0–8,0 ммоль/л. Применение технологий непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) и использование приложений, фиксирующих множественные показатели гликемии, позволяют анализировать отчеты за дискретные интервалы времени (например, за 14 дней) и вычислять процент времени нахождения глюкозы в целевом диапазоне (ВЦД), выше целевого диапазона (ВВД) и ниже целевого диапазона (ВНД). В вышеназванных рекомендациях оценка времени нахождения в том или ином диапазоне отнесена к необходимым для заключения о достижении цели контроля диабета, а также представлены количественные значения, допустимые для каждого из диапазонов (*табл.*).

Так, для лиц молодого возраста с СД1, не имеющих факторов риска, к которым относятся дети и подростки, целевым является ВЦД более 70% в течение суток, ВВД – не более 25%, ВНД – менее 4%, или менее 1 ч в сут. При этом гликемия ниже 3 ммоль/л допустима не более 1%, или 15 мин, в сут., а выше 13,9 ммоль/л – не более 5% (91 ч 12 мин) в сут. [1, 3, 5]. Таким образом, современные цели в достижении компенсации углеводного обмена при диабете представлены целой группой параметров, определение которых стало возможным благодаря внедрению технологий контроля и самоконтроля глюкозы (*рис. 1*).

Важность самоконтроля глюкозы в домашних условиях при сахарном диабете первым подчеркнул известный диабетолог прошлого века Эллиот Джослин (1869–1962), считавший, что «в настоящее время использовать инсулин без ежедневных анализов глюкозы в моче – неблагоразумно» и что «…нехватка обучения так же опасна, как нехватка инсулина». Действительно, первым лабораторным методом, используемым для самоконтроля адекватности инсулинотерапии, было определение глюкозы в моче. Однако данная методика давала весьма приблизительные и неточные результаты, поэтому появление в середине 80-х гг. прошлого столетия приборов для определения глюкозы в крови – глюкометров – стало важным событием в диабетологии, значение которого сложно переоценить. В настоящее время для определения и мониторинга глюкозы, кроме глюкометров, используются системы НМГ, в основе которых лежит определение глюкозы в интерстициальной жидкости. По характеру мониторинга глюкозы системы НМГ подразделяются на 3 категории. К первой относятся «ослепленные», или профессиональные, системы НМГ, которые позволяют ретроспективно оценивать гликемический профиль за заданный период времени (2–14 дней). Данные системы используются для профессионального анализа закономерностей изменений гликемии, выявления вариабельности и скрытых гипогликемий и проч., для последующего принятия решений о плановой коррекции инсулинотерапии и других факторов, оказывающих влияние на гликемию. В период использования таких систем пациент должен продолжать проводить самоконтроль глюкометром, данные которого также используются для калибровки системы НМГ. Ко второй категории относятся системы НМГ в реальном

● ***Таблица.*** Стандартизованные показатели непрерывного мониторирования глюкозы и их целевые значения у пациентов с сахарным диабетом

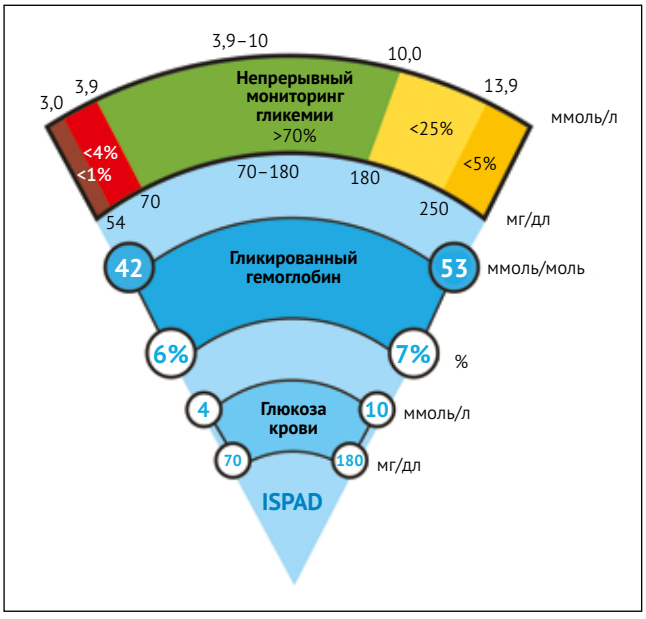
● ***Table.*** Standardized measures of continuous glucose monitoring and their target values in patients with diabetes mellitus

Показатель	Целевое значение	
	Пациенты молодого и среднего возраста без факторов риска	Пациенты пожилого возраста или с факторами риска
Основные		
Количество дней ношения устройства НМГ	⩾14 дней	
Доля времени с активным устройством НМГ	⩾70%	
Среднее значение уровня глюкозы	-	
ВВД: % измерений (время) в диапазоне >10,0 ммоль/л (уровень 1)*	<25% (<6 ч)	<50% (<12 ч)
ВЦД: % измерений (время) в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л	>70% (>16 ч 48 мин)	>50% (>12 ч)
ВНД: % измерений (время) в диапазоне <3,9 ммоль/л (уровень 1)**	<4% (<1 ч)	<1% (<15 мин)
Дополнительные		
Индикатор контроля уровня глюкозы	-	
Коэффициент вариабельности уровня глюкозы	⩽36%	
Время выше целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне >13,9 ммоль/л (уровень 2)	<5% (<1 ч 12 мин)	<10% (<2 ч 24 мин)
Время ниже целевого диапазона: % измерений (время) в диапазоне < 3,0 ммоль/л (уровень 2)	<1% (<15 мин)	-

Примечание. *Включая значения > 13,9 ммоль/л, **включая значения < 3,0 ммоль/л.

● ***Рисунок 1.*** ISPAD-2022. Целевые значения показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом [5]

● ***Figure 1.*** ISPAD-2022. Carbohydrate metabolic targets in patients with diabetes mellitus [5]



времени (real-time), которые отражают текущий уровень глюкозы, тенденции в изменении направления и скорости изменений тренда. Данные системы используются для непосредственного принятия решений о дозе инсулина, занятия физической активностью, при этом сигналы оповещения предупреждают о нецелевых уровнях глюкозы, позволяя пациенту вовремя вмешаться и предотвратить события. Калибровка этих систем также производится с помощью глюкометров, результаты измерения глюкозы крови в которых периодически вносятся в систему НМГ. Третья категория НМГ относится к периодически сканируемой системе, также называемой флеш-мониторированием глюкозы (ФМГ). Данная система предусматривает периодическое сканирование сенсора путем приближения сканера или смартфона с установленным приложением для сканирования. При использовании такой системы пациент получает информацию как о текущем уровне глюкозы, направлении и скорости тренда, так и на основании сохраненных данных может сформировать отчет за дискретный период времени (рекомендуется оценивать каждые 14 дней). ФМГ не требует калибровки, глюкометр же рекомендуется использовать для уточнения данных, при сигналах тревоги, при клинических симптомах, не соответствующих показаниям НМГ, при быстрых изменениях уровня глюкозы, что характерно при высокой вариабельности гликемии, и по другим показаниям, связанным с необходимостью уточнения уровня глюкозы [3, 6]. Системы НМГ также оказались крайне полезными в интегрировании с помповой инсулинотерапией, что легло в основу создания современных систем подачи инсулина с частично либо полностью «замкнутой петлей», когда введение инсулина определяется информацией об уровне глюкозы [7]. Таким образом, в настоящее время терапевтические возможности при СД1 у детей и подростков, направленные на достижение главной при этом заболевании цели – поддержание уровня гликемии максимально близкого к физиологическому без нежелательных побочных событий в виде гипогликемий и высокой вариабельности, значительно возросли,

и чрезвычайно важную роль в этом играют постоянное развитие и совершенствование технологий контроля и самоконтроля уровня глюкозы. Как было отмечено выше, роль глюкометра как прибора, быстро и точно определяющего уровень глюкозы в крови, чрезвычайно высока для поддержания целевого уровня метаболической компенсации при СД1 у детей и подростков. В амбулаторных условиях именно показания глюкометра имеют решающее значение для принятия решений в неопределенных ситуациях, например, когда наличие симптомов не соответствует показаниям НМГ, когда течение заболевания характеризуется высокими колебаниями уровня глюкозы, что часто встречается у детей раннего возраста и подростков, когда требуется произвести калибрование систем НМГ и в ряде других обстоятельств. Именно поэтому как в международных, так и в отечественных клинических рекомендациях проведение самоконтроля глюкозы крови с использованием глюкометров считается обязательным, хотя при наличии систем НМГ частоту его можно сократить. Так, российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» (2022) рекомендуют больным СД1 «…проведение самоконтроля гликемии при помощи индивидуального глюкометра не менее 4 раз в сутки при использовании НМГ в реальном времени или не менее 2 раз в сутки при использовании ФМГ для оценки точности и/или калибровки данных мониторирования и решения вопросов о коррекции лечения» [3]. Используемые в настоящее время глюкометры постоянно совершенствуются как в части точности показаний, так и в расширении ряда функций. С точки зрения точности прибора следует ориентироваться на соответствие его стандарту ISO 15197:2013[1].

Функциональное расширение современных глюкометров заключается в удобстве использования прибора, не требующего дополнительных настроек; наличие большого функционального дисплея (цветовые индикаторы), а также создание мобильных приложений, позволяющих выполнять просмотр данных гликемии и сохранение отчета за определенные периоды времени в индивидуальных мобильных устройствах (смартфонах). Эти опции дают возможность не только оперативно принимать решения, но и иметь информацию в соответствии с современными требованиями для оценки достижения целевых показателей гликемии, в том числе о времени нахождения в целевом диапазоне и вне его. Примером такого современного глюкометра является глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One). К удобству использования данного прибора можно отнести короткое время измерения – всего 5 секунд, что особенно важно для пациентов с приступами гипогликемии. Кроме этого, глюкометр оснащен функцией «Умная подсветка», которая демонстрирует световой индикацией соответствие или несоответствие показателей целевому диапазону: зеленый цвет – в пределах целевого диапазона, красный – ниже, желтый цвет – выше целевого диапазона. Точность Контур Плюс Уан соответствует и даже превосходит требование стандарта ISO 15197:2013 [8]. Глюкометр напрямую подключается к мобильному приложению Контур Диабитис (Contour Diabetes), где можно вести электронный дневник, добавляя к переданным по Bluetooth результатам измерений информацию о ХЕ, физической активности, дозе инсулина, фото, примечания. В приложении выполняется анализ данных, могут быть выявлены тенденции гликемии, рассчитан процент результатов в целевом диапазоне, сформирован отчет для последующей отправки врачу. Важно, что глюкометр Контур Плюс Уан способен провести измерение даже в случае недостаточного первого образца крови для проведения анализа, благодаря функции «Второй шанс» в течение 1 минуты можно добавить каплю крови и произвести измерение, не используя дополнительной тест-полоски.

Важность использования глюкометров в принятии решений детьми и подростками, больными СД1, приведена в следующих примерах из реальной клинической практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка 13 лет, получающая помповую инсулинотерапию (инсулин Lispro), имеющая ФМГ, при контроле гликемии через 2 ч после приема пищи (в 17.30 по графику) зафиксировала по данным ФМГ гипергликемию 14,9 ммоль/л с тенденцией к умеренному повышению гликемии. Для коррекции эпизода гипергликемии была введена доза инсулина с учетом коэффициента чувствительности. При проведении контроля через 45 мин (в 18.15 по графику) по данным ФМГ гликемия 11,6 ммоль/л с тенденцией к умеренному повышению. Пациентка ввела дополнительный болюс инсулина без использования помощника болюса и учета активного инсулина. При контроле уровня глюкозы по данным флеш-мониторинга через 30 мин – гликемия 10,9 ммоль/л с ровным трендом, через 1 ч – 9,6 ммоль/л с тенденцией к умеренному снижению гликемии, через 2 ч – гипогликемия 3,6 ммоль/л (в 20.15 по графику) (*рис. 2*).

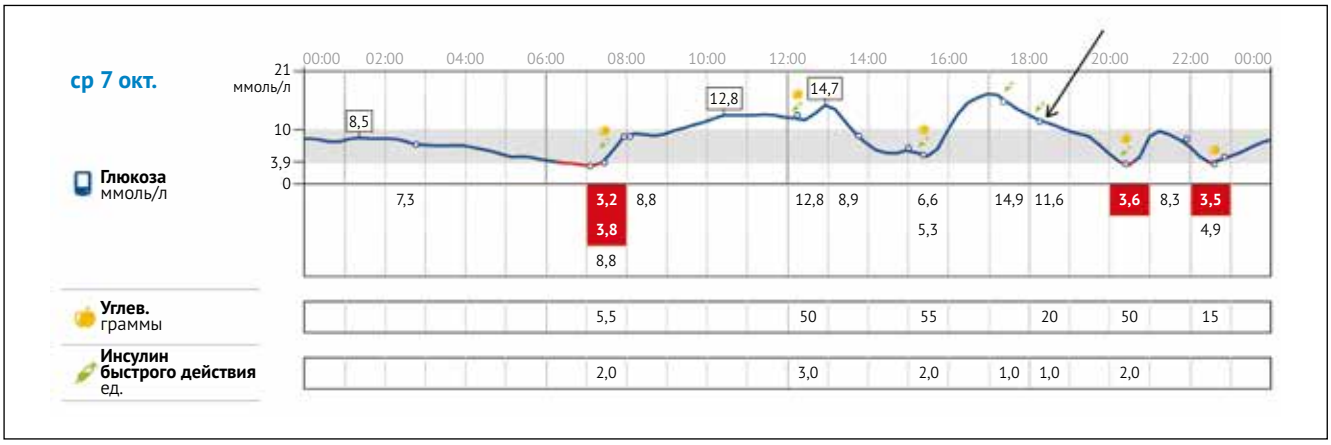
При проведении анализа ситуации имеет место ошибка, которая заключается в частом введении болюсов инсулина, ориентируясь только на данные ФМГ. Во время эпизода гипергликемии точность ФМГ может быть снижена при быстрой скорости колебаний уровня глюкозы в крови. При резком снижении концентрации глюкозы плазмы крови уровень глюкозы интерстициальной жидкости, определяемый ФМГ, может быть выше, чем в крови. Это обосновывает необходимость проведения контроля глюкозы крови при помощи глюкометра. В приведенном примере на *рис. 2* показано стрелкой время, когда требовалось использование глюкометра (в 18.15). Таким образом, верным решением в данной ситуации является контроль гликемии глюкометром через 1 ч после введения корректирующего болюса и при отсутствии повышения гликемии повторный контроль – через 2 ч после введения болюса.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

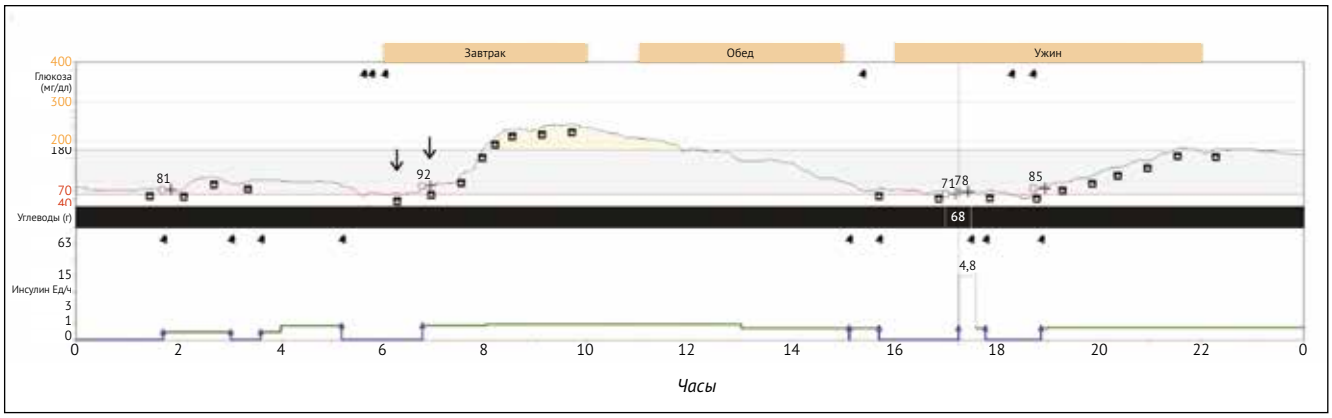
Пациент 14 лет, получающий помповую инсулинотерапию с функцией предиктивной остановки подачи инсулина до наступления гипогликемии, зафиксировал на экране помпы в 06.20 уровень глюкозы 4,0 ммоль/л (72,04 мг/дл),

[1] ISO 15197:2013 In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Available at: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15197:ed-2:v1:en.

● ***Рисунок 2.*** Суточный график амбулаторного профиля пациента
● ***Figure 2.*** Daily plot of patient's outpatient profile



● **Рисунок 3.** Суточный график мониторинга глюкозы пациента, получающего помповую инсулинотерапию с функцией предиктивной остановки подачи инсулина до наступления эпизода гипергликемии
● ***Figure 3.*** Daily glucose monitoring plot in a patient receiving insulin pump therapy with predictive interruption of insulin delivery before the onset of episodes of hyperglycemia



умеренную тенденцию к снижению тренда глюкозы и оповещение об остановке помпы, при этом клинические признаки гипогликемии отсутствовали. С целью предотвращения развития гипогликемии подросток решил употребить 1ХЕ (10 г углеводов) до восстановления уровня гликемии выше 5 ммоль/л (90,05 мг/дл). При контроле уровня глюкозы через 15 мин (в 06.35) по данным мониторинга – 4,3 ммоль/л (77,44 мг/дл), помпа находится в режиме отключения и транслирует умеренную тенденцию к снижению гликемии. Пациент решил съесть дополнительно еще 10 г углеводов для дальнейшего восстановления гликемии. При контроле через 15 мин (в 06.50) уровень сахара крови – 5,1 ммоль/л (91,85 мг/дл), при контроле через 1 ч (в 07.50) – 9,2 ммоль/л (165,69 мг/дл), через 1,5 ч (в 08.20) – гипергликемия 13,3 ммоль/л (239,53 мг/дл) (*рис. 3*).

При анализе ситуации наблюдается ошибка в отсутствии проведения контроля глюкозы крови с помощью глюкометра. При использовании помпы с предиктивной остановкой подачи инсулина верным решением в ситуации остановки помпы является контроль гликемии до приема дополнительных углеводов. При приеме углеводов, когда глюкоза крови резко повышается, уровень глюкозы в интерстициальной жидкости ниже, чем уровень глюкозы крови, следовательно, также контроль гликемии после купирования гипогликемии рекомендовано проводить глюкометром (период времени, когда необходимо применить глюкометр в приведенном клиническом случае указан стрелками на *рис. 3* (с 06.20 до 06.35)).

В приведенных описаниях реальных клинических ситуаций прослеживается излишняя поспешность в принятии пациентами решений, приведших к нецелевым результатам гликемии, чего можно было бы избежать при своевременном измерении уровня глюкозы крови глюкометром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть большую роль в комплексной помощи детям и подросткам с СД1 постоянного обучения с анализом новых и существующих технологий диагностики, лечения, мониторинга этого хронического заболевания, чтобы пациент и его родители могли полноценно и результативно использовать постоянно обновляющиеся возможности для достижения наилучших результатов компенсации углеводного обмена, что является основной целью при сахарном диабете.

Поступила / Received 26.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2023
Принята в печать / Accepted 02.10.2023

Список литературы / References

1. Craig ME, Codner E, Mahmud FH, Marcovecchio ML, DiMeglio LA, Priyambada L, Wolfsdorf JI. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Editorial. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1157–1159. https://doi.org/10.1111/pedi.13441.
2. Evans-Molina C, Oram RA. Teplizumab approval for type 1 diabetes in the USA. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):76–77. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00390-4.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1–148. https://doi.org/10.14341/DM12802.
   Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1S):1–148. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12802.
4. Никитина ИЛ, Каронова ТЛ, Гринева ЕН. Дефицит витамина Д и здоровье. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(3):277–281. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-3-277-281.
   Nikitina IL, Karonova TL, Grineva EN. Vitamin D deficiency and health. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2010;16(3):277–281. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-3-277-281.
5. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1270–1276. https://doi.org/10.1111/pedi.13455.
6. Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, Cardona-Hernandez R, Giani E, Hendrieckx C et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1390–1405. https://doi.org/10.1111/pedi.13451.
7. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, Reddy L, Biester T, Galderisi A et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1406–1431. https://doi.org/10.1111/pedi.13421.
8. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R, Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. https://doi.org/10.1177/1932296816680829.

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; nikitina0901@gmail.com
Плаксина Анна Олеговна, врач детский эндокринолог, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; plaksina_ao@almazovcentre.ru

Information about the authors:

Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; nikitina0901@gmail.com
Anna O. Plaksina, Pediatric Endocrinologist, Assistant of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; plaksina_ao@almazovcentre.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-329

Оригинальная статья / Original article

Показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии

В.В. Платонов[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-0923-6223, v_platonov@mail.ru
Т.А. Дубинина[1], tatianadubinina@mail.ru
Е.М. Патракеева[2], https://orcid.org/0000-0003-0903-6395
А.А. Тарайкович[1], 79112108614@yandex.ru

[1] Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8

[2] Клиника Фомина; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Басков переулок, д. 2 стр. 1

Резюме

Введение. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – хроническое аутоиммунное заболевание, требующее постоянной инсулинотерапии под регулярным, непрерывным контролем показателей гликемии. Использование при помповой инсулинотерапии отечественных биосимиляров инсулинов в настоящее время недостаточно освещено в литературе.

Цель. Оценить показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование по данным амбулаторных карт проводилось на базе СПбГБУЗ ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса. Оценены данные 55 детей с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 6 до 17 лет. Инсулинотерапия проводилась отечественным биосимиляром инсулина аспарт системами постоянной подкожной инфузии. Контроль показателей гликемии осуществлялся системами непрерывного и флеш-мониторирования гликемии. Оценивалось время в целевом диапазоне (TIR), время выше целевого диапазона (TAR), время ниже целевого диапазона (TBR) и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), коэффициент вариации (CV) исходно и через 3 и 6 мес. наблюдения. Частота рутинных визитов в центр составляла 1 раз в месяц.

Результаты. Через 3 и 6 мес. отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей гликемического контроля – снижение уровня HbA1c с 8,0 ± 1,8% до 7,1 ± 1,2% и 6,8 ± 0,6%; увеличение TIR с 60,4 ± 20,6% до 71,5 ± 13,0% и 75,9 ± 9,4%; снижение TAR с 31,1 ± 22,1% до 23,0 ± 12,8% и 20,3 ± 9,3%; уменьшение TBR с 9,1 ± 8,2% до 5,8 ± 4,3% и 4,1 ± 1,8%; снижение CV с 40,0 ± 9,1% до 33,7 ± 6,7% и 32,5 ± 5,6%.

Обсуждение. Применение отечественного биосимиляра инсулина аспарт в инсулиновых помпах сопровождается достоверным улучшением показателей гликемического контроля у детей и подростков с СД1. Динамическое наблюдение в совокупности с терапевтическим обучением способствуют сохранению достигнутых параметров на высоком уровне.

Выводы. Терапия отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии позволяет достигать целевых показателей гликемичекого контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин аспарт, дети, помповая терапия, биосимиляр, время в целевом диапазоне, вариабельность гликемии

Для цитирования: Платонов ВВ, Дубинина ТА, Патракеева ЕМ, Тарайкович АА. Показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии. *Медицинский совет*. 2023;17(17):115–122. https://doi.org/10.21518/ms2023-329.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glycemic control parameters in children with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart domestic biosimilar by continuous subcutaneous infusion

Vadim V. Platonov[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-0923-6223, v_platonov@mail.ru
Tatiana A. Dubinina[1], tatianadubinina@mail.ru
Evgenya M. Patrakeeva[2], https://orcid.org/0000-0003-0903-6395
Anna A. Taraikovich[1], 79112108614@yandex.ru

© Платонов ВВ, Дубинина ТА, Патракеева ЕМ, Тарайкович АА, 2023

[1] St Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus; 8, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia

[2] Fomin Clinic; 2, Bldg. 1, Baskov Lane, St Petersburg, 191014, Russia

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disease requiring constant insulin therapy under regular continuous monitoring of glycemic parameters. The use of domestic insulin bioanalogues in CSII therapy is currently not sufficiently covered in the literature.

Aim. To evaluate glycemic control parameters in children with T1D treated with the domestic fast-acting insulin aspart biosimilar by CSII.

Materials and methods. Retrospective study was carried out on the basis of K.A. Raukhfus center St. Petersburg State Medical and Biomedical Center VMT. Fifty-five children with T1D aged 6 to 17 years (mean age 12 ± 4) were examined, including 29 boys (52.7%, mean age 11 ± 3 years) and 26 girls (47.3%, mean age 13 ± 4 years). Insulin therapy was carried out by systems of CSII Glycemic parameters were monitored by continuous and flash glycemic monitoring systems. The center visits frequency was once a month.

Results. During dynamic follow-up after 3 and 6 months, children showed statistically significant ($p < 0.05$) improvement in glycemic control parameters–decrease in HbA1c level from 8.0 ± 1.8% to 7, 1 ± 1.2% and 6.8 ± 0.6%, increase in TIR from 60.4 ± 20.6% to 71.5 ± 13.0% and 75.9 ± 9.4%, decrease in TAR from 31.1 ± 22.1% to 23.0 ± 12.8% and 20.3 ± 9.3%, decrease in TBR from 9.1 ± 8.2% to 5.8 ± 4.3% and 4.1 ± 1.8%, and decrease in CV from 40.0 ± 9.1% to 33.7 ± 6.7% and 32.5 ± 5.6%.

Discussion. The use of domestic biosimilar insulin aspart in insulin pumps iis associated with significant improvement in glycemic control in children and adolescents with T1D. Dynamic observation together with therapeutic education contribute to the maintenance of the achieved parameters at a high level.

Conclusions. Therapy with the domestic fast-acting insulin aspart biosimilar by CSII allows achieving target glycemic control in children with T1D.

Keywords: diabetes mellitus, type 1 diabetes, insulin aspart, children, pump therapy, biosimilar, time in target range, glycemic variability

For citation: Platonov VV, Dubinina TA, Patrakeeva EM, Taraikovich AA. Glycemic control parameters in children with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart domestic biosimilar by continuous subcutaneous infusion. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):115–122. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-329.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа – хроническое аутоиммунное заболевание, требующее постоянной инсулинотерапии под регулярным, непрерывным контролем показателей гликемии с целью снижения рисков развития и прогрессирования специфических осложнений [1].

Единственным методом лечения, являющимся доступным, эффективным и безопасным, в настоящее время считается инсулинотерапия, которая проводится либо в режиме многократных ежедневных инъекций (МЕИ), либо методом постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ).

ППИИ – это гигантский прорыв в лечении СД1. Это метод, наиболее приближенный к нормальной физиологической работе поджелудочной железы, при котором инсулин подается двумя различными способами: постоянно вводится небольшое количество инсулина в качестве «фонового» для поддержания базальной скорости метаболизма и болюсные дозы, когда это необходимо для метаболизма энергии, поступившей с пищей [2]. Помповая инсулинотерапия помогает достигать удовлетворительных показателей гликемического контроля у детей с СД1. В первую очередь это снижение уровня гликированного гемоглобина. Так, исследование A.L. Brorsson et al. показало, что применение ППИИ привело к улучшению уровня HbA1c в течение 1 года и уменьшило число тяжелых гипогликемических событий [3].

ППИИ связана с лучшим гликемическим контролем и лучшим эффектом для развития роста детей. Применение ППИИ не влияет на сроки и темпы полового развития, однако в значительной мере снижает риски развития долгосрочных осложнений [4].

ППИИ предоставляет возможность более гибкого управления базальной скоростью и возможностью титрации дозы инсулина с маленьким шагом. Шаг, с которым современные помпы позволяют вводить инсулин, составляет 0,025–0,1 единицы. Возможность титровать дозы инсулина с шагом менее 0,5 единицы важна особенно в раннем детском возрасте при условии наличия высокой чувствительности к низким дозам инсулина и невозможности купирования гипергликемии без увеличения рисков развития гипогликемических состояний [5].

Показания к помповой терапии немногочисленны. Помимо самого детского возраста, к ним относятся недостижение целевых показателей гликемического контроля, высокая вариабельность показателей гликемии, феномен «утренней зари», а также наличие в анамнезе данных за тяжелые гипогликемии.

Преимущества ППИИ в настоящее время не вызывают сомнений у специалистов здравоохранения. Это и снижение количества проколов кожи, значимая точность расчетов, а также снижение суточной дозы инсулина по сравнению с дозами при терапии в режиме МЕИ. Сахароснижающий эффект ППИИ более предсказуем в связи с тем, что в инсулиновых помпах используются

только генно-инженерные аналоги инсулина ультракороткого действия (редко – простые человеческие инсулины) [2, 5].

Результаты исследований, в которых сравнивалась фармакокинетика двух аналогов инсулина – лиспро и аспарт показывают их схожую эффективность. В исследовании C.A. Hedman использовался слепой перекрестный метод с участием пациентов с диабетом 1-го типа и 5-10-минутным забором крови в течение первого часа после инъекции. После подкожного введения 10 единиц любого из аналогов профили плазмы были похожи друг на друга, но лиспро несколько быстрее всасывался, достигал пика и снижался незначительно быстрее [6]. В исследовании J. Plank была показана полная эквивалентность лизпро и аспарта по фармакокинетическим профилям и эффективности контроля постпрандиальных колебаний глюкозы [7]. Более поздние работы показали схожую клиническую эффективность и безопасность использования этих инсулинов при проведении ППИИ у пациентов с СД1, в т. ч. и у детей [8]. После 16 нед. лечения инсулин аспарт не уступал инсулину лиспро по изменению уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем (аспарт – −0,15 ± 0,05%; лиспро – −0,05 ± 0,07% [95% ДИ разницы -0,27 до 0,07]; −0,15 ± 0,05%; lispro, −0,05 ± 0,07%]; P = 0,241). Существенных различий между группами лечения по уровню глюкозы в плазме крови, гипергликемии и частоте эпизодов гипогликемии не наблюдалось. На 16-й нед. 59,7% пациентов в группе аспарт и 43,8% в группе лиспро достигли возрастных показателей A1C, установленных Американской диабетической ассоциацией на момент проведения исследования в 2007 г. (<8,5% для пациентов в возрасте до 6 лет; <8% для пациентов в возрасте 6–18 лет) (P = 0,040, с поправкой на исходный уровень).

Все быстродействующие аналоги инсулина имеют фармакокинетический профиль, более близкий к эндогенному инсулину по сравнению с обычным человеческим инсулином, и, как правило, вызывают меньшую гипогликемию. Скорость всасывания и клиническая эффективность с точки зрения гликемического контроля у этих инсулинов схожи между собой [9]. Хотя в некоторых исследованиях глулизин показал более быстрое начало действия по сравнению с аспарт и лиспро, это преимущество сохранялось не более 1 ч, после чего результаты были одинаковыми для глулизина и аспарта или лиспро. Каждый новый препарат инсулина создается путем незначительных аминокислотных замен в молекуле обычного человеческого инсулина и добавления стабилизатора для предотвращения фибрилляции. Однако ряд химических и ковалентных изменений, затрагивающих первичную структуру препарата инсулина, может привести к его распаду в процессе хранения и использования, что снижает эффективность молекулы инсулина в инсулиновой помпе [10]. Может появляться нерастворимый осадок, что повышает риски окклюзии канюль и снижает совместимость препарата с помпой [11]. Аспарт продемонстрировал наибольшую химическую и физическую стабильность в инсулиновой помпе, а также наименьшие показатели общей окклюзии по сравнению с лиспро и глулизином (аспарт – 9,2%, лиспро – 15,7%, глулизин – 40,9%; P < 0,01) [12].

В течение последних лет отмечается увеличение числа пациентов с СД1, получающих терапию отечественными биосимилярами инсулинов, в то время как работ, описывающих безопасность и эффективность применения данных препаратов, в настоящее время недостаточно. Биосимиляр инсулина является биоэквивалентным, если доказана его сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований. Ни в Российской Федерации, ни в Европейском союзе, ни в США клинические исследования биосимиляров у детей не проводятся. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных руководствах Европейского медицинского агентства (EMEA, Европейский союз)[1] и Комиссии по контролю за качеством пищевых и лекарственных средств (FDA, США) [13]. В отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов российское законодательство полностью синхронизировано с международными стандартами [14].

Исследования зарубежных биосимиляров инсулина аспарт показывают их высокое сродство по химико-физическим свойствам с оригинальными препаратами даже в экстремальных условиях. Физико-химическая стабильность препарата SAR341402 для применения в ППИИ была оценена в нескольких экспериментах *in vitro* [15]. Препараты инсулина аспарт (SAR341402, NovoLog, NovoRapid) заливались в резервуары помп и прокачивались через инсулиновые помпы Medtronic (MiniMedTM 530G-Model 751, Medtronic, Northridge, CA) и соответствующие инфузионные наборы в условиях моделируемого стресса, включающего повышенную температуру и механическое перемешивание на постоянно вибрирующей платформе, до 13 дней. Образцы, прокачанные через инфузионные наборы и оставшиеся в резервуарах (непрокачанные), были проанализированы с помощью подходящих аналитических методов. Все продукты показали стабильное содержание инсулина аспарт и отсутствие нежелательных примесей.

Российское исследование продемонстрировало стабильность отечественных биосимиляров инсулинов лиспро и аспарт по таким показателям, как химический состав, содержание примесей, показатель pH, а также точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах инсулиновых помп в течение 72 ч [16]. Имеющаяся доказательная база позволила использовать отечественные биосимиляры инсулинов лиспро и аспарт в инсулиновых помпах у пациентов различных возрастных групп.

Цель исследования – оценить показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии.

[1] European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное описательное исследование проводилось по данным амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в СПбГБУЗ ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса. Критерии включения в исследование: сахарный диабет 1 типа, стаж заболевания более 1 года, инсулинотерапия отечественным биосимиляром инсулина аспарт в режиме ППИИ, использование для контроля гликемии системы непрерывного мониторирования гликемии (НМГ) или флеш-мониторирования гликемии (ФМГ), возраст от 4 до 18 лет. Критерии исключения: нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизода диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года. В анализ были отобраны данные 55 детей с СД1 в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст 13 ± 4 года), из них 29 мальчиков (52,7%, средний возраст 13 ± 3 года) и 26 девочек (47,3%, средний возраст 13 ± 4 года), из них детей в возрасте 4–6 лет – 5 человек (9,1%), 7–10 лет – 19 человек (34,5%), с 11 до 15 лет – 16 (29,1%), и в возрасте 16–17 лет – 15 подростков (27,3%). Длительность заболевания составляла 3,0 ± 1,2 года у мальчиков и 3,3 ± 1,3 года у девочек. Инсулинотерапия проводилась классическими системами постоянной подкожной инфузии и системами постоянной подкожной инфузии с применением различных алгоритмов автоматического изменения базальной скорости. Контроль показателей гликемии осуществлялся системами непрерывного и флеш-мониторирования гликемии. Оценивались гендерные различия в показателях: время в целевом диапазоне (TIR), время выше целевого диапазона (TAR), время ниже целевого диапазона (TBR) и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), коэффициент вариации (CV) исходно и через 3 и 6 мес. наблюдения. Частота рутинных визитов в центр составляла 1 раз в месяц. Во время визитов проводилось индивидуальное терапевтическое обучение в школе диабета.

Уровень HbA1c оценивался иммунохимическим методом. Параметры TIR, TAR и TBR, CV рассчитывались автоматически и оценивались согласно Международному консенсусу по использованию систем непрерывного мониторирования гликемии и времени в целевом диапазоне по отчетам стандартного амбулаторного профиля глюкозы (АПГ).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

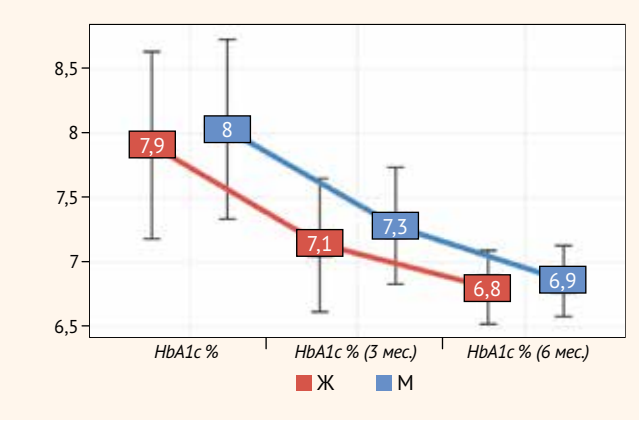
По результатам анализа данных отчетов НМГ и ФМГ дети имели следующие показатели гликемического контроля: HbA1c: у мальчиков – 8,0 ± 1,8%, у девочек – 7,9 ± 1,8% ($p > 0,05$), TIR у мальчиков – 60,9 ± 19,5%, TIR у девочек – 59,9 ± 22,1% ($p > 0,05$), TAR у мальчиков – 29,5 ± 20,8%, TAR у девочек – 32,8 ± 23,7% ($p > 0,05$), TBR у мальчиков – 9,9 ± 8,6%, TBR у девочек – 8,2 ± 7,7% ($p > 0,05$), CV у мальчиков – 40,0 ± 10,3%, CV у девочек – 39,9 ± 7,9% ($p > 0,05$) (*табл.*).

В ходе динамического наблюдения через 3 и 6 мес. у детей отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей гликемического контроля: снижение уровня HbA1c до 7,1 ± 1,2% и 6,8 ± 0,6%, увеличение TIR до 71,5 ± 13,0% и 75,9 ± 9,4%, снижение TAR до 23,0 ± 12,8% и 20,3 ± 9,3%, уменьшение TBR до 5,8 ± 4,3% и 4,1 ± 1,8%, а также снижение CV до 33,7 ± 6,7% и 32,5 ± 5,6%.

Отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c у мальчиков – с 8,0 ± 1,8% до 7,3 ± 1,2% через 3 мес. и до 6,9 ± 0,7% – через 6 мес.; у девочек – с исходного 7,9 ± 1,8% до 7,1 ± 1,3% и 6,8 ± 0,7% через 3 и 6 мес. соответственно (*рис. 1*).

Через 3 мес. отмечалось достоверное увеличение количества пациентов, достигших целевого (менее 7%) уровня HbA1c: с 24,1% до 58,6% – среди мальчиков и с 34,6% до 53,8% – у девочек. Данный показатель оставался на высоком уровне в течение последующего наблюдения. Статистически достоверного изменения количества пациентов, имеющих уровень HbA1c < 7%, через 6 мес. не отмечалось (*рис. 2*).

● ***Рисунок 1.*** Динамика уровня гликированного гемоглобина
● ***Figure 1.*** Dynamics of glycated hemoglobin levels



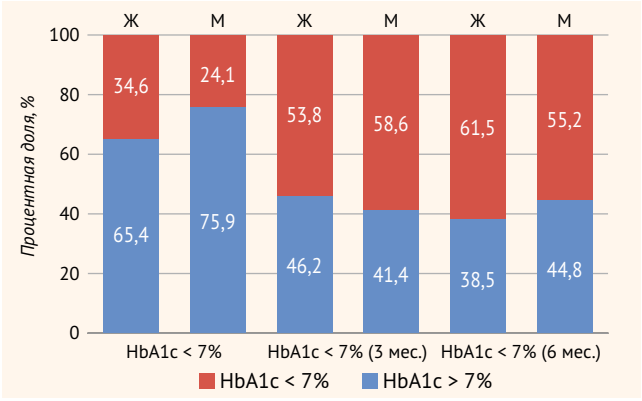
$P_{HbA1c, \% - HbA1c, \% (3 мес.)} < 0,001$ $P_{HbA1c, \% - HbA1c, \% (6 мес.)} < 0,001$ $P_{HbA1c, \% (3 мес.) - HbA1c, \% (6 мес.)} = 0,023$

● ***Таблица.*** Исходные показатели гликемического контроля
● ***Table.*** Baseline glycemic control

Пол	n (%)	Возраст, лет	TIR M ± SD (%)	TAR M ± SD (%)	TBR M ± SD (%)	HbA1c M ± SD (%)	CV M ± SD (%)
Мужской	29 (52,7%)	13 ± 3	60,9 ± 19,5	29,5 ± 20,8	9,9 ± 8,6	8,0 ± 1,8	40,0 ± 10,3
Женский	26 (47,3%)	13 ± 4	59,9 ± 22,1	32,8 ± 23,7	8,2 ± 7,7	7,9 ± 1,8	39,9 ± 7,9

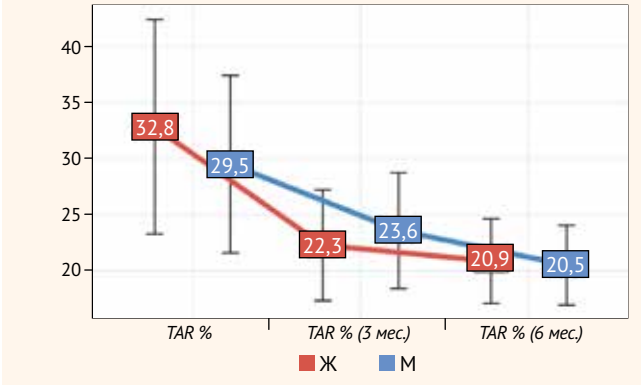
$p < 0,05$.
Примечание. СДИ – суточная доза инсулина, TIR – время в целевом диапазоне, TAR – время выше целевого диапазона, TBR – время ниже целевого диапазона, HbA1c – гликированный гемоглобин, CV – коэффициент вариации.

● ***Рисунок 2.*** Количество пациентов, достигших уровня гликированного гемоглобина менее 7%
● ***Figure 2.*** Number of patients who achieved glycated hemoglobin levels under 7%



$P_{HbA1c < 7\% - HbA1c < 7\% (3 мес.)} < 0,005$ $P_{HbA1c < 7\% - HbA1c < 7\% (6 мес.)} < 0,005$
$P_{HbA1c < 7\% (3 мес.) - HbA1c < 7\% (6 мес.)} > 0,05$

● ***Рисунок 4.*** Динамика времени выше целевого диапазона
● ***Figure 4.*** Changes in time above the target therapeutic range



Ж – $P_{TAR, \% - TAR, \% (3 мес.)} = 0,002$ $P_{TAR, \% - TAR, \% (6 мес.)} = 0,003$ $P_{TAR, \% (3 мес.) - TAR, \% (6 мес.)} > 0,05$
М – $P_{TAR, \% - TAR, \% (3мес.)} = 0,003$ $P_{TAR, \% - TAR, \% (6 мес.)} = 0,003$ $P_{TAR, \% (3 мес.) - TAR, \% (6 мес.)} = 0,018$

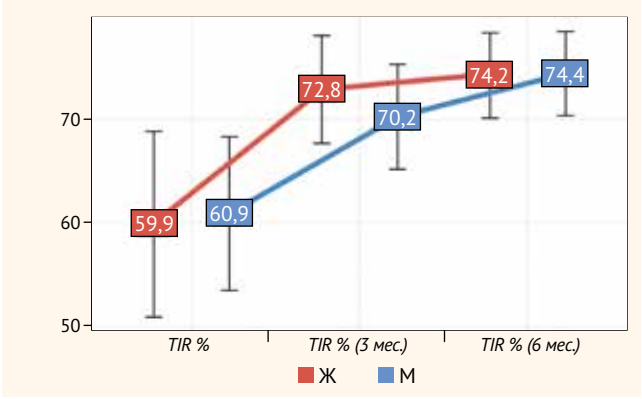
Время в целевом диапазоне у мальчиков достоверно увеличивалось в течение всего срока наблюдения и составило 60,9 ± 19,5% исходно и 70,2 ± 13,3% и 74,4 ± 10,7% через 3 и 6 мес. У девочек TIR достоверно стало больше через 3 мес. – 72,8 ± 12,9% (исходно 59,9 ± 22,1%) и оставалось высоким, но без достоверных различий через 6 мес. – 74,2 ± 10,2% (*рис. 3*).

Динамика показателей TIR имела схожую тенденцию, т. е. отмечалось достоверное уменьшение суммарной длительности гипергликемий через 3 мес. наблюдений как у мальчиков, так и у девочек – TARм – 29,5 ± 20,8%, TARм (3 мес.) – 23,6 ± 13,6%; TARж – 32,8 ± 23,7%, TARж (3 мес.) – 22,3 ± 12,2%. При этом статистически достоверное снижение сохранялось до 6 мес. наблюдений у мальчиков, в то время как у девочек TIR через 6 мес. не отличался от TIR через 3 мес. (*рис. 4*).

Улучшение показателей гликемического контроля сопровождалось достоверным снижением времени в диапазоне выше 13,9 ммоль/л как у мальчиков, так и у девочек в течение всего времени наблюдения (*рис. 5*).

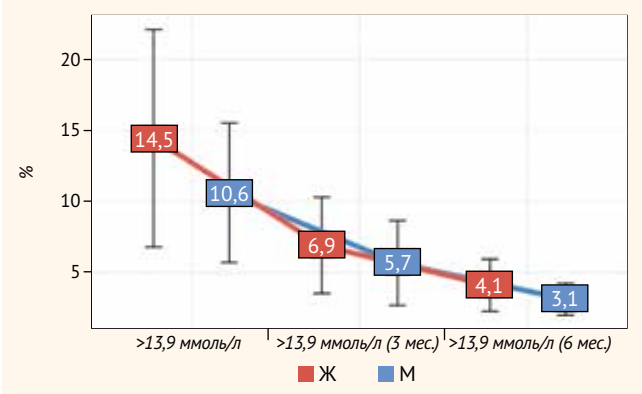
Время в гипогликемии значимо превышало рекомендованные целевые значения в начале исследования и составляло 9,9 ± 8,6% у мальчиков и 8,2 ± 7,7% – у девочек.

● ***Рисунок 3.*** Динамика времени в целевом диапазоне
● ***Figure 3.*** Changes in time within the target therapeutic range



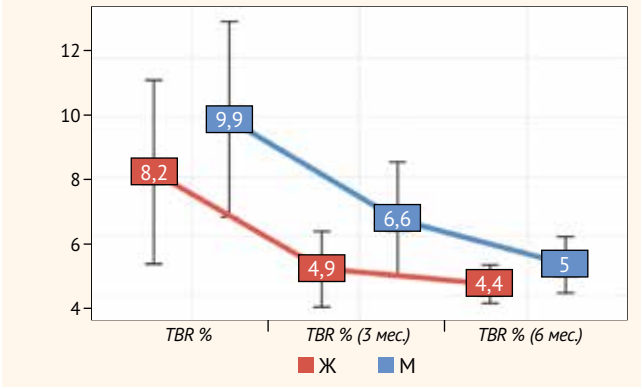
Ж – $P_{TIR, \% - TIR \% (3 мес.)} < 0,001$ $P_{TIR, \% - TIR, \% (6 мес.)} < 0,001$ $P_{TIR, \% (3 мес.) - TIR, \% (6 мес.)} > 0,05$
М – $P_{TIR, \% - TIR, \% (3 мес.)} < 0,001$ $P_{TIR, \% - TIR, \% (6 мес.)} < 0,001$ $P_{TIR, \% (3 мес.) - TIR, \% (6 мес.)} < 0,001$

● ***Рисунок 5.*** Динамика времени в диапазоне выше 13,9 ммоль/л
● ***Figure 5.*** Changes in time within the range above 13.9 mmol/l



$P_{> 13,9 ммоль/л - > 13,9 ммоль/л (3 мес.)} = 0,007$ $P_{> 13,9ммоль/л - > 13,9 ммоль/л (6 мес.)} = 0,005$
$P_{> 13,9 ммоль/л (3 мес.) - > 13,9 ммоль/л (6 мес.)} = 0,007$

● ***Рисунок 6.*** Динамика времени ниже целевого диапазона
● ***Figure 6.*** Changes in time below the target therapeutic range



Ж – $P_{TBR, \% - TBR, \% (3 мес.)} = 0,022$ $P_{TBR, \% - TBR, \% (6 мес.)} = 0,030$ $P_{TBR, \% (3 мес.) - TBR, \% (6 мес.)} > 0,05$
М – $P_{TBR, \% - TBR, \% (3 мес.)} = 0,001$ $P_{TBR, \% - TBR, \% (6 мес.)} = 0,005$ $P_{TBR, \% (3 мес.) - TBR, \% (6 мес.)} = 0,049$

Через 3 мес. TBR достоверно снизилось в обеих группа, при этом данное снижение отмечалось у мальчиков и через 6 мес. наблюдений, в то время как у девочек оставалось на схожем низком уровне (*рис. 6*).

Время в диапазоне клинически значимой гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) через 3 мес. было достоверно

ниже исходного как у мальчиков, так и у девочек. Дальнейшего статистически значимого снижения не отмечалось (*рис. 7*).

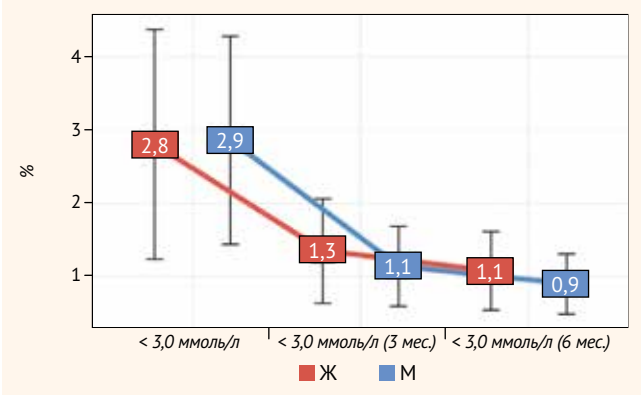
Снижение вариабельности гликемии у мальчиков отмечалось на протяжении всего наблюдения с исходных 40,0 ± 10,3% до 34,4 ± 7,4% через 3 и 32,9 ± 5,5% через 6 мес. В группе девочек отмечалось схожее уменьшение коэффициента вариации в течение первых 3 мес. наблюдения с 39,9 ± 7,9% до 33,2 ± 5,8%, которое сохранялось на стабильно низком уровне до 6 мес. (*рис. 8*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают, что применение отечественного биосимиляра инсулина аспарт в инсулиновых помпах сопровождается достоверным улучшением показателей гликемического контроля у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа.

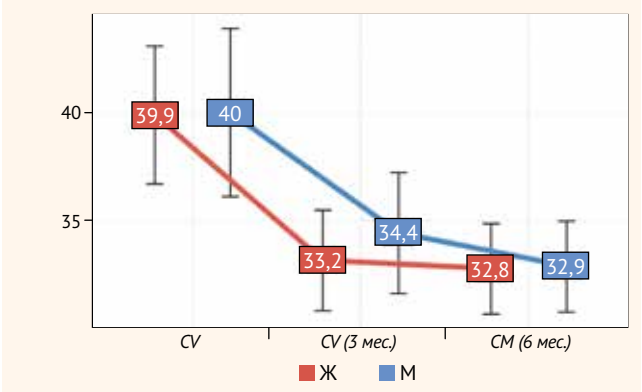
В течение продолжительного времени основным критерием успешной компенсации СД1 считался целевой уровень гликированного гемоглобина. С недостижением целевых значений связывали риски развития

● ***Рисунок 7.*** Динамика времени в диапазоне менее 3,0 ммоль/л
● ***Figure 7.*** Changes in time within the range below 3.0 mmol/l



Ж – $P_{<3,0\ ммоль/л\ –\ <3,0\ ммоль/л\ (3\ мес.)} = 0,018$ $P_{<3,0\ ммоль/л\ –\ <3,0\ ммоль/л\ (6\ мес.)} = 0,018$
$P_{<3,0\ ммоль/л\ (3\ мес.)\ –\ <3,0\ ммоль/л\ (6\ мес.)} > 0,05$
М – $P_{<3,0\ ммоль/л\ –\ <3,0\ ммоль/л\ (3\ мес.)} = 0,004$ $P_{<3,0\ ммоль/л\ –\ <3,0\ ммоль/л\ (6\ мес.)} = 0,003$
$P_{<3,0\ ммоль/л\ (3\ мес.)\ –\ <3,0\ ммоль/л\ (6\ мес.)} > 0,05$

● ***Рисунок 8.*** Динамика коэффициента вариации
● ***Figure 8.*** Changes in coefficient of variation



Ж – $P_{CV\ –\ CV\ (3\ мес.)} < 0,001$ $P_{CV\ –\ CM\ (6\ мес.)} < 0,001$ $P_{CV\ (3\ мес.)\ –\ CM\ (6\ мес.)} > 0,05$.
М – $P_{CV\ –\ CV\ (3\ мес.)} < 0,001$ $P_{CV\ –\ CM\ (6\ мес.)} < 0,001$ $P_{CV\ (3\ мес.)\ –\ CM\ (6\ мес.)} = 0,007$.

и прогрессирования специфических осложнений СД1 [17]. У детей, включенных в наше исследование, отмечалось стабильное, достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина в течение всего периода наблюдения. Литературные данные указывают, что в настоящее время менее 30% пациентов, вне зависимости от метода инсулинотерапии или частоты и средств самоконтроля, достигают рекомендованных целевых значений HbA1c [18–20]. К концу третьего месяца наблюдения доля пациентов, достигших целевых значений (менее 7,0%), превысила 50% и оставалась на этом высоком уровне в дальнейшем.

Время в целевом диапазоне – это количество времени, которое человек с СД1 проводит в целевом диапазоне уровня глюкозы в крови. Это важный показатель гликемического контроля, который используется для оценки эффективности плана лечения СД1 [21]. Целевой диапазон уровня глюкозы в крови может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст, общее состояние здоровья и индивидуальные цели лечения. Целью является поддержание уровня глюкозы в крови в определенном диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л), чтобы свести к минимуму риск развития как краткосрочных, так и долгосрочных осложнений, связанных с диабетом [22].

Достижение и поддержание времени в пределах целевого диапазона крайне важно для людей с диабетом 1-го типа, поскольку позволяет снизить риски как гипо-, так и гипергликемий [23].

В нашем исследовании мы наблюдали достоверное улучшение времени в целевом диапазоне как у мальчиков, так и у девочек в периоде всего наблюдения. Улучшение TIR сопровождалось достоверным уменьшением не только стандартных диапазонов TBR и TAR, но и значимым снижением времени в диапазоне клинически значимых – диапазоны 2-го уровня (менее 3,0 ммоль/л) гипо- и гипергликемий (более 13,9 ммоль/л). Снижение времени в диапазонах 2-го уровня в значительной степени способствует снижению рисков развития тяжелых гипогликемий и диабетического кетоацидоза у детей, получающих терапию отечественным биосимиляром инсулина аспарт.

Другой параметр гликемического контроля, которому в последнее время уделяется все большее внимание, является интра- и междневная вариабельность гликемии. Вариабельность глюкозы – это термин, используемый для описания степени колебаний уровня глюкозы в крови в течение дня [24]. Она включает в себя как высокие, так и низкие значения уровня глюкозы в крови, а также частоту и величину этих колебаний. На вариабельность уровня глюкозы могут влиять различные факторы, включая диету, физическую активность, режим приема и тип лекарственных препаратов, уровень стресса и индивидуальные физиологические особенности.

Снижение вариабельности уровня глюкозы полезно по нескольким причинам. Во-первых, оно помогает предотвратить такие острые осложнения, как гипогликемия или диабетический кетоацидоз [25]. Кроме того,

снижение колебаний уровня глюкозы имеет долгосрочные преимущества в плане управления диабетом. Постоянно высокий уровень глюкозы в крови может способствовать развитию и прогрессированию хронических осложнений СД [17]. С другой стороны, частые эпизоды гипогликемии также могут иметь негативные последствия для общего состояния здоровья и качества жизни [26, 27].

За время наблюдения у пациентов отмечалось снижение вариабельности гликемии в течение первых трех месяцев и сохранялось на достигнутом низком целевом уровне в течение длительного времени.

ВЫВОДЫ

Использование отечественного биосимиляра инсулина аспарт для лечения СД1 у детей методом ППИИ позволяет эффективно достигать целевых показателей гликемического контроля: снижения HbA1c, увеличения TIR, снижения TAR и TBR как 1-го, так и 2-го уровня, а также значимого снижения вариабельности гликемии.

Поступила / Received 02.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2023
Принята в печать / Accepted 25.09.2023

Список литературы / References

1. Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, Eiswirth M, Garrett C, Garvey K et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):857–871. https://doi.org/10.1111/pedi.13408.
2. Zuberi Z, Sauli E, Cun L, Deng J, Li WJ, He XL, Li W. Insulin-delivery methods for children and adolescents with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820906016. https://doi.org/10.1177/2042018820906016.
3. Brorsson AL, Viklund G, Örtqvist E, Lindholm Olinder A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):546–553. https://doi.org/10.1111/pedi.12209.
4. Wang X, Zhao X, Chen D, Zhang M, Gu W. Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections in Pediatric Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis and Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:608232. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.608232.
5. Шестакова МВ, Майоров АЮ, Филиппов ЮИ, Ибрагимова ЛИ, Пекарева ЕВ, Лаптев ДН, Глазунова АМ. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторированию гликемии у больных сахарным диабетом. ПРОЕКТ. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):44–77. https://doi.org/10.14341/probl201561655-77.
Shestakova MV, Mayorov AYu, Filippov YuI, Ibragimova LI, Pekareva EV, Laptev DN, Glazunova AM. Russian national guidelines on insulin pump therapy and continuous glucose monitoring for diabetes mellitus patients. DRAFT. *Problemy Endokrinologii*. 2015;61(6):44–77. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl201561655-77.
6. Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1120–1121. https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1120.
7. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2053–2057. https://doi.org/10.2337/diacare.25.11.2053.
8. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel LM. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):210–215. https://doi.org/10.2337/dc07-1378.
9. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1277–1296. https://doi.org/10.1111/pedi.13442.
10. Kesserwan S, Mulka A, Sharafieh R, Qiao Y, Wu R, Kreutzer DL, Klueh U. Advancing continuous subcutaneous insulin infusion in vivo: New insights into tissue challenges. *J Biomed Mater Res A*. 2021;109(7):1065–1079. https://doi.org/10.1002/jbm.a.37097.
11. Das A, Shah M, Saraogi I. Molecular Aspects of Insulin Aggregation and Various Therapeutic Interventions. *ACS Bio Med Chem Au*. 2022;2(3):205–221. https://doi.org/10.1021/acsbiomedchemau.1c00054.
12. Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine. *Endocr Pract*. 2011;17(2):271–280. https://doi.org/10.4158/EP10260.RA.
13. Carter AW. FDA-approved biosimilar insulin: good enough for critical care, adulterated, or counterfeit? How can we tell? *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(5):1052–1054. https://doi.org/10.1177/1932296814539275.
14. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА, Майоров АЮ, Галстян ГР, Викулова ОК. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739/0?locale=en_US.
Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov AYu, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739/0?locale=en_US .
15. Mohnicke M, Blecher A, Beichert K, Bidlingmaier B, Todt EJ, Dette C et al. In vitro Stability of Biosimilar Insulin Aspart SAR341402 in the Medtronic MiniMed Insulin Pumps. *J Pharm Sci*. 2023;112(4):963–973. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.12.006.
16. Саверская ЕН, Елтышева ТЭ, Карпов ДС, Коробкина МП, Заикин ПГ. Применение биосимиляров инсулиновых аналогов аспарт и лизпро в помпе. *РМЖ*. 2022;(1):9–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Primenenie_biosimilyarov_insulinovyh_analogov_aspart_ilizpro_vpompe.
Saverskaya EN, Eltysheva TE, Karpov DS, Korobkina MP, Zaikin PG. Biosimilars of aspart and lispro analogues in the insulin pump. *RMJ*. 2022;(1):9–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Primenenie_biosimilyarov_insulinovyh_analogov_aspart_ilizpro_vpompe.
17. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401.
18. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2035–2037. https://doi.org/10.2337/dc12-1959.
19. Avramidis I, Apsemidou A, Lalia AZ, Petridis N, Tourtouras E, Kalopitas G, Pilianidis G. Lessons From a Diabetes Clinic: Achieving Glycemic Goals and Clinical Use of Antidiabetic Agents in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes*. 2020;38(3):248–255. https://doi.org/10.2337/cd19-0090.
20. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):449–492. https://doi.org/10.1007/s13300-018-0384-6.
21. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. https://doi.org/10.2337/dci19-0028.
22. O'Meara M, Mateus Acuña JC, Uribe A. Long-Term Benefits of an Integrated Continuous Glucose Monitoring and Insulin Pump System for Emergency Admissions, Hospitalization, and Metabolic Control in a Cohort of People With Diabetes: Retrospective Cohort Study. *JMIR Diabetes*. 2023;8:e46880. https://doi.org/10.2196/46880.
23. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R et al. Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(23):2397–2406. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6928.
24. Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability and diabetes complications: Risk factor or biomarker? Can we disentangle the "Gordian Knot"? *Diabetes Metab*. 2021;47(3):101225. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101225.
25. Iceta S, Sohier L, Bégin C, Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Gagnon C. Impact of glycemic variability on cognitive impairment, disordered eating behaviors and self-management skills in patients with type 1 diabetes: study protocol for a cross-sectional online study, the Sugar Swing study. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):283. https://doi.org/10.1186/s12902-022-01191-4.
26. Dłużniak-Gołaska K, Panczyk M, Szypowska A, Sińska B, Szostak-Węgierek D. Influence of two different methods of nutrition education on the quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – a randomized study. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2020;71(2):197–206. https://doi.org/10.32394/rpzh.2020.0117.
27. Lizama Fuentes F, Ormeño Rojas S, Mourguiart Liberona F, Fuentes Cammell J, López-Alegría F. Impact on the quality of life of adolescents with diabetes mellitus type 1. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(6):968–981. https://doi.org/10.32641/rchped.vi91i6.2457.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович**
Написание текста – **В.В. Платонов**
Сбор и обработка материала – **В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович**
Обзор литературы – **В.В. Платонов, А.А. Тарайкович**
Перевод на английский язык – **В.В. Платонов, Е.М. Патракеева**
Анализ материала – **В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович**
Статистическая обработка – **В.В. Платонов**
Редактирование – **В.В. Платонов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich**
Study concept and design – **Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich**
Text development – **Vadim V. Platonov**
Collection and processing of material – **Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich**
Literature review – **Vadim V. Platonov, Anna A. Taraikovich**
Translation into English – **Vadim V. Platonov, Evgenya M. Patrakeeva**
Material analysis – **Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich**
Statistical processing – **Vadim V. Platonov**
Editing – **Vadim V. Platonov**
Approval of the final version of the article – **Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich**

Информация об авторах:

Платонов Вадим Валерьевич, к.м.н., заведующий эндокринологическим отделением, Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8; v_platonov@mail.ru
Дубинина Татьяна Александровна, заведующая Городским детским эндокринологическим центром, главный внештатный детский специалист-эндокринолог Санкт-Петербурга, Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8; tatianadubinina@mail.ru
Патракеева Евгения Михайловна, главный врач, Клиника Фомина; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Басков переулок, д. 2 стр. 1
Тарайкович Анна Александровна, детский эндокринолог, Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8; 79112108614@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim V. Platonov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, St Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus; 8, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; v_platonov@mail.ru
Tatiana A. Dubinina, Head of the City Children's Endocrinology Center, Chief Freelance Pediatric Endocrinologist of St Petersburg, St Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus; 8, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; tatianadubinina@mail.ru
Evgenya M. Patrakeeva, Chief Medical Officer, Fomin Clinic; 2, Bldg. 1, Baskov Lane, St Petersburg, 191014, Russia
Anna A. Taraikovich, Pediatric Endocrinologist, St Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus; 8, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; 79112108614@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-316

Оригинальная статья / Original article

Фактическое питание детей раннего возраста: как сделать желаемое реальным

М.М. Гурова[1,2,3]✉, https://orcid.org/0000-0002-2666-4759, itely@mail.ru

Е.А. Проценко[4], https://orcid.org/0000-0003-4256-4608

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

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

[3] Консультативно-диагностический центр для детей; 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2

[4] Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

Резюме

Введение. Питание детей раннего возраста определяет вектор физического и нервно-психического развития ребенка, формирует особенности пищевого поведения, играет ключевую роль в обеспечении здоровья не только в ближайшей, но и в отдаленной перспективе.

Цель. Изучить особенности практики питания детей раннего возраста, проживающих в г. Белгороде, Белгородской области, и оценить успешность реализации Программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации в педиатрической практике.

Материалы и методы. С соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности проведено интервьюирование 307 женщин, имеющих детей раннего возраста, родившихся на 38–41-й неделе гестации с оценкой по шкале Апгар не менее 8 баллов. Для проведения исследования была разработана анкета, позволяющая ретроспективно дать оценку режиму и рациону питания детей раннего возраста, выявить, какие продукты применялись для перекусов (снеки), какие использовались продукты промышленного производства.

Результаты. При оценке питания детей раннего возраста были определены следующие проблемы: несоблюдение режима питания (строго придерживались режима только 18,1% респонденток), использование в качестве продуктов для перекуса кондитерских изделий и сладостей практически у 1/3 детей (27%), которые были введены в рацион питания у 44% детей в возрасте 1–2 лет и у 43% детей после 2 лет. По данным анкетирования, промышленные продукты питания для детей раннего возраста в виде молочного напитка с маркировкой 3 применяли 38,2% респондентов, но продолжительность их применения ограничилась вторым годом жизни. Другие продукты питания детей раннего возраста промышленного производства использовали 14% детей.

Обсуждение. Представленные особенности питания детей 1–3 лет приводят к формированию неправильных пищевых привычек, усугубляющих несбалансированность рациона, и, как следствие, к повышению риска нарушения здоровья.

Заключение. Результаты исследования показывают необходимость дальнейшей работы по активному внедрению имеющихся рекомендаций по оптимизации питания детей раннего возраста в практическую деятельность врачей-педиатров. Бренд «ФрутоНяня» включает широкий выбор продуктов детского питания промышленного производства для основного приема пищи и перекусов, позволяющих достичь большого разнообразия не только вкусных, но и полезных продуктов питания.

Ключевые слова: дети, питание, ранний возраст, анкетирование, ФрутоНяня

Для цитирования: Гурова ММ, Проценко ЕА. Фактическое питание детей раннего возраста: как сделать желаемое реальным. *Медицинский совет*. 2023;17(17):125–131. https://doi.org/10.21518/ms2023-316.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Actual nutrition of young children: how to make what you want real

Margarita M. Gurova[1,2,3]✉, https://orcid.org/0000-0002-2666-4759, itely@mail.ru

Ekaterina A. Protsenko[4], https://orcid.org/0000-0003-4256-4608

[1] Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

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

[3] Clinical and Diagnostic Center for Children; 36, Bldg. 2, Oleko Dundich St., St Petersburg, 192289, Russia

[4] Belgorod Regional Clinical Hospital of St Joasaph; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia

© Гурова ММ, Проценко ЕА, 2023

Abstract

Introduction. The nutrition of young children determines the vector of the physical and neuro-psychological development of the child, forms the characteristics of eating behavior.

Aim. To study the features of the nutritional practice of young children living in Belgorod, and to evaluate the success of the implementation of the Program for optimizing the nutrition of children aged 1 to 3 years in the Russian Federation in pediatric practice.

Materials and methods. We interviewed 307 women with young children born at 38–41 weeks of gestation with an Apgar score of at least 8 points. In addition, we developed a questionnaire that allows retrospectively assessing the regime and diet of young children.

Results. We identified the following problems of young children nutrition: non-compliance with the diet – only 18.1% of the respondents strictly adhered to the regime, the use of confectionery and sweets as snack products in almost a third of children (27%) which were introduced into the diet in 44% of children aged 1–2 years, and in 43% of children after 2 years. According to the survey data, 38.2% of respondents used industrial food products for young children in the form of milk-based drinks, but the duration of their use was limited to the second year of life. 14% of children used other industrial food products for young children.

Discussion. The presented dietary habits of children lead to the formation of incorrect eating habits, aggravating the imbalance of the diet, increasing the risk of health problems.

Conclusion. The results of the study show the need for further work on the active implementation of the existing recommendations for optimizing the nutrition of young children. The FrutoNyanya brand includes a wide selection of industrially produced baby food products, allowing you to achieve a wide variety, but also healthy food products.

Keywords: children, nutrition, early age, questionnaire, FrutoNyanya

For citation: Gurova MM, Protsenko EA. Actual nutrition of young children: how to make what you want real. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):125–131. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-316.

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

ВВЕДЕНИЕ

Питание в детском возрасте является важным фактором, определяющим темп и качество развития ребенка, обеспечивая необходимой стимуляцией, контролем и ранней коррекцией отклонений в реализации генетической программы развития индивидуума [1, 2]. Период детства характеризуется рядом критических этапов развития организма, своеобразными «развилкам» на пути к здоровью или болезни, большинство из которых приходятся на первые годы жизни ребенка:

1) формирование микробиоценоза кишечника;
2) структурно-функциональное созревание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
3) формирование толерантности к пищевым антигенам;
4) становление регулирующих систем организма (нервной, иммунной, эндокринной);
5) созревание детоксицирующих систем организма;
6) формирование пищевого поведения [3].

Роль питания в эти критические моменты отражает суть диетологии развития, заключающейся в адекватной стимуляции необходимых процессов, контроле и ранней коррекции намечающихся отклонений. Неблагоприятные изменения в пищевом рационе (дефицит макро- и микронутриентов) приводят к задержке структурного и функционального созревания органов и систем, нарушают качество адаптивных процессов, вызывают микроальтерации развития [3].

В первые годы жизни ребенка происходят значительные изменения характера питания: вскармливание грудным молоком (или детской смесью), расширение рациона за счет введения продуктов прикорма, сбалансированное семейное питание с расширением ассортимента продуктов. Грудное вскармливание может быть сохранено до 2-го года жизни, но оно уже не является полноценным источником макро- и микронутриентов и выполняет скорее дополнительные диетические и психологические функции [2].

РОЛЬ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Питание детей раннего возраста, помимо обеспечения организма ребенка всеми ресурсами, необходимыми для нормального роста, имеет важные долговременные последствия, обусловленные формированием здоровых привычек питания, которые закладываются в этом возрасте и сохраняются на протяжении всей жизни. Об этом свидетельствует ряд исследований, изучавших взаимосвязь характера питания детей в раннем возрасте и риски развития патологических состояний в последующие возрастные периоды. Так, в систематическом обзоре, включившем результаты исследований, выполненных с 2008 по январь 2013 г., предпринята попытка обобщить и выявить взаимосвязь между особенностями питания детей до трехлетнего возраста и развитием хронических неинфекционных заболеваний у взрослых, таких как сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь, избыточная масса тела и ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет. Показано, что наиболее доказательными были данные, свидетельствующие о долгосрочных протективных эффектах грудного вскармливания. Кроме того, показана положительная роль ограничения потребления натрия и быстроусвояемых углеводов, формирование навыков здорового питания, снижение потребления насыщенных жирных кислот путем их замены полиненасыщенными жирными кислотами и снижение потребления трансжирных кислот [4].

В масштабном проспективном исследовании, проведенном в Финляндии (Young Finns), включившем 3596 детей в возрасте от 3 до 18 лет, изучались результаты анкетирования, оценивавшие пищевые привычки и у половины респондентов дополнительно ежедневный рацион питания, с последующим выявлением факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте с определением структурных и функциональных маркеров субклинического атеросклероза (измерение толщины средней интимы сонной артерии, определение эластичности артерий и функции эндотелия плечевой артерии). Полученные данные продемонстрировали, что модели питания формируются в раннем детском возрасте и остаются относительно стабильными на протяжении всей жизни. Негативные пищевые привычки (низкое потребление фруктов и овощей) были связаны с повышенным индексом массы тела, особенно у мужчин, и выявлением функциональных маркеров субклинического атеросклероза. Напротив, диета с высоким потреблением овощей ассоциировалась с повышенной эластичностью артерий у лиц обоих полов. Полученные результаты, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что характер питания и пищевые привычки в детском возрасте играют значительную роль в последующем формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [5].

В то же время результаты метаанализа, направленного на подтверждение взаимосвязи характера питания в раннем возрасте и отдаленных кардиометаболических последствий, включившего данные 53 рандомизированных исследований с общим числом участников 33 551 чел., продолжительностью наблюдения от 3 до 73 лет, свидетельствуют о необходимости проведения хорошо спланированных проспективных исследований, так как однозначно ответить на этот вопрос не удалось. Авторы связывают это с тем, что данные, полученные ранее, основывались на результатах наблюдательных исследований. Тем не менее одним из ненулевых результатов метаанализа было выявление взаимосвязи между формированием полезных пищевых привычек в раннем детском возрасте и улучшением липидного профиля и более низкими показателями уровня глюкозы во взрослом возрасте [6].

Расширение рациона питания у детей раннего возраста должно базироваться на общих принципах питания здорового ребенка (*табл. 1*), которые учитывают анатомо-функциональные особенности пищеварительной системы ребенка [3]. Несоблюдение этих условий приводит к вынужденной адаптации (псевдоадаптации) ряда пищеварительных функций. Последствиями таких вынужденных мер будет, с одной стороны, отставание в росте и дифференцировке по другим направлениям развития, а с другой – неполное формирование той функции, которая была активирована преждевременно. Этот процесс лежит в основе гетерохроний развития в детском возрасте и патологических состояний в старшем возрасте [3].

Таким образом, общие требования к питанию детей раннего возраста включают следующие положения:

- питание должно быть разнообразным;
- основу рациона составляет пища растительного происхождения, умеренное потреблением продуктов животного происхождения и ограничение потребления продуктов, богатых сахаром, солью и (или) насыщенными жирными кислотами;
- рекомендуются несладкие / не содержащие сахар напитки, что соответствует национальным и международным рекомендациям [2].

На практике отклонения от рекомендаций также являются общими для различных стран: характерно, что в среднем отмечается недостаточное потребление овощей, хлеба, гарниров (картофель, рис и макароны) и рыбы, в питании преобладают мясо, колбасы и яйца, превышая рекомендуемые нормы. Но в первую очередь это касается количества потребляемых сладостей, которое существенно выше рекомендованных. Подобные изменения сопровождаются снижением в рационе уровня ненасыщенных жирных кислот, необходимых для роста и развития детей раннего возраста, которые замещаются на насыщенные жирные кислоты. Наряду с этим отмечается снижение общего количества потребляемой жидкости, которое, по данным I. Hojsak et al., составляет порядка 60% от рекомендуемого [2], при этом доля сладких напитков в рационе детей раннего возраста увеличивается с 5 до 10% объема потребления [7]. В исследовании, проведенном T.A. Marshall et al. [8], было отмечено, что

Таблица 1. Общие принципы питания здорового ребенка и их характеристика
Table 1. General principles and characteristics of nutrition for healthy children

Принцип	Характеристика
Физиологическая адекватность	Соответствие механических, осмотических и вкусовых характеристик продукта анатомо-физиологическим возможностям ребенка (способности к кусанию, жеванию, глотанию, перевариванию, всасыванию и метаболизму пищи)
Мультикомпонентная сбалансированность питания	Обеспечение всеми необходимыми микро- и макронутриентами с учетом более широкого спектра эссенциальных компонентов пищи у детей по сравнению со взрослыми
Создание оптимальных условий для формирования собственной эндоэкосистемы – микробиоценоза кишечника	Влияние кишечной микробиоты на структурно-функциональное состояние внутренних органов, прежде всего на желудочно-кишечный тракт, иммунную систему и процессы регуляции всех жизненно важных функций организма
Безопасность детского питания	Незрелость детоксицирующих систем организма, барьерной системы слизистых оболочек, иммунной функции, высокая интенсивность обменных процессов
Соблюдение режима питания	Обеспечение ритмичной работы желудочно-кишечного тракта, улучшение процессов переваривания и усвоения пищи

увеличение потребления сладких напитков сопровождается снижением уровня многих микронутриентов в рационе питания. Следствием общих тенденций в изменении рациона питания детей раннего возраста является дефицит витаминов и минералов, полиненасыщенных жирных кислот и избыток животного белка и калорий.

В 2015 г. были сформулированы положения Программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации, направленной на устранение пробелов и решение проблем, возникающих в вопросах питания детей данной возрастной группы.

Цель исследования – изучить особенности практики питания детей раннего возраста, проживающих в г. Белгороде, Белгородской области, и оценить успешность реализации Программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации в педиатрической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения особенностей питания детей 1–3 лет, проживающих в Белгородской области, было проведено интервьюирование 307 женщин с помощью специально разработанной анкеты; проведен ретроспективный анализ данных, касающихся особенностей режима и рациона питания детей раннего возраста, продуктов, применяемых для перекусов (снеки), использования продуктов промышленного производства.

Анкетирование проводилось онлайн с использованием сервиса «Google-формы» в течение 6 мес. – с августа 2020 г. по февраль 2021 г. Предложение пройти анкетирование и ссылка на интернет-ресурс предлагались родителям (матерям) при посещении детской поликлиники. Проводимое анкетирование было сплошным, групповым (опрос большого количества респондентов, объединяющим признаком которых было наличие детей первых четырех лет жизни), по виду включенных вопросов – закрытым, поливариантным (предполагался выбор ответов из предложенных вариантов).

Критерии включения. В исследование были включены женщины, имеющие детей первых двух лет жизни, родившихся на 38–41-й неделе гестации с оценкой по шкале Апгар не ниже 8 баллов. Расчет размера выборки проводился с использованием онлайн-калькулятора: учитывалась общая генеральная совокупность (определялась по количеству детей раннего возраста на период 2019–2020 гг.), доверительная вероятность 95–97% и доверительный интервал (погрешность ± %), равный 5. На основании полученных расчетов необходимый объем выборки составил 302 чел.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Для анализа и представления изучаемых переменных применялись показатели описательной статистики. Качественные переменные были представлены в виде абсолютных значений и относительных в виде процентов частоты встречаемости. Полученные результаты оценивались как статистически значимые при уровне вероятности $p < 0,05$.

Принимая во внимание, что у анкетируемых женщин не запрашивались персональные данные, позволяющие провести идентификацию личности, информированное согласие не требовалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего проанализировано 307 анкет, 46,9% (144) – мальчики и 53,1% (163) – девочки. Возраст детей на момент анкетирования представлен в *табл. 2*.

При оценке времени перехода на общий семейный стол было выявлено, что преобладающее число детей (64,2% (197)) перешли на семейное питание в возрасте 1–2 лет, 22,1% (68) – после 2 лет. В небольшом числе случаев дети приобщились к общему столу на 1-м году жизни – 9,8% (30) и после 3 лет – 3,9% (12).

Среднее количество приемов пищи представлено в *табл. 3*. Продолжительность приема пищи у 18,1% (63) детей составила 30 мин, у 30,2% (105) – около 1 ч, более половины матерей (51,7% (180)) не контролировали этот процесс.

В качестве снеков (продуктов для перекуса) использовались различные продукты (*табл. 4*). Кондитерские изделия и сладости в качестве продуктов для перекуса большинство детей начали получать в возрастном интервале 1–2 года – 44,0% (135), в возрастном интервале 2–3 года – 43,0% (132), после 3 лет – 10,4% (32) и в возрасте до 1 года – 2,6% (8).

Таблица 2. Возраст детей на момент анкетирования родителей
Table 2. Age of children at the time of parent poll

Возраст	n	%
От 1 до 3 лет	148	48,2
От 3 до 4 лет	159	51,8

Таблица 3. Среднее количество приемов пищи у детей в возрасте 1–3 лет
Table 3. Average number of meals in children aged 1–3 years

Количество приемов пищи	Количество пациентов, % (n)
3 раза в день	2,9% (10)
4 раза в день	25,6% (89)
5 раз в день	44,8% (156)
Отсутствие режима питания	26,7% (93)

Таблица 4. Продукты для перекуса у детей в возрасте 1–3 лет
Table 4. Snack foods for children aged 1–3 years

Продукты, используемые для перекуса	Количество пациентов, % (n)
Печенье	65,5% (201)
Фрукты	89,9% (276)
Кондитерские изделия, сладости	27,0% (83)
Кисломолочные продукты	8,1% (25)
Соки	2,0% (6)

Продукты питания промышленного производства в виде молочных смесей с маркировкой 3 и 4 получали 38,2% (133) детей. Введение последующих молочных смесей в 54,9% случаев было рекомендовано врачом, в 17,3% случаев родители воспользовались информацией, полученной в сети Интернет, в 24,0% совет был получен от родственников и других родителей. Другие продукты питания промышленного производства использовали 48,5% родителей, из них часто (до 4–5 раз в неделю) – 14,0%, более чем в половине случаев (51,5%) родители не применяли такие продукты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные продемонстрировали проблемы, аналогичные представленным данным по результатам отечественных и зарубежных исследований [1, 9]: несоблюдение режима питания (строго придерживались режима только 18,1% респонденток), использование в качестве продуктов для перекуса кондитерских изделий и сладостей практически у 1/3 детей (27%), которые были введены в рацион питания у 44% детей в возрасте 1–2 лет и у 43% детей после 2 лет. По данным анкетирования, промышленные продукты питания для детей раннего возраста в виде молочного напитка с маркировкой 3 применяли 38,2% респондентов, но продолжительность их применения ограничилась вторым годом жизни. Другие продукты питания детей раннего возраста промышленного производства использовали 14% детей. Представленные особенности питания детей в возрастной группе 1–3 лет приводят к формированию неправильных пищевых привычек, усугубляющих несбалансированность рациона, и, как следствие, к повышению риска нарушения здоровья.

Возможность разнообразить употребляемые продукты, увеличить выбор за счет продуктов, богатых питательными веществами, важна для формирования вкусовых предпочтений, которые, будучи приобретенными в раннем детстве, сохраняются и во взрослой жизни. При этом период раннего детства (с 6 мес. до 2 лет) считается наиболее благоприятным для приобретения новых вкусовых ощущений, нового сенсорного и эмоционального опыта, который способствует формированию чувственного восприятия и обогащает жизненный опыт ребенка [10, 11]. Напротив, наиболее частые отказы от новых продуктов питания (неофобия) отмечаются в возрасте от 2 до 6 лет [12].

Для расширения рациона наряду с блюдами, приготовленными в домашних условиях, применяются продукты и блюда промышленного производства, которые имеют ряд преимуществ [9, 13]:

- готовятся из сырья, строго соответствующего всем гигиеническим требованиям, предъявляемым к продуктам детского питания;
- гарантируют качество и химический состав независимо от сезона;
- позволяют достичь большого разнообразия готовых блюд, которое не всегда доступно в домашних условиях.

Большую линейку продуктов предлагает компания АО «ПРОГРЕСС» под брендом «ФрутоНяня». Наряду с традиционными продуктами питания для детей раннего возраста особый интерес представляют продукты для перекусов (*табл. 5*).

Таблица 5. Продукты «ФрутоНяня», применяемые в качестве перекусов у детей
Table 5. FrutoNyanya products used as snacks in children

Название продукта	Вкусы	Особенности состава, значение	Применение
Фруктовый мармелад	Яблоко, клубника. Яблоко, вишня. Яблоко, персик, маракуйя. Яблоко, малина. Яблоко, клубника, банан. Яблоко, персик	Натуральный продукт, приготовлен из фруктов и ягод без добавления сахара. Разнообразие формы продукта (кусочки, клубочки, улитки, осьминожки)	С 12 мес. 15–18 г/день 2–3 р/нед.
Детское печенье	Овсяное (с 12 мес.). Пшеничное. Мультизлаковое. Пшеничное с земляникой	Содержит натуральные злаки, витамины (PP, B_6, фолиевая кислота, B_2, B_1). Может использоваться в качестве дополнения к основным блюдам	С 6 мес. (овсяное – с 12 мес.) 15 г/сут
ФрутоПаффсы®	Мультизлаковые звездочки с яблоком. Кукурузно-рисовые колечки с яблоком и вишней	Представляют собой сочетание злаков с натуральными фруктами. Могут использоваться в качестве дополнения к молочным и фруктовым продуктам	С 12 мес. 1–2 порции в день, 1 порция 7 г или 4 столовые ложки
Кукурузные палочки	Яблоко и манго. Яблоко и черника. Яблоко и клубника. Яблоко и банан	Представляют собой сочетание злаков с натуральными фруктами	С 12 мес. 10 г/сут
Рисовые хлебцы	С яблоком. С клубникой и бананом. С яблоком и пребиотиком	Содержат крупу рисовую, сок и пюре яблочное концентрированное. В качестве пребиотика добавлен инулин. Содержат сахара природного происхождения	С 12 мес. 15 г/день
Злаково-фруктовые батончики	Яблоко, персик, малина. Яблоко, банан, клубника. Яблоко, банан, груша	Содержат хлопья из натуральных злаков, концентрированный сок и пюре фруктов. Без добавления сахара, красителей и ароматизаторов	С 12 мес. 1 батончик в день

Все продукты, предназначенные для перекуса, не содержат добавленного сахара, что позволяет избежать избыточной углеводной нагрузки, разнообразие формы продуктов вызывает дополнительный интерес к еде и способствует развитию мелкой моторики, батончики дополнительно тренируют навыки жевания. Сочетание фруктового и злакового компонентов делает продукты для перекусов источником важных пищевых веществ с достаточной энергетической и белковой ценностью. Злаково-фруктовыми батончиками удобно пользоваться для перекуса во время прогулки.

Среди молочно-зерновых продуктов «ФрутоНяня» отдельное место занимают жидкие кашки (питьевые кашки «ФрутоНяня» с пребиотиками): безмолочные, молочные и молочные с йогуртом. Общими показаниями для питьевых кашек являются:

- функциональные запоры, так как пребиотик (олигофруктоза) мягко стимулирует моторную функцию толстой кишки и модулирует состояние кишечной микробиоты;
- улучшение качества сна, так как кормление перед сном помогает ребенку сохранять чувство сытости более длительный период времени.

Безмолочные кашки дополнительно показаны детям с лактазной недостаточностью и аллергией к белку коровьего молока. Молочные питьевые кашки с добавлением йогурта являются продуктом с новым вкусом, обогащены пребиотиком, корректируют патологические сдвиги со стороны кишечной микробиоты и могут применяться для профилактики функциональных заболеваний ЖКТ. Рекомендуются с 6 мес., к 12 мес. объем порции составляет 200 г.

Таким образом, применение специализированных продуктов питания промышленного производства для детей раннего возраста в качестве основных блюд и перекуса способствует реализации Программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации, корректируя рацион по макро- и микронутриентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты оценки особенностей питания детей раннего возраста показывают необходимость дальнейшей работы по активному внедрению имеющихся рекомендаций по оптимизации питания детей раннего возраста в практическую деятельность врачей-педиатров. Принимая во внимание выявленные изменения в рационе питания детей в возрасте 1–3 лет, характеризующиеся нарушением режима приема пищи, использованием в качестве продуктов для перекуса кондитерских изделий и сладостей, увеличивающих углеводную нагрузку и снижающих разнообразие рациона, продукты и блюда промышленного выпуска (линейка продуктов питания «ФрутоНяня») в качестве альтернативы кондитерским изделиям (особенно перспективной группой являются снеки) соответствуют принципам здорового питания, обладают хорошими органолептическими свойствами, без добавления сахара, дополнительно обогащены витаминами и минералами, за счет фигурной формы позволяют тренировать мелкую моторику и навыки кусания в случае батончиков, позволяют значительно расширить ассортимент продуктов питания детей раннего возраста.

Поступила / Received 10.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2023
Принята в печать / Accepted 11.09.2023

Список литературы / References

1. Баранов АА, Тутельян ВА, Чумакова ОВ, Фисенко АП, Никитюк ДБ, Батурин АК и др. *Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации: методические рекомендации.* М.: НМИЦ здоровья детей; 2019. 36 с. Режим доступа: https://zdravalt.ru/images/files/rekomendatsii/Met_rekom_1-3_god.pdf.
2. Hojsak I, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N et al. Young Child Formula: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):177–185. https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001821.
3. Гурова ММ. *Современные подходы к питанию детей.* М.: МедЭкспертПресс; 2007. 147 с. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/qlsoyv.
4. Zalewski BM, Patro B, Veldhorst M, Kouwenhoven S, Escobar PC, Lerma JC et al. Nutrition of infants and young children (one to three years) and its effect on later health: A systematic review of current recommendations (EarlyNutrition project). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(3):489–500. https://doi.org/10.1080/10408398.2014.888701.
5. Kaikkonen JE, Mikkilä V, Magnussen CG, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Does childhood nutrition influence adult cardiovascular disease risk? – Insights from the Young Finns Study. *Ann Med.* 2013;45(2):120–128. https://doi.org/10.3109/07853890.2012.671537.
6. He S, Stein AD. Early-Life nutrition interventions and associated long-term cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled Trials. *Adv Nutr.* 2021;12(2):461–489. https://doi.org/10.1093/advances/nmaa107.
7. Wang YC, Ludwig DS, Sonneville K, Gortmaker SL. Impact of change in sweetened caloric beverage consumption on energy intake among children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(4):336–343. https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.23.
8. Marshall TA, Eichenberger Gilmore JM, Broffitt B, Stumbo PJ, Levy SM. Diet quality in young children is influenced by beverage consumption. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(1):65–75. https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719445.
9. Конь ИЯ, Гмошинская МВ, Абрамова ТВ. Научные основы рекомендаций по формированию оптимального пищевого поведения детей раннего возраста. *Фарматека.* 2015;(1):42–48. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30709.
Kon IYa, Gmoshinskaya MV, Abramova TV. Scientific basis for the recommendations on formation of optimum feeding behavior of infants. *Farmateka.* 2015;(1):42–48. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30709.
10. Gahagan S. Development of eating behavior: biology and context. *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33(3):261–271. https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31824a7baa.
11. Overberg J, Hummel T, Krude H, Wiegand S. Differences in taste sensitivity between obese and non-obese children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2012;97(12):1048–1052. https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301189.
12. Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JC. Food neophobia and "picky/fussy" eating in children: a review. *Appetite.* 2008;50(2-3):181–193. https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.09.009.
13. Боровик ТЭ, Захарова ИН, Семенова НН, Гусева ИМ, Скворцова ВА, Суржик АВ и др. Организационные аспекты оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2016;95(4):85–91. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/353/2016_4_4668.pdf.
Borovik TE, Zakharova IN, Semenova NN, Guseva IM, Skvortsova VA, Surzhik AV et al. Organizational aspects of nutritional status of children aged 1 to 3 years optimization. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2016;95(4):85–91. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/353/2016_4_4668.pdf.

Информация об авторах:

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н.. профессор кафедры педиатрии с курсом детской хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ведущий научный сотрудник лаборатории «Медико-социальные проблемы в педиатрии» Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; заместитель главного врача по медицинской части, Консультативно-диагностический центр для детей; 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2; itely@mail.ru

Проценко Екатерина Алексеевна, врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных №2, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

Information about the authors:

Margarita M. Gurova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Surgery, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Leading Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Deputy Chief Medical Officer, Consultative and Diagnostic Center for Children; Clinical and Diagnostic Center for Children; 36, Bldg. 2, Oleko Dundich St., St Petersburg, 192289, Russia; itely@mail.ru

Ekaterina A. Protsenko, Neonatologist of the Neonatal Intensive Care Unit No. 2, Belgorod Regional Clinical Hospital of St Joasaph; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-336

Обзорная статья / Review article

Современные адаптированные смеси для вскармливания младенцев: состояние проблемы и перспективы решения

А.В. Дмитриев[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8202-3876, aakavd@yandex.ru
Р.А. Гудков[1], https://orcid.org/0000-0002-4060-9692, comancherro@mail.ru
В.И. Петрова[1], https://orcid.org/0000-0001-5205-0956, gtpf17@gmail.com
Н.В. Федина[1], https://orcid.org/0000-0001-6307-7249, k2ataka@mail.ru
А.Л. Заплатников[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-1303-8318, zaplatnikov@mail.ru

[1] Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

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

Резюме

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. 47 млн детей в возрасте до 5 лет имели дефицит массы тела, из которых у 14,3 млн наблюдалась тяжелая степень недостаточности питания. Главной причиной большинства случаев нутритивного дефицита в мире является низкая калорийность рациона ребенка, дефицит и неполноценность пищевого белка, а также отклонения в потреблении витаминов и микроэлементов. В статье представлен обзор современной литературы, посвященный основным проблемам в создании адаптированных смесей для младенцев, лишенных возможности вскармливания грудным молоком. Среди наиболее острых проблем можно выделить следующие: трудности в приведении общего содержания белка в смеси к уровню грудного молока при сохранении адекватного аминокислотного профиля, высокий риск развития аллергии у младенцев на белок молока животных, неоправдавшиеся надежды на профилактический эффект смесей на основе частичных гидролизатов в отношении развития аллергических заболеваний, а также высокая распространенность функциональных нарушений пищеварительного тракта у детей, находящихся на искусственном вскармливании. При этом отмечено, что использование козьего молока в качестве белковой основы базовых детских формул может в перспективе позволить решить некоторые из вышеперечисленных проблем. Белковый компонент козьего молока выгодно отличается от коровьего, а спектр аминокислот позволяет снизить содержание белка в готовой смеси, обогащенной сывороточной фракцией, до рекомендованного уровня. Подчеркивается, что для окончательного ответа на поставленные вопросы требуется продолжение исследований по изучению эффективности и безопасности адаптированных смесей на основе козьего молока у младенцев.

Ключевые слова: адаптированные смеси, аминокислотный состав, белок, грудное вскармливание, искусственное вскармливание, козье молоко, коровье молоко, младенец

Для цитирования: Дмитриев АВ, Гудков РА, Петрова ВИ, Федина НВ, Заплатников АЛ. Современные адаптированные смеси для вскармливания младенцев: состояние проблемы и перспективы решения. *Медицинский совет*. 2023;17(17):133–141. https://doi.org/10.21518/ms2023-336.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern adapted infant formulas: problem status and prospects for solving

Andrey V. Dmitriev[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8202-3876, aakavd@yandex.ru
Roman A. Gudkov[1], https://orcid.org/0000-0002-4060-9692, comancherro@mail.ru
Valeria I. Petrova[1], https://orcid.org/0000-0001-5205-0956, gtpf17@gmail.com
Natalia V. Fedina[1], https://orcid.org/0000-0001-6307-7249, k2ataka@mail.ru
Andrey L. Zaplatnikov[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-1303-8318, zaplatnikov@mail.ru

[1] Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390023, Russia

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

Abstract

According to the World Health Organization report, in 2019 47 million children under 5 were wasted, of which 14.3 million were severely wasted. In most cases, the main reason for nutritional deficiencies in the world is a child's diet low in calories, dietary protein deficiency and inferiority, as well as inadequate intake of vitamins and minerals. The article presents a modern literature review devoted to the main problems in creating adapted formulas for infants who are deprived of the opportunity

© Дмитриев АВ, Гудков РА, Петрова ВИ, Федина НВ, Заплатников АЛ, 2023

of getting breastfeeding. Among the most pressing problems are: difficulties in bringing the total protein concentration in the formula to the breast milk level while keeping an adequate amino acid profile, the high risk of animal milk protein allergies in infants, unfulfilled hopes for the preventive effect of partially hydrolysed formulas in relation to the development of allergic diseases, as well as the high prevalence of functional gastrointestinal diseases in children who are formula-fed. At the same time, it was emphasized that the use of goat's milk as a protein base for basic infant formulas may in the future help solve some of the above problems. The protein component of goat's milk compares favourably with cow's milk, and the amino acid composition helps reduce protein concentration in the finished formula enriched with whey fraction to the recommended level. The article stresses that there is a need to continue studies on the effectiveness and safety of adapted goat's milk formulas in infants to give definite answers to the questions posed.

Keywords: adapted mixtures, amino acid composition, protein, breastfeeding, artificial feeding, goat's milk, cow's milk, baby

For citation: Dmitriev AV, Gudkov RA, Petrova VI, Fedina NV, Zaplatnikov AL. Modern adapted infant formulas: problem status and prospects for solving. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):133–141. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-336.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение питания оказывает неблагоприятное действие на развитие и функционирование организма ребенка тем больше, чем младше его возраст. Если в раннем возрасте ребенок испытывает проблемы с обеспечением макро- и микронутриентами, тем меньшую обратимость могут иметь неблагоприятные последствия, в т. ч. отдаленные. На первом полугодии жизни только женское молоко полностью удовлетворяет индивидуальные потребности ребенка и может обеспечить его интенсивное развитие. Являясь «золотым стандартом» и непревзойденной биотканью, оптимальной по нутриентному составу, женское молоко оказывает множество эффектов, формирующих здоровье ребенка, и в долгосрочном прогнозе – здоровье взрослого человека.

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА ГРУДНОГО МОЛОКА

Параллельно с ростом ребенка грудное молоко изменяет свой состав, динамично соответствуя его меняющимся потребностям. Так, уровень белка в грудном молоке в процессе лактации постепенно снижается, и на третьем месяце его содержание составляет примерно половину того (0,8–1,0 г/100 мл), что было в первые недели жизни (1,4–1,6 г/100 мл), это отражает изменение физиологических потребностей ребенка по мере развития [1]. Липидный и углеводный компоненты грудного молока, полностью соответствуя потребностям ребенка в первые 6 мес. жизни, выполняют энергетическую и пластическую функции, играют важную роль в формировании центральной нервной системы и клеточной стабилизации. Среднее содержание липидов в грудном молоке составляет 4 г/л, половина из которых приходится на долю полиненасыщенных жирных кислот, участвующих в модуляции воспалительных реакций, обеспечивающих функционирование клеточных мембран различных тканей, в т. ч. мозга и сетчатки, способствующих всасыванию жирорастворимых витаминов. В настоящее время идентифицировано около 200 уникальных структур олигосахаридов грудного молока. Помимо фруктозы, галактозы, молоко содержит главный преобладающий углевод лактозу, на долю которой приходится около 7% от всего состава грудного молока. Была обнаружена положительная связь между скоростью роста младенцев и удельным количеством углеводов в молоке [2]. Действуя как ингибиторы патогенов в кишечнике человека, углеводы усиливают рост лактобактерий [3].

Содержание кальция и фосфора в грудном молоке, а также витаминов A, C и E относительно высокое, а витаминов группы B и некоторых микроэлементов (селена, цинка), а также железа может варьировать в зависимости от питания матери, а также постепенно уменьшается в процессе лактации [4]. Известно, что, например, уровень цинка физиологически снижается в грудном молоке через несколько месяцев после родов практически в 2,5 раза даже у нормально питающихся матерей [5, 6]. Несмотря на то что железо в материнском молоке обладает высокой биодоступностью, его концентрация очень низкая и со временем снижается с 0,6 мг/л через 2 нед. до 0,3 мг/л через 5 мес. после родов. При этом потребность в железе высока у новорожденных и у недоношенных детей, что предполагает дополнительные источники поступления железа.

Грудное молоко может удовлетворить потребности в питательных веществах в течение первых 6 мес., за исключением, возможно, витамина D в определенных группах риска и железа у недоношенных и детей с относительно низкой массой тела при рождении. Но в процессе роста и развития ребенка увеличивается потребность в макро- и микронутриентах, что влечет за собой необходимость расширения пищевого рациона и может быть удовлетворено введением прикормов. При несвоевременном или позднем введении новых продуктов возникает обоснованный риск развития гиповитаминозов, дефицита веса, задержки физического развития и алиментарноопосредованных заболеваний.

ПРИЧИНЫ И ВЛИЯНИЕ НУТРИТИВНОГО ДЕФИЦИТА

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. 47 млн детей в возрасте до 5 лет имели дефицит массы тела, из которых у 14,3 млн наблюдалась тяжелая степень недостаточности питания [7, 8]. Главной причиной большинства случаев нутритивного дефицита

в мире является низкая калорийность рациона ребенка, дефицит и неполноценность пищевого белка, а также отклонения в потреблении витаминов и микроэлементов. У младенцев частой причиной дефицита веса является гипогалактия матери. Среди эндогенных причин недостаточного питания у детей раннего возраста доминируют тяжелые соматические и инфекционные заболевания. Наиболее высок риск неполноценного питания среди женщин, младенцев и детей в экономически бедных странах, где, помимо скудного питания, существенную роль играют плохое качество воды и гигиены, нищета и отсутствие пищевой безопасности, получившие название «экологической энтеропатии» [9].

Среди беременных и кормящих женщин, особенно в странах с низким уровнем дохода, недоедающих или потребляющих некачественную пищу, широко распространен дефицит цинка, что приводит к его снижению и в грудном молоке. Группой риска по дефициту цинка являются недоношенные дети [10, 11]. Дефицит тиамина часто встречается у детей, чьи матери используют в питании продукты с низким его содержанием (шлифованный рис) [12, 13]. У младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, матери которых страдают недиагностированной пернициозной анемией или являются вегетарианками, имеют синдром мальабсорбции, или у них нередко выявляется тяжелый дефицит цианокобаламина.

Влияние дефицита железа в организме и питании беременной и кормящей женщины на содержание его в грудном молоке трактуется неоднозначно. Считается, что питание матери оказывает значительное влияние на состояние железа плода, но мало влияет на содержание железа в грудном молоке [14]. Ряд исследований демонстрирует, что микронутриенты грудного молока (медь, цинк, кальций и магний) были значительно снижены у анемичных матерей, что, очевидно, свидетельствует о роли железа в их усвоении [15].

В мире менее 40% младенцев в возрасте до 6 мес. находятся исключительно на грудном вскармливании [16]. Необходимость перевода ребенка на кормление смесью в большинстве случаев должна считаться непопулярной и вынужденной мерой и быть четко обоснована. Показания к искусственному вскармливанию хорошо известны и определяются заболеваниями матери (агалактия, ВИЧ-инфекция, открытые формы туберкулеза, злокачественные заболевания, шизофрения и др.), ребенка (галактоземия), а также некоторыми социальными ситуациями (гибель или отсутствие матери). Важно помнить, что искусственное вскармливание всегда является менее оптимальным, однако при выборе наиболее рациональной формы кормления младенца в описанных выше ситуациях решение принимается в пользу адаптированных молочных смесей. Также следует рассматривать возможность использования донорского молока.

Делая выбор о переводе ребенка на искусственное вскармливание, не только родители, но и врачи, к сожалению, часто руководствуются необоснованными и надуманными показаниями, например внешним видом грудного молока, недостаточной прибавкой ребенка в весе, затяжной желтухой, гипогалактией и т. д. При этом полный перевод на смесь или докорм к грудному молоку, несомненно, является для младенца своеобразным метаболическим стрессом, что влечет за собой определенные риски и негативные последствия. К наиболее значимым и часто встречающимся можно отнести аллергические заболевания и расстройства желудочно-кишечного тракта, инфекции, связанные с отсутствием иммунных факторов грудного молока и риском контаминации смеси, дефицитарные состояния, а также метаболические нарушения, в т. ч. отдаленные.

КЛЮЧЕВЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ДЕТСКОЙ СМЕСИ

До настоящего времени нет единого мнения на содержание белка в стартовых детских смесях. Актуальные регламентирующие документы указывают следующие диапазоны: Codex Alimentarius Commission – 1,22–2,72 г; директива EC Commission directive 2006/141/EC – 1,2–2,0 г; Технический регламент Таможенного союза 033/2013 (приложение 12, приложение 14) – 1,2–1,7 г на 100 мл. Очевидно, что конечная цель – привести количество белка к уровню грудного молока. Возможность снизить содержания белка в смеси до уровня грудного молока ограничено запредельным снижением уровня т. н. лимитирующих незаменимых аминокислот, основной из которых является триптофан. Теоретически концентрация белка коровьего молока – 1,5 г на 100 мл – обеспечивает наиболее сбалансированный аминокислотный состав. Дальнейшее снижение общего белка может быть достигнуто за счет повышения его аминокислотного качества, например введения в состав смеси дополнительного количества сывороточного альфа-лактальбумина. Однако этот способ ограничен избыточным повышением уровням треонина, который находится в большом количестве в сывороточной фракции. Некоторые другие аминокислоты могут оказывать менее выраженный лимитирующий и избыточный эффекты.

Одна из основных и, вероятно, основная проблема создания заменителей грудного молока – это адаптация белкового компонента. Попытки ее решения касаются как выбора источника белка, так и технологий его переработки. Качество белка смеси, с одной стороны, определяется содержанием его отдельных видов и аминокислотной структурой, с другой – близостью к грудному молоку. Однако качество белка определяется не просто табличными значениями его состава. Оптимальный белок смеси должен характеризоваться максимально полным усвоением для обеспечения растущего организма ребенка всеми аминокислотами при минимальном уровне поступления белка. Современный белковый компонент смеси представляет собой коктейль нескольких белковых субстанций, прошедших высокотехнологическую обработку, – разделение и соединение, нагревание, ферментацию, фильтрацию, лиофилизацию. При этом белок в процессе технологический обработки молока является наиболее уязвимым контентом.

Технологические процессы производства детских смесей в значительнейшей мере изменяют стартовый состав исходного белкового сырья. Основными компонентами процесса адаптации белкового компонента молока животных являются снижение общего содержания белка, обогащение смеси сывороточными белками, введение в смесь незаменимых аминокислот, а также (во многих премиальных формулах) проведение частичного гидролиза. В процессе переработки исходного сырья белковый компонент подвергается ряду технологических процессов, модифицирующих как белковый спектр, так и структуру самих белковых молекул.

Наиболее критическим технологическим процессом в процессе большинства стадий производства всех детских формул является многократная термическая обработка, сопровождающаяся денатурацией, агрегацией и гликированием белковых молекул [17]. Пастеризация сепарированного молока может проводиться в различных температурных и временных режимах, в некоторых случаях – в условиях повышенного давления. Термическое воздействие смеси испытывают при ферментации, а также на заключительных этапах переработки – сгущении (выпаривании) и лиофилизации. Дополнительной последующей термической обработки требуют проведение микробиологической ферментации в процессе производства кисломолочных смесей, а также разделение казеиновой и сывороточной фракций с помощью животных ферментов. Более того, ряд сухих смесей-гидролизатов для растворения требуют использования горячей воды.

Денатурация белка в целом облегчает его ферментативное переваривание, однако активно обсуждаются отдельные потенциально негативные эффекты целого ряда белковых соединений, образующихся в процессе термической обработки [18–21].

Различные белки по-разному реагируют на нагревание и, поскольку белки смеси неоднородны, они испытывают неодинаковую степень денатурации, что делает патофизиологические эффекты сложными и трудно предсказуемыми [22, 23].

Казеины относительно устойчивы к высоким температурам, напротив, сывороточные белки в своем большинстве подвержены необратимой денатурации и при нагревании могут взаимодействовать с мицеллами казеина, что также снижает растворимость белка [24–26].

Обогащение смесей альфа-лактальбумином и лактоферрином повышает устойчивость белкового компонента смесей к нагреванию [27].

Имеются исследования, показывающие, что агрегаты денатурированного белка могут медленнее перевариваться в желудочной фазе, и объем кормления дольше не покидает желудок, что способствует замедлению наступления насыщения, постпрандиальному дискомфорту и срыгиванию [28, 29]. Денатурированные белки, образуя комплексы с жирами, замедляют пассаж, частично достигают толстой кишки и способствуют росту протеолитической флоры и нарушению стула. Такой же эффект может оказывать гликированный казеин [22, 30]. Термическая обработка неоднозначно влияет на аллергенные свойства белков детских формул [31, 32]. Таким образом, термическая обработка является важнейшим модифицирующим фактором при производстве смесей. Изменения, происходящие с белковым компонентом, в значительной мере определяются особенностями используемых технологий, что персонифицирует каждую коммерческую смесь [32]. При этом попытки улучшить белковый компонент формул связывают с использованием более низких температур обработки, введением нетермических операций (например фильтрации).

Разработка технологии частичного гидролиза молочного белка была вызвана стремлением снизить аллергенность смесей и улучшить их переносимость при относительном сохранении физиологичности белкового компонента. Однако к настоящему времени профилактический эффект данного класса смесей не получил доказательств, что, в частности, отмечено экспертами Европейской ассоциации аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA), Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) [33–37]. Тем не менее большинство национальных и международных рекомендаций допускают их использование в группах риска [38–40]. Более того, некоторые исследования все же показывают профилактический эффект таких смесей, что не позволяет поставить окончательную точку в данном вопросе [41–46].

СМЕСИ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЧНОГО ГИДРОЛИЗОВАННОГО БЕЛКА

В методических рекомендациях Союза педиатров России по применению смесей на основе частично гидролизованного белка, выпущенных в 2023 г., предложен алгоритм использования данных смесей доношенными и недоношенными детьми, достигшими веса 3 кг, с отягощенной по атопическим заболеваниям наследственностью при отсутствии симптомов атопии и наличии функциональных нарушений со стороны пищеварительного тракта [47]. Также смеси с частично гидролизованным белком в настоящее время рекомендуются использовать детям с непереносимостью белка коровьего молока в качестве переходного этапа (моста) между глубокими гидролизатами и стандартными смесями после формирования ремиссии [48, 49].

В настоящее время частично гидролизованный белковый компонент используется для создания целого ряда базовых стартовых смесей, предназначенных для детей, не входящих в группу аллергологического риска. Эти смеси позиционируются как улучшенные продукты, способствующие нормальному пищеварению, без упоминания о гипоаллергенных свойствах [50–53]. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) констатирует, что смеси с частичным гидролизом сывороточного белка, гидролизованные трипсином, могут использоваться в качестве базовых смесей для здоровых доношенных детей [54]. Многочисленные исследования показали безопасность смесей частичных гидролизатов

и не выявили различий в физическом развитии и ряде других физиологических параметров детей первого полугодия жизни, получавших смеси-гидролизаты сывороточных белков и обычные смеси [41, 55–58]. При этом это же агентство считает, что безопасность и возможность рутинного использования различных частичных гидролизатов должны быть подтверждены клиническими исследованиями конкретного продукта [51].

Именно обнаружение положительных эффектов в отношении профилактики и коррекции т. н. функциональных расстройств пищеварительного тракта поддержало интерес к использованию частичного гидролиза белка и позволило применять его в базовых смесях. Многочисленные исследования отмечают лечебный и профилактический эффект частичных гидролизатов в отношении т. н. функциональных младенческих расстройств пищеварительного тракта, таких как колики, срыгивание, метеоризм и запоры [37, 47, 55, 59–65]. В исследованиях современных коммерческих смесей сложно выделить положительные гастроэнтерологические эффекты частичных гидролизатов из суммарного эффекта комплекса факторов, таких как использование бета-пальмитата и олигосахаридов.

Функциональные характеристики частичных гидролизатов, в т. ч. их иммунореактивность, определяются большим количеством технологических факторов – исходным сырьем, термической обработкой, ферментными системами, что делает свойства каждой смеси невоспроизводимыми и непредсказуемыми. Данные, полученные при изучении одной гидролизованной формулы, нельзя экстраполировать на другие коммерческие смеси [34, 50, 52, 66].

Несмотря на показанную безопасность, можно предположить, что пищеварение гидролизатов отличается от физиологического, и при их использовании можно ожидать развитие функциональных и метаболических отклонений. Частичные гидролизаты могут усиливать моторику и секрецию пищеварительного тракта, обсуждается влияние ускоренного всасывания аминокислот на синтез инсулина и некоторых регулирующих пептидов, требуется изучение их влияния на скорость и продолжительность насыщения [67, 68]. Кроме того, среди проблемных вопросов, связанных с частичными гидролизатами, также обсуждаются повышенный уровень белка, более высокая осмолярность, их худшие органолептические свойства и увеличение стоимости. Все сказанное делает необходимым дальнейшее исследование безопасности и целесообразности использования частичных гидролизатов белка в базовых детских формулах.

РОЛЬ КОЗЬЕГО МОЛОКА В ПИТАНИИ

Помимо коровьего молока, имеющего безусловное лидерство в качестве источника белка для детских смесей, в качестве сырья наиболее используемы козье молоко, соя и рис. Поиск и использование альтернативных источников белка продиктовано прежде всего попыткой решить проблему аллергии на белок коровьего молока, а также связано с некоторыми экологическими, климатическими и этическими проблемами [69–72]. При этом все большее внимание производителей смесей привлекает гидролизат рисового белка, прежде всего, с позиций ценовой доступности, низкого аллергенного потенциала и хороших органолептических характеристик [73–75]. Такие смеси уже сравнительно широко используются в ряде европейских стран (Италия, Испания и Франция) начиная с 2000-х годов, где они позиционируются как лечебные смеси для детей с непереносимостью белка коровьего молока, показавшие свою безопасность и эффективность[1] [73, 75, 76].

Одновременно с этим традиционно большой интерес представляют исследования по использованию молока других животных (коз, верблюдов, овец, яков, лошадей и др.). Детские формулы на основе молока других видов животных в настоящее время разрабатываются в ряде стран [77–81]. Особое внимание вызывает использование для производства молочных детских смесей козьего молока. Об этом свидетельствует рост числа публикаций, увеличение ассортимента и объема производства.Действительно, козье молоко в качестве сырья для смесей (и прежде всего в отношении белка) представляет целый ряд преимуществ в сравнении с коровьем молоком [82–84].

Козье молоко было рекомендовано Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (EFSA) как источник белка для детских смесей в 2012 г. [85] и первоначально позиционировалась как альтернатива гидролизатам для пациентов с аллергией на БКМ, но уже вскоре такая рекомендация была пересмотрена [86, 87]. Несмотря на меньшую аллергенность козьего молока, в настоящее время адаптированные смести из него не рассматриваются как продукты для детей с аллергией на белок коровьего молока.

Секреция молока у коз, в отличие от коров, осуществляется с помощью апокринового механизма, что сближает козье молоко с женским. Вследствие этого в козье молоко попадает большее количество клеточных элементов, что обуславливает более разнообразную протеинограмму, а также широкую представленность различных небелковых азотсодержащих соединений (таурина, нуклеотидов и свободных аминокислот). Белковый компонент козьего молока выгодно отличается от коровьего. Спектр аминокислот позволяет снизить содержание белка в готовой смеси, обогащенной сывороточной фракцией до рекомендованного уровня. Например, смесь Кабрита 1 содержит 1,3 г белка в 100 мл, из которых 0,8 г относятся к сывороточной фракции и 0,5 г – к казеинам. Основное различие с коровьим молоком заключается в структуре казеинов [87]. Содержание бета-казеина в козьем молоке (1,26–2,28 г на 100 мл или 55%) ближе к таковому в женском молоке (0,25 г на 100 мл или 62,5–77%), что выгодно отличает его от коровьего (0,62 г на 100 мл или 39%). Важнейшим отличием казеиновой фракции козьего молока от коровьего является наличие в его составе только А2-типа бета-казеина, который входит в состав женского молока, но отсутствует в коровьем, где его заменяет

[1] Communities TC of the E Comission Directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on Dietary Foods for Special Medical Purposes. 1999. Available at: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriserv.do?uri=CONSLEG:1999L0021:20070119:EN:PDF.

А1-тип бета-казеина. А2-бета-казеин имеет лучшие характеристики переваривания, что объясняет лучшую переносимость козьего молока лицами с непереносимостью коровьего.

Полностью отсутствующая в грудном молоке альфа-S1-фракция казеина в козьем молоке представлена значительно меньше (0,1–0,7 г на 100 мл, или 6%) в сравнении с коровьим молоком (1,37 г на 100 мл, или 38%). Альфа-S2-фракция казеина в козьем молоке содержится в большем количестве – 19% против 10% в коровьем. Содержание каппа-казеина, являющегося гликозилированной формой, в козьем молоке близко к таковому в грудном (20 и 23%) и превышает его долю в коровьем (13%).

Указанные особенности казеина козьего молока способствуют более быстрому и полному его перевариванию, что сокращает время нахождения продукта в желудке и транзита по кишечнику. Около 50% адаптированной смеси на основе козьего молока (Кабрита 1) перевариваются в течение 2 ч, что близко к скорости переваривания белков грудного молока и превышает таковую у коровьего молока (35%). Клинические наблюдения показывают уменьшение частоты срыгивания и запоров у младенцев при использовании смесей на основе козьего молока [88].

Сывороточные белки козьего и коровьего молока, в отличие от казеинов, в целом сопоставимы [87]. Можно отметить, что сывороточная фракция козьего молока характеризуется преобладанием альфа-лактальбумина (0,09–0,43 г на 100 мл), что сближает его с женским молоком, содержащим 0,07 г на 100 мл (28%) данной фракции, против 0,03 г на 100 мл (3%) в коровьем молоке. Альфа-лактальбумин – наиболее оптимальный по аминокислотному спектру белок, в частности, богатый лимитирующим триптофаном. Содержание бета-лактоглобулина, который отсутствует в грудном молоке, в козьем молоке варьирует от 0,26 до 0,48 г на 100 мл, что не имеет существеннго отличия от коровьего молока (0,3–0,33 г на 100 мл).

В процессе термической обработки белки козьего молока уменьшают свой аллергический потенциал в большей степени, чем белки коровьего молока, что связано с более низким порогом начальной денатурации (около 70 градусов). По той же причине можно ожидать облегченного усвоения смесей из козьего молока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные адаптированные смеси по основным нутриентам близки к их содержанию в грудном молоке и способны обеспечить нормальное физическое и нервно-психическое развитие детей. Несмотря на используемые в настоящее время технологии адаптации белкового компонента смесей, не удается полностью решить целый ряд проблем, а именно: приведение общего содержания белка в смеси к уровню грудного молока при сохранении аминокислотного профиля; сохранение высокого риска аллергии на белок молока животных; не оправдавшие себя надежды на профилактический эффект частичных гидролизатов в отношении развития аллергических заболеваний; высокая распространенность т. н. «функциональных нарушений» пищеварительного тракта у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Использование козьего молока в качестве белковой основы базовых детских формул может позволить решить сразу несколько вышеозвученных проблем. В настоящее время на российском рынке достаточно широко представлены несколько производителей смесей на основе козьего молока, включающие полные линейки продуктов, предназначенных для детей различного возраста. Полноценно адаптированные по всем компонентам формулы на основе козьего молока являются альтернативой адаптированных смесей на основе коровьего молока и при этом обладают целым рядом преимуществ. Учитывая вышесказанное, можно ожидать увеличения частоты использования смесей на основе козьего молока в секторе детского питания, что потребует более широких исследований эффективности и безопасности данных продуктов.

Поступила / Received 12.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2023
Принята в печать / Accepted 02.10.2023

Список литературы / References

1. Agostoni C, Canani RB, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Korhonen H, La Vieille S et al. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014;12(7):37602014. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3760.
2. Gridneva Z, Rea A, Tie WJ, Lai CT, Kugananthan S, Ward LC et al. Carbohydrates in Human Milk and Body Composition of Term Infants during the First 12 Months of Lactation. *Nutrients*. 2019;11(7):1472. https://doi.org/10.3390/nu11071472.
3. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2016;7:925. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00925.
4. Keikha M, Shayan-Moghadam R, Bahreynian M, Kelishadi R. Nutritional supplements and mother's milk composition: a systematic review of interventional studies. *Int Breastfeed J.* 2021;16(1):1. https://doi.org/10.1186/s13006-020-00354-0.
5. Shawahna R, Zyoud A, Jallad D, Hadwan L, Ihssan N, Hilal H. Blood zinc levels in nursing women from different regions of the West Bank of Palestine. *Women Health.* 2018;58(7):822–833. https://doi.org/10.1080/03630242.2017.1342743.
6. Butte NF, Lopez-Alarcon MG, Garza C. *Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life*. World Health Organization; 2002. 47 p. Available at: https://iris.who.int/handle/10665/42519.
7. Rempel J, Grover K, El-Matary W. Micronutrient Deficiencies and Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2021;13(1):236. https://doi.org/10.3390/nu13010236.
8. Ehrlich S, Mark AG, Rinawi F, Shamir R, Assa A. Micronutrient Deficiencies in Children With Inflammatory Bowel Diseases. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(2):315–322. https://doi.org/10.1002/ncp.10373.
9. Ahmed T, Michaelsen KF, Frem JC, Tumvine J. Malnutrition: Report of the FISPGHAN Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):626–631. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318272b600.
10. Imdad A, Rogner J, Sherwani RN, Sidhu J, Regan A, Haykal MR et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;3(3):CD009384. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009384.pub3.
11. Crisóstomo M, Santos MC, Tavares E, Cunha F. Transient symptomatic zinc deficiency in an exclusively breastfed infant. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e241754. https://doi.org/10.1136/bcr-2021-241754.
12. Saeki K, Saito Y, Komaki H, Sakakibra T, Nakagawa E, Sugai K et al. Thiamine-deficient encephalopathy due to excessive intake of isotonic drink or overstrict diet therapy in Japanese children. *Brain Dev.* 2010;32(7):556–563. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.08.004.
13. Sakurai K, Fujiwara N, Takahashi K, Nakayashiro M. Excessive soft drink may induce pulmonary hypertension via thiamine deficiency. *Pediatr Int.* 2019;61(8):823–824. https://doi.org/10.1111/ped.13913.

14. Bzikowska-Jura A, Sobieraj P, Michalska-Kacymirow M, Wesołowska A. Investigation of Iron and Zinc Concentrations in Human Milk in Correlation to Maternal Factors: An Observational Pilot Study in Poland. *Nutrients*. 2021;13(2):303. https://doi.org/10.3390/nu13020303
15. El-Farrash RA, Ismail EA, Nada AS. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):233–238. https://doi.org/10.1002/pbc.23184.
16. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
17. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Focke-Tejkl M, Reininger R, Civaj V et al. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine responses. *Allergy*. 2017;72(3):416–424. https://doi.org/10.1111/all.12992.
18. Van Lieshout GAA, Lambers TT, Bragt MCE, Hettinga KA. How processing may affect milk protein digestion and overall physiological outcomes: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(14):2422–2445. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1646703.
19. Chen Z, Leinisch F, Greco I, Zhang W, Shu N, Chuang CY et al. Characterisation and quantification of protein oxidative modifications and amino acid racemisation in powdered infant milk formula. *Free Radic Res*. 2019;53(1):68–81. https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1554250.
20. Giblin L, Yalçın AS, Biçim G, Krämer AC, Chen Z, Callanan MJ et al. Whey proteins: Targets of oxidation, or mediators of redox protection. *Free Radic Res*. 2019;53(1):1136–1152. https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1632445.
21. He T, Rombouts W, Einerhand AWC, Hotrum N, van de Velde F. Gastric protein digestion of goat and cow milk infant formula and human milk under simulated infant conditions. *Int J Food Sci Nutr*. 2021;73(1):28–38. https://doi.org/10.1080/09637486.2021.1921705.
22. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ. Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health. *Biomolecules*. 2019;9(12):888. https://doi.org/10.3390/biom9120888.
23. Van Lieshout GAA, Lambers TT, Bragt MCE, Hettinga KA. How processing may affect milk protein digestion and overall physiological outcomes: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(14):2422–2445. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1646703.
24. Krishna TC, Najda A, Bains A, Tosif MM, Papliński R, Kapłan M, Chawla P. Influence of ultra-heat treatment on properties of milk proteins. *Polymers (Basel)*. 2021;13(18):3164. https://doi.org/10.3390/polym13183164.
25. Nguyen NHA, Streicher C, Anema SG. The effect of thiol reagents on the denaturation of the whey protein in milk and whey protein concentrate solutions. *Int Dairy J*. 2018;85:285–293. https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2018.06.012.
26. Abbring S, Xiong L, Diks MAP, Baars T, Garssen J, Hettinga K, Van Esch BCAM. Loss of allergy-protective capacity of raw cow's milk after heat treatment coincides with loss of immunologically active whey proteins. *Food Funct*. 2020;11(6):4982–4993. https://doi.org/10.1039/D0FO01175D.
27. Halabi A, Deglaire A, Hamon P, Bouhallab S, Dupont D, Croguennec T. Kinetics of heat-induced denaturation of proteins in model infant milk formulas as a function of whey protein composition. *Food Chem*. 2020;302:125296. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125296.
28. Boutrou R, Jardin J, Blais A, Tome D, Leonil J. Glycosylations of k-casein-derived caseinomacropeptide reduce its accessibility to endo- but not exo- intestinal brush border membrane peptidases. *J Agric Food Chem*. 2008;56(17):8166–8173. https://doi.org/10.1021/jf801140d.
29. Boutrou R, Coirre E, Jardin J, Leonil J. Phosphorylation and coordination link of mineral inhibit the hydrolysis of the casein (1–25) peptide by intestinal brush-border membrane enzymes. *J Agric Food Chem*. 2010;58(13):7955–7961. https://doi.org/10.1021/jf100568r
30. Wölk M, Milkovska-Stamenova S, Hoffmann R. Comprehensive profiling of the native and modified peptidomes of raw bovine milk and processed milk products. *Foods*. 2020;9(12):1841. https://doi.org/10.3390/foods9121841.
31. Villa C, Costa J, Oliveira MBPP, Mafra I. Bovine Milk Allergens: A Comprehensive Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2018;17(1):137–164. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12318.
32. Golkar A, Milani JM, Vasiljevic T. Altering allergenicity of cow's milk by food processing for applications in infant formula. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):159–172. https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1363156.
33. Castenmiller J, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Knutsen HK, Maciuk A, Mangelsdorf I et al. Efficacy of an infant formula manufactured from a specific protein hydrolysate derived from whey protein isolate and concentrate produced by Société des Produits Nestlé S.A. in reducing the risk of developing atopic dermatitis. *EFSA J*. 2021;19(6):e06603. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6603.
34. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update) *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843–858. https://doi.org/10.1111/pai.13496.
35. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D et al. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):22–43. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.002.
36. Joshi PA, Smith J, Vale S, Campbell DE. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy infant feeding for allergy prevention guidelines. *Med J Aust*. 2019;210(2):89–93. https://doi.org/10.5694/mja2.12102.
37. Vandenplas Y, Latiff AHA, Fleischer DM, Gutiérrez-Castrellón P, Miqdady MIS, Smith PK et al. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition*. 2019;57:268–274. Available at: https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.018.
38. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary Prevention of Allergic Disease Through Nutritional Interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):29–36. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.09.003.
39. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, du Toit G et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69(5):590–601. https://doi.org/10.1111/all.12398.
40. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Курбачева ОМ, Новик ГА и др. *Аллергия к белкам коровьего молока у детей: клинические рекомендации*. М.; 2018. 52 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/АБКМ%20дети%20СПР.v1%20_2019%20испр.pdf
41. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):27. https://doi.org/10.1186/s40413-017-0158-z.
42. Berg A von, Koletzko S, Grübl A, Schoetzau A, Wichmann HE, Bauer CP et al. *GINI. German International Nutrition Intervention Study*. 2003.
43. Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy*. 2016;71(2):210–219. https://doi.org/10.1111/all.12790.
44. Berg A von, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Heinrich J, Koletzko S et al. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolysed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergol Sel*. 2017;1(1):28–39. https://doi.org/10.5414/ALX01462E.
45. Boyle R, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N et al. Hydrolyzed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:974–985. https://doi.org/10.1136/bmj.i974.
46. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD003664. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003664.pub6.
47. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА. *Методические рекомендации по применению у детей смесей на основе частично гидролизованного белка*. М.: ПедиатрЪ; 2023. 88 с.
48. Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaei K, Al-Sunaid A, Ayesh WH, ElDegeir M et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. *Nutrients*. 2019;11(7):1444. https://doi.org/10.3390/nu11071444.
49. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482
50. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients*. 2017;9(7):731. https://doi.org/10.3390/nu9070731.
51. Vandenplas Y, Munasir Z, Hegar B, Kumarawati D, Suryawan A, Kadim M et al. A perspective on partially hydrolyzed protein infant formula in non-exclusively breastfed infants. *Korean J Pediatr*. 2019;62(5):149–154. https://doi.org/10.3345/kjp.2018.07276.
52. Picaud JC, Pajek B, Arciszewska M, Tarczón I, Escribano J, Porcel R et al. An Infant Formula with Partially Hydrolyzed Whey Protein Supports Adequate Growth and Is Safe and Well-Tolerated in Healthy, Term Infants: A Randomized, Double-Blind, Equivalence Trial. *Nutrients*. 2020;12(7):1–16. https://doi.org/10.3390/nu12072072.
53. Salami M, Moosavi-Movahedi AA, Moosavi-Movahedi F, Ehsani MR, Yousefi R, Farhadi M et al. Biological activity of camel milk casein following enzymatic digestion. *J Dairy Res*. 2011;78(4):471–478. https://doi.org/10.1017/S0022029911000628.
54. Turck D, Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M et al. Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of an application for authorisation of an infant and/or follow-on formula manufactured from protein hydrolysates. *EFSA J*. 2017;15(5):4779. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4680.
55. Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, von Berg A, Krämer U et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth – extended follow-up to 10 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1803–1807. https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000679.
56. Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. Improved general health status in an unselected infant population following an allergenreduced dietary intervention programme: the ZUFF-STUDY-PROGRAMME. *Eur J Nutr*. 2000;39(4):145–156. https://doi.org/10.1007/s003940070018.
57. Rigo J, Schoen S, Verghote M, van Overmeire B, Marion W, Abrahamse Berkeveld M et al. Partially Hydrolysed Whey-Based Formulae with Reduced Protein Content Support Adequate Infant Growth and Are Well Tolerated:

Results of a Randomised Controlled Trial in Healthy Term Infants. *Nutrients*. 2019;11(7):1654. Available at: https://doi.org/10.3390/nu11071654.
58. Yang J, Yang SI, Jeong K, Kim KW, Kim YH, Min TK et al. A partially hydrolyzed whey formula provides adequate nutrition in high-risk infants for allergy. *Nutr Res Pract*. 2022;16(3):344. Available at: https://doi.org/10.4162/nrp.2022.16.3.344.
59. Гордеева ЕА, Елкина ТН, Суровикина ЕА. Смеси на основе частично гидролизованного белка в питании детей первого года с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Взгляд гастроэнтеролога. *Лечащий врач*. 2020;(9):44–49. https://doi.org/10.26295/OS.2020.56.41.009.
Gordeeva EA, Elkina TN, Surovikina EA. Partially hydrolysed protein-based formula for infants with functional GI disorders. Gastroenterologist's point of view. *Lechaschi Vrach*. 2020;(9):44–49. (In Russ.) https://doi.org/10.26295/OS.2020.56.41.009.
60. Savino F, Maccario S, Castagno E, Cresi F, Cavallo F, Dalmasso P et al. Advances in the management of digestive problems during the first months of life. *Acta Paediatr*. 2007;94(449):120–124. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02167.x.
61. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmasso P, Cavallo F et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(11):1304–1310. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602457.
62. Мигачева НБ, Мухаметова ЕМ, Макарова ЕГ, Украинцев СЕ. Роль и место смесей на основе частично гидролизованных белков в питании доношенных детей: пищеварительный комфорт и предупреждение аллергии. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(4):279–290. https://doi.org/10.15690/vsp.v19i4.2135.
Migacheva N.B., Mukhametova E.M., Makarova E.G., Ukraintsev S.E. The Role and Place of Partially Hydrolysed Protein Infant Formulas in the Nutrition of Full-term Children: Digestive Comfort and Allergy Prevention. *Current Pediatrics*. 2020;19(4):279–290. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v19i4.2135.
63. Koopman R, Crombach N, Gijsen AP, Walrand S, Fauquant J, Kies AK et al. Ingestion of a protein hydrolysate is accompanied by an accelerated in vivo digestion and absorption rate when compared with its intact protein. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):106–115. https://doi.org/10.1007/s003940070001.
64. Boza JJ, Moënnoz D, Vuichoud J, Jarret AR, Gaudard-de-Weck D, Ballèvre O. Protein hydrolysate vs free amino acid-based diets on the nutritional recovery of the starved rat. *Eur J Nutr*. 2000;39(6):237–243. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11395982.
65. Mihatsch WA, Högel J, Pohlandt F. Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(2):196–198. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb00284.x
66. Alexander DD, Cabana MD. Partially Hydrolyzed 100% Whey Protein Infant Formula and Reduced Risk of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(4):422–430. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181cea52b.
67. Vandenplas Y, Alarcon P, Fleischer D, Hernell O, Kolacek S, Laignelet H et al. Should partial hydrolysates be used as starter infant formula? A Working Group Consensus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):22–35. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001014.
68. Manninen AH. Protein hydrolysates in sports nutrition. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6(1):38. https://doi.org/10.1186/1743-7075-6-38.
69. Nutten S, Maynard F, Järvi A, Rytz A, Simons PJ, Heine RG, Kuslys M. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy*. 2020;75(6):1446–1449. https://doi.org/10.1111/all.14098.
70. McCarthy KS, Parker M, Ameerally A, Drake SL, Drake MA. Drivers of choice for fluid milk versus plant-based alternatives: What are consumer perceptions of fluid milk? *J Dairy Sci*. 2017;100(8):6125–6138. https://doi.org/10.3168/jds.2016-12519.
71. Silva ARA, Silva MMN, Ribeiro BD. Health issues and technological aspects of plant-based alternative milk. *Food Res Int*. 2020;131:108972. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108972.
72. Roy D, Ye A, Moughan PJ, Singh H. Composition, Structure, and Digestive Dynamics of Milk From Different Species. *Front Nutr*. 2020;7:577759. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.577759.
73. Dupont C, Bocquet A, Tomé D, Bernard M, Campeotto F, Dumond P et al. Hydrolyzed Rice Protein-Based Formulas, a Vegetal Alternative in Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2020;12(9):2654. https://doi.org/10.3390/nu12092654.
74. D'Auria E, Salvatore S, Acunzo M, Peroni D, Pendezza E, Di Profio E et al. Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips. *Nutrients*. 2021;13(8):2762. https://doi.org/10.3390/nu13082762.
75. Bocquet A, Dupont C, Chouraqui JP, Darmaun D, Feillet F, Frelut ML et al. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Arch Pediatr*. 2019;26(4):238–246. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.03.001.
76. Verduci E, D'Elios S, Cerrato L, Comberiati P, Calvani M, Palazzo S et al. Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients*. 2019;11(8):1739. https://doi.org/10.3390/nu11081739.
77. Muehlhoff E, Bennett A, McMahon D. Milk and Dairy Products in Human Nutrition. *Dairy Technol*. 2014;67:303–304. https://doi.org/10.1111/1471-0307.12124.
78. Оразов А, Надточий ЛА, Сафронова АВ. Оценка биологической ценности молока сельскохозяйственных животных. *Техника и технология пищевых производств*. 2019;49(3):447–453. https://doi.org/10.21603/2074-9414-2019-3-447-453.
Orazov A, Nadtochii LA, Safronova AB. Assessing the Biological Value of Milk Obtained from Various Farm Animals. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2019;49(3):447–453. (In Russ.) https://doi.org/10.21603/2074-9414-2019-3-447-453.
79. Богатова ОВ, Догарева НГ. *Химия и физика молока*. Оренбург; 2004. 137 с.
80. Zabodalova L, Ishchenko T, Skvortcova N, Baranenko D, Chernjavskij V. Liposomal beta-carotene as a functional additive in dairy products. *Agronomy Research*. 2014;12(3):825–834. Available at: https://www.researchgate.net/publication/287477174_Liposomal_beta-carotene_as_a_functional_additive_in_dairy_products.
81. Скурихин ИМ, Волгарева МН. *Химический состав пищевых продуктов*. М.: Агропромиздат; 1987. 360 с.
82. Гурова ММ. Смеси на основе козьего молока. Кому, зачем, как. *Медицинский совет*. 2022;16(1):128–133. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-128-133.
Gurova MM. Mixtures based on goat's milk. To whom, why, how. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):128–133. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-128-133.
83. Бельмер СВ, Волынец ГВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА, Новикова ВП 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;17(6):27–48. Режим доступа: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2019/tom-17-nomer-6/37538.
Belmer SV, Volynets GV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA, Novikova VP et al. Draft clinical recommendations of the Russian Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on the diagnosis and treatment of functional disorders of the digestive system in children. *Pediatric Nutrition*. 2019;17(6):27–48. (In Russ.) Available at: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2019/tom-17-nomer-6/37538.
84. Геппе НА, Мелешкина АВ, Яблокова ЕА, Чебышева СН. Достоинства адаптированных смесей на основе козьего молока при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста на искусственном вскармливании. *Лечащий врач*. 2020;(3):43–49. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2020/03/15437520.
Geppe NA, Meleshkina AV, Yablokova EA, Chebysheva SN. Advantages of adapted goat milk-based formulas for functional disorders of the gastrointestinal tract in young children with artificial feeding. *Lechaschi Vrach*. 2020;(3):43–49. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2020/03/15437520.
85. Panel E, Nda A. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J*. 2012;10:2603.
86. Fiocchi A, Brozek J, Schu H, Von Berg A, Beyer K, Bozzola M et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1–125. https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181defeb9.
87. Prosser CG. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula. *J Food Sci*. 2021;86(2):257–265. https://doi.org/10.1111/1750-3841.15574.
88. Maathuis A, Havenaar R, He T, Bellmann S. Protein digestion and quality of goat and cow milk infant formula and human milk under simulated infant conditions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(6):661–666. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001740.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.В. Дмитриев, А.Л. Заплатников**
Написание текста – **Р.А. Гудков, В.И. Петрова, Н.В. Федина**
Сбор и обработка материала – **Р.А. Гудков, В.И. Петрова, Н.В. Федина**
Обзор литературы – **Р.А. Гудков, В.И. Петрова, Н.В. Федина**
Анализ материала – **А.В. Дмитриев, Р.А. Гудков, А.Л. Заплатников**
Статистическая обработка – **А.В. Дмитриев**
Редактирование – **А.В. Дмитриев, Р.А. Гудков, А.Л. Заплатников**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Дмитриев, А.Л. Заплатников**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Andrey V. Dmitriev, Andrey L. Zaplatnikov**
Text development – **Roman A. Gudkov, Valeria I. Petrova, Natalia V. Fedina**
Collection and processing of material – **Roman A. Gudkov, Valeria I. Petrova, Natalia V. Fedina**
Literature review – **Roman A. Gudkov, Valeria I. Petrova, Natalia V. Fedina**
Material analysis – **Andrey V. Dmitriev, Roman A. Gudkov, Andrey L. Zaplatnikov**
Statistical processing – **Andrey V. Dmitriev**
Editing – **Andrey V. Dmitriev, Roman A. Gudkov, Andrey L. Zaplatnikov**
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; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; профессор кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 9059-2164; aakavd@yandex.ru
Гудков Роман Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; SPIN-код: 3065-4800; comancherro@mail.ru
Петрова Валерия Игоревна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; SPIN-код: 2747-5836; gtpf17@gmail.com
Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; SPIN-код: 2128-5240; k2ataka@mail.ru
Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zaplatnikov@mail.ru

Information about the authors:

Andrey V. Dmitriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases with the course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390023, Russia; Professor of the Department of Neonatology named after Professor V.V. Gavryushov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; aakavd@yandex.ru
Roman A. Gudkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with the course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390023, Russia; comancherro@mail.ru
Valeria I. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with the course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390023, Russia; gtpf17@gmail.com
Natalia V. Fedina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with the course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390023, Russia; k2ataka@mail.ru
Andrey L. Zaplatnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pro-Vice-Chancellor for Academic Affairs, Head of the Department of Neonatology named after Professor V.V. Gavryushov, Professor of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zaplatnikov@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-299

Обзорная статья / Review article

Синдром раздраженного кишечника у детей и кишечная микробиота: патогенетические аспекты и клинические рекомендации

С.В. Бельмер, https://orcid.org/0000-0002-1228-443X, belmersv@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее распространенных функциональных состояний среди детей и взрослых. В основе СРК, как и других функциональных расстройств органов пищеварения лежит нарушение взаимодействия между мозгом, кишечником и кишечной микрофлорой – так называемой оси «мозг – кишечник – микробиота». Микробиоте в последние годы придается особое значение не только в постинфекционном СРК, но и при классическом, стресс-индуцируемом. Кишечная микрофлора определяет состояние энтеральной нервной системы, висцеральную чувствительность, моторику кишечника. Кроме того, кишечная микробиота через вырабатываемые ею трансмиттеры взаимодействует с центральной нервной системой (ЦНС), которая также влияет на кишечную моторику и состояние микрофлоры. Обновленные рекомендации по диагностике и лечению СРК у детей российского Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов в разделе лечения включают психотерапевтическую коррекцию, диетотерапию и медикаментозную терапию. Доказанной эффективностью обладают корректоры моторики кишечника (тримебутин), пробиотики и спазмолитики. Показана эффективность и безопасность применения *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. acidophilus LA-5*, *B. infantis*, *B. animalis*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis BB-12*, *B. breve*, *B. longum*, *S. thermophilus*, *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* при СРК у детей. При этом целесообразно применение мультиштаммовых пробиотиков. Таким образом, кишечная микробиота принимает непосредственное участие в патогенезе СРК, а необходимость применения пробиотиков в составе комплексной терапии не вызывает сомнений. Их эффективность доказана во многих серьезных исследованиях, что послужило поводом для их включения в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению СРК у детей и взрослых.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенез, лечение, пробиотики, синбиотики, тримебутин, спазмолитики

Для цитирования: Бельмер СВ. Синдром раздраженного кишечника у детей и кишечная микробиота: патогенетические аспекты и клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2023;17(17):143–148. https://doi.org/10.21518/ms2023-299.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Irritable bowel syndrome in children and intestinal microbiota: pathogenetic aspects and clinical guidelines

Sergey V. Belmer, https://orcid.org/0000-0002-1228-443X, belmersv@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional conditions among children and adults. At the basis of IBS, as well as other functional disorders of the digestive system, is the disorder of brain-gut-microbiota axis. In recent years, the latter has been given particular importance not only in post-infectious IBS, but also in classic stress-induced IBS. The intestinal microflora determines the state of the enteric nervous system, visceral sensitivity, intestinal motility. In addition, the intestinal microbiota interacts through the transmitters it produces with the central nervous system, which also affects intestinal motility and the state of the microflora. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of IBS in children of the Russian Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists in the treatment section include psychotherapeutic correction, diet therapy and drug therapy. Correctors of intestinal motility (trimebutine), probiotics and antispasmodics have proven effectiveness. The efficacy and safety of use in IBS in children *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. acidophilus LA-5*, *B. infantis*, *B. animalis*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis BB-12*, *B. breve*, *B. longum*, *S. thermophilus*, *Saccharomyces boulardii CNCM I-745*. In this case, it is advisable to use multi-strain probiotics. Thus, the intestinal microbiota is directly involved in the pathogenesis of IBS, and the need for the use of probiotics as part of complex therapy is beyond doubt. Their effectiveness has been proven in many serious studies, which was the reason for their inclusion in practical recommendations for the treatment of IBS in children and adults.

Keywords: irritable bowel syndrome, pathogenesis, treatment, probiotics, synbiotics, trimebutine, antispasmodics

For citation: Belmer SV. Irritable bowel syndrome in children and intestinal microbiota: pathogenetic aspects and clinical guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):143–148. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-299.

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

© Бельмер СВ, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – симптомокомплекс функционального происхождения, характеризующийся рецидивирующими болями в животе (обычно уменьшающимися после дефекации), сопровождающимися запорами, диареей или их чередованием. Также может наблюдаться дополнительное усилие при дефекации, императивность позывов, вздутие живота [1–4].

Патогенез синдрома раздраженного кишечника

В основе СРК, как и других функциональных расстройств органов пищеварения лежит нарушение взаимодействия между мозгом, кишечником и кишечной микрофлорой – так называемой оси «мозг – кишечник – микробиота». В патогенезе СРК имеют значение факторы окружающей среды, повышенная проницаемость кишечника, иммунная дисфункция слизистой оболочки, кишечные инфекции, висцеральная гиперчувствительность и психологические расстройства [5]. Особое значение в патогенезе СРК в последние годы придается роли кишечной микрофлоры.

Около 10^{14} микроорганизмов, принадлежащих к сотням различных видов, колонизируют желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека [6]. Это сложное и разнообразное сообщество микрофлоры находится в симбиозе с организмом человека [7], играя при этом ключевую роль во многих физиологических и метаболических процессах, таких как поддержание иммунного гомеостаза, функционирование кишечного эпителиального барьера, расщепление нутриентов, защита от колонизации патогенными микроорганизмами и многих других [8, 9]. Слепая кишка и проксимальный отдел толстой кишки содержат самую высокую плотность микробиоты. Состав микробиоты зависит от возраста. Обычно в толстой кишке здорового человека доминируют строгие анаэробы, такие как Bacteroidetes и Firmicutes, у взрослых и детей старше 1 года [6, 9]. В целом микробиота кишечника способствует благополучию и поддержанию здоровой экосистемы хозяина и здоровью человека [10].

Интенсивное исследование микробиома с использованием передовых микробиологических технологий проливает свет на значение дисбактериоза в развитии СРК. Наиболее очевидна связь состояния кишечной микробиоты при постинфекционном СРК. Приблизительно 10% случаев СРК зарегистрированы после эпизода острого гастроэнтерита (кишечной инфекции) [11]. Большинство исследователей показали, что у пациентов с СРК наблюдается снижение бактериального разнообразия микробиоты [7]. При этом у пациентов с постинфекционным СРК по сравнению со здоровыми лицами было обнаружено меньшее количество Bacteroidetes и большее – Firmicutes. Verrucomicrobia, Proteobacteria, Actinobacteria и Ruminococcus также были обнаружены в большем количестве у пациентов с СРК [12]. В то же время у больных с классическим стресс-индуцированным СРК Firmicutes преобладают над Bacteroidetes. Более низкие концентрации аэробных бактерий ($1{,}4 \times 10^7$ колониеобразующих единиц (КОЕ) /г) были обнаружены у пациентов с СРК-Д (с диареей) по сравнению со здоровой контрольной группой ($8{,}4 \times 10^8$ КОЕ/г фекалий) [13]. В метаанализе у пациентов с СРК было обнаружено более высокое содержание в стуле кишечных палочек и энтеробактерий и более низкое – лактобацилл и бифидобактерий [14]. Показано увеличение одних бактерий (Enterobacteriaceae, *Veillonella*, *Dorea*) и сокращение других (*Bifidobacterium*, Collinsella, Clostridiales) [15]. Также у детей с СРК в кишечнике значительно выше доля *Haemophilus parainfluenzae* [16].

Что касается постинфекционного СРК, микроорганизмы *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium avium subsp.paratuberculosis*, *Campylobacter concisus*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Pseudomonas aeruginosa* являются наиболее распространенными патогенами, индуцирующими его развитие [17]. Кампилобактерии, в частности, повреждают кишечный барьер, что приводит к повышению проницаемости кишечника. Кроме того, эти инфекции приводят к увеличению в слизистой оболочке кишечника количества макрофагов, тучных клеток, Т-лимфоцитов и продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ, интерлейкин (IL) 3, IL-4, IL-5 и IL-6), которые оказывают существенное влияние и на сосудистую проницаемость, моторику ЖКТ, секрецию и болевую симптоматику [18].

Многие вопросы патогенеза СРК и взаимодействия микробиоты кишечника с организмом хозяина в полной мере остаются неизученными, однако очевидно, что синтез множества микробных метаболитов, таких как желчные кислоты, нейротрансмиттеры, короткоцепочечные жирные кислоты и др., играют важную роль в развитии заболевания. Так, в кишечнике человека продукцию вторичных желчных кислот обеспечивают такие микроорганизмы, как *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides vulgatus*, *Lactobacillus*, *Clostridium perfringens*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides fragilis*. Увеличение концентрации желчных кислот вызывает цитотоксический эффект, приводит к апоптозу, некрозу, повреждению ДНК и функциональным желудочно-кишечным расстройствам [13]. W. Wei et al. провели исследование с участием 55 больных СРК-Д и показали, что у пациентов с СРК-Д наблюдалось увеличение количества первичных и снижение содержания вторичных желчных кислот в фекалиях, что коррелировало со снижением содержания представителей семейства Ruminococcaceae [19].

СРК известен как стрессовое расстройство, а дисбактериоз кишечника при этом непосредственно связан с вовлечением в патологический процесс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы [20]. Психологический стресс и депрессия коррелируют с дисбактериозом при СРК. Увеличение кишечной палочки и снижение лактобацилл наблюдается у пациентов с хроническим психологическим стрессом; также отмечено увеличение Enterobacteriaceae у пациентов с депрессией [21]. Исследования показали, что 75% пациентов с СРК имели сопутствующие психоэмоциональные расстройства (примерно 30–50%), страдали

чувством тревоги и ощущением безнадежности (около 30%), расстройствами настроения (15–30%) [18]. Была установлена двунаправленная связь между микробиомом кишечника и ЦНС, которая предрасполагает к СРК или влияет на его течение.

За последние несколько десятилетий многочисленные исследования показали, что микробиота кишечника является ключевым регулятором оси «кишечник – мозг», что имеет значение при стресс-индуцированном СРК [22]. Ось «микробиом – кишечник – мозг» формирует сложную связь через нейронную, эндокринную и иммунную передачу сигналов между микробиотой и ЦНС. Микроорганизмы кишечника продуцируют значительное число нейротрансмиттеров, определяющих состояние ЦНС. С другой стороны, ЦНС определяет состояние кишечного микробиоценоза, в частности, контролируя моторику ЖКТ.

Исследование, проведенное с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии, выявило функциональные и структурные изменения в правом гиппокампе у пациентов с увеличением численности *Prevotella* в кишечнике. Другое исследование показало, что пробиотик *Bifidobacterium longum* вызывает снижение реакции на негативные эмоциональные стимулы в лобно-лимбической области [22]. Установлено, в частности, что по сравнению со здоровыми людьми у пациентов с СРК более низкие концентрации в слизистой оболочке кишечника и более высокие системные концентрации 5-гидрокситриптамина и кинуреновой кислоты, что коррелировало с составом микробиоты, обнаруженной при СРК и у лиц с психоэмоциональными расстройствами [23].

ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Имеющаяся на сегодня информация, касающаяся взаимосвязи кишечного микробиоценоза при СРК, однозначно указывает на необходимость учета этого фактора в лечении данного заболевания у детей и взрослых, что нашло свое отражение в существующих рекомендациях, как отечественных, так и зарубежных. В марте 2023 г. на XXX конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ были приняты обновленные отечественные рекомендации по диагностике и лечению СРК у детей (экспертная группа: С.В. Бельмер, Е.А. Корниенко, М.М. Гурова, А.А. Звягин, А.А. Камалова, Н.Е. Луппова, А.А. Нижевич, В.П. Новикова, Д.В. Печкуров, В.Ф. Приворотский, А.А. Тяжева, Р.А. Файзуллина, А.И. Хавкин). В этих рекомендациях также учтена необходимость коррекции кишечного микробиоценоза у детей с СРК.

В соответствии с представленными рекомендациями лечение СРК у детей предполагает три параллельные стратегические линии:

- психологическая коррекция,
- немедикаментозное лечение,
- фармакологическое лечение [24, 25].

Коррекция психоневрологического статуса, режима дня является обязательным условием эффективного лечения СРК. В целом пациентам следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 7–8 ч в сутки. Такие рекомендации рассматриваются некоторыми специалистами в качестве факторов, способных уменьшить симптомы СРК. При коррекции образа жизни следует рекомендовать постепенное умеренное повышение физической активности, так как избыточная или непривычная для конкретного пациента нагрузка может, напротив, стать причиной усиления болевого абдоминального синдрома [1, 26, 27].

Психологические вмешательства: управляемые изображения, гипнотерапия, направленная на кишечник, когнитивно-поведенческая терапия, йога-терапия, нейромодуляция после консультации психолога, психотерапевта.

Диетотерапия – важный элемент лечения пациентов с СРК [28]. Базовым диетическим столом для таких пациентов является стол 4-СРК (по Певзнеру). Вместе с тем показана индивидуализированная диета в соответствии с пищевым стереотипом ребенка: исключение индивидуально непереносимых продуктов, газированных напитков, бобовых, цитрусовых, шоколада, овощей, богатых эфирными маслами, ограничение употребления молока, продуктов с грубой клетчаткой, а также продуктов, вызывающих метеоризм.

Необходимо по возможности ограничить FODMAP – ферментируемые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (сахарные спирты – изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит) (диета Low FODMAP). Возможно исключение газированных напитков, ограничение применения молочных продуктов (лактозы), хлебобулочных изделий (фруктаны) и отдельных фруктов с повышенным содержанием фруктозы. Однако в целом диета строится на основании индивидуальной непереносимости тех или иных продуктов [29].

В то же время на сегодняшний день отсутствуют научно обоснованные рекомендации в поддержку использования диеты с низким содержанием FODMAP в педиатрической популяции. Было проведено только два рандомизированных клинических исследования низкого качества, не показавших эффективности. Необходимы дополнительные данные хорошо спланированных исследований, прежде чем можно будет сделать окончательные выводы.

Для предотвращения избыточного газообразования и вздутия живота нужно исключить употребление овощей, бобовых и зерновых (например, белой, красной, цветной и брюссельской капусты, кольраби, брокколи, лука, чеснока, моркови, петрушки, сладкого перца, салатов, огурцов, кукурузы, свеклы, спаржи, муки и мучных изделий (особенно из цельных семян зерновых), фисташек, семян кунжута, сои и соевых продуктов, отрубей). Эффективность элиминационной диеты целесообразно оценивать через 2–4 нед.

Медикаментозная терапия может включать применение регуляторов кишечной моторики (тримебутин), спазмолитиков, пробиотиков и некоторых других средств (антидепрессанты, которые назначаются психоневрологом, и антибиотики, в частности рифаксимин, с целью коррекции развивающегося при СРК синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке) [30].

В настоящее время из приведенного выше списка доказанной эффективностью при СРК у детей обладают регуляторы моторики (тримебутин) кишечника, пробиотики и антидепрессанты. Эффективность каких-либо других групп препаратов нуждается в надежной доказательной базе.

Тримебутин – агонист периферических μ-, κ- и δ-опиоидных рецепторов, действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и оказывает умеренный анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме за счет нормализации висцеральной чувствительности, а также спазмолитическое или прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния моторики желудочно-кишечного тракта. Тримебутин в таблетках или в виде гранул для приготовления суспензии принимают внутрь, детям с 3 лет курсом 4 нед.

Необходима коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиками. В клинических исследованиях была показана эффективность штаммов *Lactobacillus acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium lactis BB-12* в уменьшении симптомов СРК (боли в животе, тяжесть, вздутия живота) у пациентов с СРК [31–37]. В публикации A. Smid et al. о применении при СРК пробиотических штаммов *L. acidophilus LA-5* и *B. lactis BB-12* сообщалось об улучшении общего показателя качества жизни по шкале IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument) на 18% и значительном уменьшении вздутие живота, большей удовлетворенности дефекацией и снижении влияния симптомов СРК на повседневную жизнь пациентов [31]. По данным B.O. Søndergaard et al., прием пробиотика, содержащего *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19*, *L. acidophilus LA-5* и *B. lactis BB-12*, при СРК в течение 8 нед. приводило к улучшению показателей со стороны ЖКТ [32]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ежедневное потребление ферментированного молока с *L. acidophilus LA-5* и *B. lactis BB-12* оказало положительное влияние на количество и пропорцию *LA-5*-подобных штаммов и *B. animalis subsp. lactis* в фекальном микробиоме пациентов с СРК [31]. При назначении *B. animalis subsp. lactis BB-12*, *L. acidophilus LA-5* в составе комплексного пробиотического препарата у 85% больных СРК в группе пробиотика было отмечено облегчение общих симптомов по сравнению с 47% в контрольной группе ($P < 0,01$). Уменьшение вздутия живота и болей при приеме пробиотика было выражено в большей степени, чем в группе плацебо: −13,0 по сравнению с −3,7 ($P < 0,01$), −8,2 по сравнению −2,1 ($P = 0,02$) соответственно [33]. В ряде других исследований также была показана эффективность применения пробиотических штаммов *L. acidophilus LA-5* и *B. lactis BB-12* при СРК [34–36]. В рандомизированном клиническом исследовании А.А. Нижевича и др. с участием 132 детей от 12 до 17 лет с СРК и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) симптомы были полностью купированы в течение 14 дней у 84,8% пациентов, получавших препарат, содержавший *L. acidophilus LA-5* и *B. lactis BB-12*, и у 48,7% детей, получавших метронидазол ($p = 0,0004$). По данным водородного дыхательного теста СИБР был выявлен у 13 (28,3%) пациентов 1-й группы и у 22 (59,4%) детей 2-й группы ($p = 0,004$) через 7 дней после окончания лечения [37].

Хорошо изучен штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* (*LGG*), который был выделен B.R. Goldin и S.L. Gorbach в 1980 г. [38–41]. Результаты использования *LGG* в качестве терапии СРК представлены в метаанализе A. Horvath et al., объединившем 3 рандомизированных клинических исследования, они показывают эффективное купирование абдоминальной боли ($n = 167$; относительный риск 1,70, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–2,27; NNT (number needed to treat) 4, 95% ДИ 3–8) [42]. Использование *LGG* умеренно повышало эффективность лечения СРК у детей. Применение *LGG* в составе терапии этого заболевания также предлагается в некоторых действующих алгоритмах [43].

Эффективным является применение штамма *Saccharomyces boulardii CNCM I-745*, доказавшего свою эффективность в плане нормализации частоты и консистенции стула при СРК [44]. Имеющиеся данные позволили включить данный штамм в рекомендации по коррекции нарушений кишечного микробиома у взрослых и детей [45, 46].

Данные литературы позволяют предположить, что определенные пробиотики могут уменьшать симптоматику и улучшать качество жизни пациентов с СРК, однако необходимо учитывать, что микрофлора каждого пациента индивидуальна, поэтому при выборе пробиотиков с целью коррекции симптомов СРК предпочтение стоит отдавать мультиштаммовым пробиотикам.

Так, при СРК-Д пробиотики, содержащие *B. infantis*, *B. animalis*, *L. plantarum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* в различных комбинациях, эффективны для облегчения симптомов заболевания. A. Ford et al. в 2018 г. опубликовали систематический обзор и метаанализ, в который было включено 53 рандомизированных исследования, объединивших 5545 пациентов. Авторы отметили, что мультипробиотик (*L. acidophilus*, *B. lactis*) оказывает положительный эффект на частоту глобальных симптомов СРК и абдоминальной боли [47]. A.P. Hungin et al. в систематическом обзоре рандомизированных плацебо-контролируемых исследований отобрали 70 работ. В заключение авторы указали, что определен высокий доказательный уровень эффективности применения пробиотиков в уменьшении общей симптоматики, абдоминальной боли, длительности и интенсивности диареи у пациентов. В положениях консенсуса указывается, что пробиотики уменьшают метеоризм и улучшают отхождение газов из кишечника. А длительность применения пробиотической терапии хронических заболеваний ЖКТ в течение 1 мес., выбор дозы должны основываться на имеющихся данных и рекомендациях производителей [48]. В рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании эффективности двух разных пробиотиков (*L. acidophilus DDS-1* и *B. animalis subsp. lactis UABla-12*) у 330 пациентов с СРК было показано, что их применение оказалось достоверно более эффективным по сравнению с плацебо для купирования общей симптоматики и абдоминальной боли [49].

Одним из представителей пробиотиков, содержащих вышеупомянутые штаммы, является синбиотик Максилак®. Он содержит 9 культур бифидо- и лактобактерий и их высокую концентрацию – 4,5 × 10^9 КОЕ в капсулах, разрешенных к применению с 3 лет, и 1 × 10^9 КОЕ в саше, рекомендованных к применению у детей, испытывающих сложности с проглатыванием капсул. Благодаря применению инновационной технологии производства SFERA® (Surrounded Freeze Release Armour) бактерии, присутствующие в синбиотике Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность.

При спастических состояниях показаны спазмолитики коротким курсом [50]. При СРК-Д возможно назначение энтеросорбентов (смектит, желатина таннат). Установлено, что прием энтеросорбентов способствует достоверному улучшению качества жизни больных СРК, уменьшению интенсивности боли в животе и метеоризма [51].

При СРК с запорами показаны препараты лактулозы, лактитола, полиэтиленгликоля. Лактулоза и лактитол – осмотические слабительные с пребиотическим эффектом. Попадая в толстую кишку, они расщепляются сахаролитическими бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к повышению осмотического давления в толстой кишке, увеличению объема каловых масс, их размягчению, облегчению дефекации и стимуляции моторики кишечника. Большое количество масляной кислоты, которое образуется при расщеплении лактулозы и лактитола, оказывает положительное влияние на трофику колоноцитов и улучшает состояние кишечного барьера, что сопровождается снижением концентрации эндотоксина во внутренней среде организма. Полиэтиленгликоль обладает осмотическим действием с выраженным дозозависимым эффектом [1].

Пациентам с классическим этиологическим вариантом СРК, индуцированным стрессом, для уменьшения симптомов и коррекции эмоциональных нарушений может быть показано назначение седативных препаратов (валериана, мята, пустырник) или антидепрессантов (алимемазин).

Включение в программу лечения СРК физиотерапевтических процедур (низкочастотные импульсные токи, амплипульстерапия, бальнеотерапия, криомассаж) способствует более быстрому и стойкому купированию симптомов. Процедуры назначаются после консультации с врачом-физиотерапевтом [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечная микробиота принимает непосредственное участие в патогенезе СРК, хотя многие аспекты этого процесса остаются недостаточно изученными. Тем не менее необходимость применения в составе комплексной терапии пробиотиков для коррекции дисбиотических нарушений не вызывает сомнений. Их эффективность доказана во многих серьезных исследованиях, что послужило поводом для их включения в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению СРК у детей и взрослых. Применение пробиотических препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью вошло в практику работы педиатров и терапевтов как в России, так и за рубежом.

Поступила / Received 01.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2023
Принята в печать / Accepted 15.09.2023

Список литературы / References

1. Бельмер СВ, Волынец ГВ, Горелов АВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(5):100–111. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111.
Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA 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;65(5):100–111. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111.
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):P1262–1279.E2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, 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.
4. Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, Di Lorenzo C, Mack I, Nurko S et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):89. https://doi.org/10.1038/s41572-020-00222-5.
5. Adriani A, Ribaldone DG, Astegiano M, Durazzo M, Saracco GM, Pellicano R. Irritable bowel syndrome: the clinical approach. *Panminerva Med.* 2018;60(4):213–222. https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03541-3.
6. Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:729346. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.729346.
7. Salem AE, Singh R, Ayoub YK, Khairy AM, Mullin GE. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol.* 2018;19(3):136–141. https://doi.org/10.1016/j.ajg.2018.02.008.
8. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* 2017;279(1):70–89. https://doi.org/10.1111/imr.12567.
9. Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol.* 2019;12(1):1–9. https://doi.org/10.1038/s41385-018-0053-0.
10. Mishima Y, Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8664. https://doi.org/10.3390/ijms21228664.
11. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(9):940. https://doi.org/10.3390/nu9090940.
12. Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med.* 2021;11(1):35. https://doi.org/10.3390/jpm11010035.
13. Zhan K, Zheng H, Li J, Wu H, Qin S, Luo L, Huang S. Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk in Diarrhea-Irritable Bowel Syndrome. *Biomed Res Int.* 2020:3828249. https://doi.org/10.1155/2020/3828249.
14. Harris LA, Baffy N. Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgrad Med.* 2017;129(8):872–888. https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1383819.
15. Sundin J, Öhman L, Simrén M. Understanding the Gut Microbiota in Inflammatory and Functional Gastrointestinal Diseases. *Psychosom Med.* 2017;79(8):857–867. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000470.
16. Shankar V, Agans R, Holmes B, Raymer M, Paliy O. Do gut microbial communities differ in pediatric IBS and health? *Gut Microbes.* 2013;4(4):347–352. https://doi.org/10.4161/gmic.24827.
17. Shariati A, Fallah F, Pormohammad A, Taghipour A, Safari H, Chirani AS et al. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8550–8569. https://doi.org/10.1002/jcp.27828.
18. Aziz MNM, Kumar J, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients.* 2021;13(9):3061. https://doi.org/10.3390/nu13093061.

19. Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2020;26(45):7153–7172. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i45.7153.
20. Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr.* 2018;168(3-4):62–66. https://doi.org/10.1007/s10354-017-0592-0.
21. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(1):G52–G62. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00338.2016.
22. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877–2013. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018.
23. Shrestha B, Patel D, Shah H, Hanna KS, Kaur H, Alazzeh MS et al. The Role of Gut-Microbiota in the Pathophysiology and Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(8):e28064. https://doi.org/10.7759/cureus.28064.
24. Rexwinkel R, Vlieger AM, Saps M, Tabbers MM, Benninga MA. A therapeutic guide on pediatric irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified. *Eur J Pediatr.* 2022;181(7):2603–2617. https://doi.org/10.1007/s00431-022-04459-y.
25. Schechter NL, Coakley R, Nurko S. The Golden Half Hour in Chronic Pediatric Pain-Feedback as the First Intervention. *JAMA Pediatr.* 2021;175(1):7–8. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1798.
26. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Печкуров ДВ. *Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (международные и отечественные рекомендации).* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 224 с.
27. Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD010971. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010971.pub2.
28. Turco R, Salvatore S, Miele E, Romano C, Marseglia GL, Staiano A. Does a low FODMAPs diet reduce symptoms of functional abdominal pain disorders? A systematic review in adult and paediatric population, on behalf of Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):53. https://doi.org/10.1186/s13052-018-0495-8.
29. Boradyn KM, Przybyłowicz KE, Jarocka-Cyrta E. Low FODMAP Diet Is Not Effective in Children with Functional Abdominal Pain: A Randomized Controlled Trial. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(5):334–344. https://doi.org/10.1159/000510795.
30. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(10):1314–1320. Available at: https://www.europeanreview.org/article/3654.
31. Bogovič Matijašić B, Obermajer T, Lipoglavšek L, Sernel T, Locatelli I, Kos M et al. Effects of synbiotic fermented milk containing Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12 on the fecal microbiota of adults with irritable bowel syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Dairy Sci.* 2016;99(7):5008–5021. https://doi.org/10.3168/jds.2015-10743.
32. Søndergaard B, Olsson J, Ohlson K, Svensson U, Bytzer P, Ekesbo R. Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(6):663–672. https://doi.org/10.3109/00365521.2011.565066.
33. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014;17(7):466–470. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979556/.
34. Friedman G. A Multi-Strain Probiotic Reduces the Frequency of Diarrhea in IBS-D Patients: a Multi-Center, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(Suppl.):S455. Available at: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2008/09001/a_multi_strain_probiotic_reduces_the_frequency_of.1166.aspx.
35. Mokhtar NM, Jaafar NM, Alfian E, Mohd Rathi ND, Abdul Rani R, Raja Ali RA. Clinical assessment and cytokines level in constipation-predominant irritable bowel syndrome participants treated with Lactobacillus-containing cultured milk drink. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84(4):585–591. https://doi.org/10.51821/84.4.009.
36. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, Li Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):62. https://doi.org/10.1186/s12876-016-0470-z.
37. Нижевич АА, Гимазетдинова РШ, Туйгунов ММ, Якупова ГМ, Алянгин ВГ. Синдром избыточного бактериального роста при синдроме раздраженного кишечника у детей: возможности пробиотической коррекции. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(6):21–28. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-6-21-28.
Nizhevich AA, Gimazetdinova RSh, Tuygunov MM, Yakupova GM, Alyangin VG. Small intestine bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: options of probiotic correction. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(6):21–28. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-6-21-28.
38. Goldin BR, Gorbach SL. Effect of Lactobacillus acidophilus dietary supplements on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced intestinal cancer in rats. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64(2):263–265. https://doi.org/10.1093/jnci/64.2.263.
39. Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci.* 1992;37(1):121–128. https://doi.org/10.1007/BF01308354.
40. Scalabrin D, Harris C, Johnston WH, Berseth CL. Long-term safety assessment in children who received hydrolyzed protein formulas with Lactobacillus rhamnosus GG: a 5-year follow-up. *Eur J Pediatr.* 2017;176(2):217–224. https://doi.org/10.1007/s00431-016-2825-4.
41. Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: Evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(2):170–175. https://doi.org/10.1111/pai.12675.
42. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1302–1310. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x.
43. Korterink J, Devanarayana NM, Rajindrajith S, Vlieger A, Benninga MA. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(3):159–171. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.21.
44. Balemans D, Mondelaers SU, Cibert-Goton V, Stakenborg N, Aguilera-Lizarraga J, Dooley J et al. Evidence for long-term sensitization of the bowel in patients with post-infectious-IBS. *Sci Rep.* 2017;7(1):13606. https://doi.org/10.1038/s41598-017-12618-7.
45. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шелыгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74–95. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, Baranskaya EK, Belous SS, Belousova EA et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74–95. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
46. Горелов АВ, Захарова ИН, Хавкин АИ, Кафарская ЛИ, Усенко ДВ, Бельмер СВ и др. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков». *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(1):213–221. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-213-221.
Gorelov AV, Zakharova IN, Khavkin AI, Kafarskaya LI, Usenko DV, Belmer SV et al. Resolution of the Council of Experts "Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with probiotics". *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(1):213–221. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-213-221.
47. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044–1060. https://doi.org/10.1111/apt.15001.
48. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(8):1054–1070. https://doi.org/10.1111/apt.14539.
49. Zhang T, Zhang C, Zhang J, Sun F, Duan L. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:859967. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.859967.
50. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD003460. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3.
51. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6013–6023. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6013.

Информация об авторе:

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; belmersv@mail.ru

Information about the author:

Sergey V. Belmer, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; belmersv@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-365

Обзорная статья / Review article

Цельнозерновые продукты в детском питании

Е.А. Пырьева[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-9110-6753, pyrieva@ion.ru
А.И. Сафронова[1], https://orcid.org/0000-0002-6023-8737, sai1509@yandex.ru
О.В. Георгиева[1], https://orcid.org/0000-0002-1157-8751, georgieva@ion.ru

[1] Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

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

Резюме

В статье обсуждаются проблемы использования продуктов с включением цельного зерна в питание детей раннего возраста. К числу наиболее дискуссионных отнесены вопросы оптимального количества и сроков включения цельнозернового компонента в детское питание. Приводятся результаты исследований, подтверждающие эффективность включения цельнозерновых в питание детей, а также уровень их потребления в мире, демонстрирующий существенные национальные различия (от 2 до 58 г/сут). В целом, несмотря на очевидную пользу, фактического потребления цельнозерновых продуктов детьми недостаточно для реализации потенциала в обеспечении здоровья. В качестве одного из путей решения проблемы рассматривается раннее включение цельного зерна в питание, начиная с первого года жизни. Отмечены аспекты, ограничивающие использование цельного зерна в питании: несогласованность идентификации цельзерновой продукции и ее санитарно-гигиеническая безопасность. В настоящее время в качестве уровня содержания цельного зерна в продукте, позволяющего отнести его к цельнозерновым, предложены как 30%, так и 50%. Особенно актуален для детского питания вопрос о безопасности, поскольку внешние слои зерновых способны концентрировать контаминанты (тяжелые металлы, микотоксины, мышьяк, пестициды). Установлено, что содержание мышьяка в продуктах из цельного риса выше, чем в рафинированных аналогах. В связи с этим преимуществами для организации питания детей раннего возраста обладает специализированная пищевая продукция детского питания, производство которой предусматривает особые подходы к подбору цельнозернового сырья и режимам технологической переработки для обеспечения требований к ее качеству и безопасности. Приведены отечественные и зарубежные документы, регламентирующие требования к показателям безопасности специализированных продуктов на зерновой основе для детского питания.

Ключевые слова: дети, цельнозлаковые продукты, пищевые волокна, микронутриенты, здоровое питание

Благодарности. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственной академии наук на 2022–2024 гг. (тема №FGMF-2022-0007).

Для цитирования: Пырьева ЕА, Сафронова АИ, Георгиева ОВ. Цельнозерновые продукты в детском питании. *Медицинский совет*. 2023;17(17):151–156. https://doi.org/10.21518/ms2023-365.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Whole grain products in children nutrition

Ekaterina A. Pyrieva[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-9110-6753, pyrieva@ion.ru
Adilya I. Safronova[1], https://orcid.org/0000-0002-6023-8737, sai1509@yandex.ru
Olga V. Georgieva[1], https://orcid.org/0000-0002-1157-8751, georgieva@ion.ru

[1] Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

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

Abstract

The article discusses the problems of using products containing whole grains in the nutrition of young children. Among the most controversial are the issues of the optimal quantity and timing of inclusion of the whole grain component in baby food. The results of studies are presented confirming the effectiveness of including whole grains in children's diets, as well as the level of their consumption in the world, demonstrating significant national differences (from 2 to 58 g per day). In general, despite the obvious benefits of whole grains, actual consumption of whole grains by children is not enough to realize their health potential. As one of the ways to solve the problem, the early inclusion of whole grains in the diet, starting from the first year of life, is considered. Aspects that limit the use of whole grains in nutrition are noted inconsistency in the identification of whole grain products and their sanitary and hygienic safety. Currently, both 30 and 50% have been proposed as the level of whole grain content in a product that allows it to be classified as whole grain. The issue of safety is especially relevant for baby food, since the outer layers of grains can concentrate contaminants (heavy metals, mycotoxins, arsenic, pesticides). It has been established that the arsenic content in whole rice products is higher than in refined analogues. In this regard, specialized baby food products have advantages for organizing nutrition for young children, the production of which

© Пырьева ЕА, Сафронова АИ, Георгиева ОВ, 2023

involves special approaches to the selection of whole grain raw materials and technological processing modes to ensure the requirements for its quality and safety. Domestic and foreign documents regulating the requirements for safety indicators for specialized grain-based products for baby food are presented.

Keywords: children, whole grain products, dietary fiber, micronutrients, healthy eating

Acknowledgments. The research work for the preparation of the manuscript was carried out using subsidies for the implementation of a state task within the framework of the Basic Scientific Research Program of the State Academy of Sciences for 2022–2024 (topic No. FGMF-2022-0007).

For citation: Pyrieva EA, Safronova AI, Georgieva OV. Whole grain products in children nutrition. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):151–156. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-365.

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

ВВЕДЕНИЕ

Поиск путей оптимизации питания детского населения относится к важнейшим медико-социальным задачам общества, решение которых направлено на обеспечение здоровья подрастающего поколения, профилактику алиментарно-зависимой патологии, в том числе в отдаленные периоды жизни. В качестве одного из направлений рассматривается возможность реализации потенциала цельнозерновых продуктов, доказавших свою эффективность в питании взрослого населения.

Представители зерновых обладают уникальной пищевой ценностью и способны обеспечить поступление в организм энергии за счет присутствия в составе значительного количества углеводов, а также растительного белка, отдельных витаминов, минеральных веществ и биологически активных соединений [1]. Технологические возможности производства зерновой продукции позволяют включать в ее состав широкий спектр нутриентов, создавая основу для разработки обогащенных продуктов [2].

Знакомство с зерновыми происходит на первом году жизни ребенка. Причем каши для детского питания в большинстве стран мира выступают в качестве первых продуктов прикорма. Включение в рацион питания младенцев зерновых, богатых сложными углеводами, способствует формированию желудочно-кишечного тракта и его микробного пейзажа. Факторами, способствующими развитию «взрослой» микробиоты, считают увеличение количества *Bacteroides* и функциональной активности комменсалов, повышение ферментативной активности желудочно-кишечного тракта [3, 4].

ПИЩЕВАЯ ЦЕННОСТЬ ЦЕЛЬНОГО ЗЕРНА

Все зерна состоят из трех частей: внешней оболочки зерна (многослойных отрубей), богатой клетчаткой; зародыша, концентрирующего липиды, микроэлементы, и крахмалистого эндосперма. В цельном зерне присутствуют все компоненты в следующем соотношении: 80–85% эндосперма, 10–14% оболочки и 2,5–3% зародыша, а в обработанном и очищенном (рафинированном) сохраняется только эндосперм [1].

В числе основных биологически активных соединений зерновых – витамины, минералы и фитохимические вещества, включая фенолы, каротиноиды, витамин Е, лигнаны, β-глюканы, инулин, резистентный крахмал, стерины и фитаты. Выделены специфические для отдельных злаков биоактивные субстанции: γ-оризанол в рисе, авенантрамид, авенакозиды, сапонины – в овсе; β-глюканы – в овсе и ячмене, алкилрезорцин – во ржи. Очевидно, что технологическая обработка зерна сопряжена со значительным снижением пищевой ценности вследствие потери биологически активных соединений и в первую очередь пищевых волокон с доказанной функциональной активностью [5, 6].

Согласно Директиве 2008/100/ЕС, установлены благоприятные физиологические эффекты пищевой клетчатки, которые касаются времени транзита пищи, увеличения объема стула, ферментации кишечной микрофлорой, снижения уровня общего холестерина в крови, снижения постпрандиальной гликемии и выброса инсулина[1] [7]. Установлено, что в белой муке сохраняется только 42% клетчатки, 17% магния, 21% цинка, 8% селена и 21% витамина Е. Потери затрагивают и фенольные соединения, флавоноиды, токолы, каротиноиды и стерины [1, 8, 9]. Правила производства пищевых продуктов во многих странах включают понятие цельного зерна (как сырья и пищевого ингредиента): цельные зерна должны состоять из неповрежденных или обработанных пищевых компонентов ядра, включая эндосперм, зародыш и оболочку зерна, которые должны присутствовать в тех же относительных пропорциях, что и в неповрежденном ядре [10].

Согласно требованиям Международной ассоциации химии злаков (AACCI), цельнозерновые продукты должны состоять из неповрежденных, измельченных, дробленых или плющенных хлопьев зерновых, основные анатомические компоненты которых (крахмалистый эндосперм, зародыш и оболочка зерна) присутствуют в тех же пропорциях, что и в нативных зерновых[2]. Потери зерна разрешены (Консорциум HEALTHGRAIN в ЕС), но они должны составлять менее 2% зерна или менее 10% оболочек зерна (отрубей) [11].

[1] Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions (Text with EEA relevance). Available at: https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2008/100/oj.

[2] Cereals & Grains Association. Whole Grains. Available at: https://www.cerealsgrains.org/resources/definitions/Pages/WholeGrain.aspx.

В научной литературе представлены доказательства способности цельнозерновых улучшать показатели здоровья человека, обеспечивать протективный потенциал относительно ожирения, сахарного диабета 2-го типа, кардиоваскулярных проблем, онкологической патологии (толстая кишка / колоректальный рак). В числе механизмов реализации положительных эффектов – снижение интенсивности воспалительных процессов и нагрузки на инсулиновый аппарат, оптимизация антиоксидантного статуса, модификация профилей липидов в крови и улучшение иммунных функций [1, 12].

ЦЕЛЬНОЗЕРНОВЫЕ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ

В детском питании, несмотря на согласованную в целом позицию педиатрического сообщества по зерновой продукции, ряд вопросов, касающихся оптимального использования цельного зерна, остается открытым. Научные исследования подтверждают возможность получения дополнительных позитивных эффектов для здоровья детей при использовании в питании цельнозерновых, в том числе для ранней профилактики глобальных неинфекционных заболеваний.

Результаты включения цельного зерна в питание детей представлены иранскими исследователями. Под наблюдением находились 44 девочки в возрасте 8–15 лет, имеющие избыточную массу тела или ожирение, которым 50% хлопьев в рационе заменили на цельнозерновые. Модификация привела к положительным сдвигам в уровнях С-реактивного белка, амилоида А и лептина в сыворотке крови детей. При этом достоверного влияния на динамику массы тела и индекса массы тела (ИМТ) установлено не было [13].

В сравнительном исследовании H.C. Koo et al. с привлечением 63 малазийских школьников в возрасте от 9 до 11 лет показано, что ежедневное включение в питание детей цельнозерновых продуктов на протяжении 12 нед. приводит к снижению Z-score ИМТ, более низкой доле жира в организме и меньшей окружности талии. При этом уровень потребления цельнозерновых, обеспечивший эффект, авторами не оценивался [14].

В работе C.T. Damsgaard et al. с включением 713 детей в возрасте от 8 до 11 лет была проанализирована связь между уровнем потребления цельнозерновых и массой тела, а также биомаркерами кардиометаболического риска. Общее потребление цельного зерна (медиана 52 г в день) было обратно пропорционально ИМТ, величине систолического артериального давления, а также уровню липопротеидов низкой плотности и инсулина в крови [15].

В проспективном рандомизированном наблюдении по верификации факторов коронарного риска в г. Турку (STRIP) на выборке из 941 ребенка в возрасте от 9 до 19 лет изучено влияние увеличения потребления детьми овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов на их метаболический профиль. В результате 20-летнего контроля за питанием установлено повышение чувствительности к инсулину и улучшение липидного профиля сыворотки крови, фиксированное на протяжении всего периода наблюдения [16].

Работы по изучению вклада цельнозерновых в питание детей раннего возраста носят единичный характер. В лонгитюдном исследовании M.T.B. Madsen et al. проанализирована связь потребления цельнозерновых продуктов и уровня пищевых волокон детьми первых лет жизни с их антропометрическими (Z-score ИМТ по возрасту) и метаболическими (уровнем липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, инсулина и глюкозы в крови) параметрами. Объем исследования составил 439 детей в возрасте от 9 до 36 мес. Установлено, что потребление цельнозерновых продуктов на протяжении 36 мес. обратно коррелировало с уровнем в крови липопротеидов низкой плотности ($P = 0,05$) и глюкозы ($P < 0,001$) [17].

Общий подход к формированию рекомендаций по количеству цельнозерновой продукции в питании предусматривает учет нормы потребления пищевых волокон, устанавливаемой из их количества, обеспечивающего нормальную работу кишечника [7]. В 2002 г. Институт медицины (IOM) разработал рекомендации по потреблению пищевых волокон в детском возрасте. Текущий уровень адекватного потребления пищевых волокон для детей в возрасте 1–19 лет основан на данных, полученных для взрослого населения, которые продемонстрировали, что 14 г на 1000 ккал снижают риск ишемической болезни сердца. Результаты были экстраполированы на детское население с учетом среднего потребления энергии в каждой возрастной группе. Таким образом, адекватный уровень для детей в возрасте 1–3 года составил 19 г/сут [18]. При этом в США широкомасштабное наблюдение по оценке потребления пищевых волокон детьми первых 4 лет жизни (FITS) показало, что текущие рекомендации соблюдаются лишь в незначительном количестве случаев. Одновременно было доказано, что потребление уже 10,5 г клетчатки на 1000 ккал/день способно оптимизировать рационы питания детей за счет снижения поступления общего жира, насыщенных жиров ($p < 0,0005$) и повышения потребления витамина B_6, магния, железа и калия ($p < 0,0005$) [18].

В соответствии с европейскими рекомендациями (EFSA, 2013) нормой пищевых волокон для детей старше 1 года является уровень 2 г на 1 мДж/день (~ 8,4 г на 1000 ккал), и, соответственно, ~ 11,4 г – для возраста от 1 до 3 лет [7]. Практическое применение нашло правило «возраст плюс 5», на основании которого потребность в пищевых волокнах для детей первого года жизни составляет 6 г/сут, 2 лет – 7, 3 лет – 8 и т. д. [19]. Для детей первого года жизни, учитывая особенности их характера питания, нормы потребления пищевых волокон не установлены. В Российской Федерации нормы потребления пищевых волокон были актуализированы в 2021 г., и рекомендуемый уровень потребления для детей 1–2 лет жизни составил 10 г/сут, от 3 до 6 лет – 12, прогредиентно увеличиваясь к 15–17 годам до 22 [20].

Конкретные **рекомендации** по количеству цельнозерновых компонентов в рационе питания детей первых лет жизни немногочисленны. Так, в Испании регламентировано, что цельнозерновые каши должны составлять половину от потребляемых детьми до 24 мес. жизни. В Австралии

предложено обеспечить присутствие в питании детей первых двух лет жизни 16 порций цельнозерновых продуктов в неделю, а в 24–36 мес. – 19 (порция составляет 40 г или 1 кусочек хлеба). Американские специалисты рекомендуют включать в детское питание, начиная с 6–12 мес. жизни, различные виды цельнозерновых, такие как коричневый рис или цельнозерновые хлопья. К возрасту 12 мес. ребенок должен получать одну унцию цельного зерна в день, а к 36 мес. его потребление увеличивается до 1,5–2,5 унций [12]. Одна унция равна одному ломтику хлеба, одной чашке готовых к употреблению хлопьев или половине чашки вареного риса, макаронных изделий или круп. Однако фактическое потребление цельнозерновых продуктов населением большинства стран, включая детское, ниже имеющихся рекомендаций. Данные национальных репрезентативных наблюдений свидетельствуют, что среднее потребление цельнозерновых детьми в Малайзии и Италии – 2 г/день, в США (4–18 лет) – 9, в Англии (1,5–17 лет) – 13, в Ирландии – 23. При этом больше всего цельного зерна потребляют дети в Дании, рацион которых в возрасте 4–14 лет содержит около 58 г такой продукции [17].

ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПИТАНИИ ЦЕЛЬНОЗЕРНОВОЙ ПРОДУКЦИИ

Среди причин низкого присутствия в питании населения всех возрастных групп цельнозерновых продуктов – недостаток информации об их пользе для здоровья и более высокая стоимость. Кроме того, отмечают и низкую органолептическую привлекательность цельнозерновых по сравнению с продукцией из обработанных злаков (цвет, структура и консистенция). Последнее во многом определяется культурой потребления цельного зерна, формирующейся с раннего детства.

Сложности вызывает и идентификация цельнозерновой продукции. Глобальное определение продуктов из цельного зерна до настоящего времени не согласовано, и маркировка «цельнозерновые» не отражает их реальное количество. В соответствии с рекомендациями экспертной группы из Европы и США продукция может считаться цельнозерновой в случае содержания в ней не менее 8 г цельного зерна на 30 г (27 г на 100 г). Однако от имени форума HEALTHGRAIN приводится иное определение: цельнозерновая пища – это пища, в состав которой входит 30% и более цельнозерновых ингредиентов в пересчете на сухой продукт и содержится больше ингредиентов из цельного зерна, чем из рафинированного. При этом отмечается, что эти 30% выбраны в качестве отправной точки для маркировки продуктов из цельного зерна. Недостаточно доказательств, чтобы утверждать, что 30% продукта – это значительная величина для здоровья, и это определение не ставит целью установить пороговые значения для заявлений о пользе для здоровья[3] [21, 22]. Предложена и следующая дефиниция: цельнозерновыми могут считаться только те продукты, которые содержат не меньше 50% цельнозерновых компонентов в своем составе; продукты же с 25–50% цельнозерновых ингредиентов в сухом продукте могут иметь указание на наличие цельного зерна на упаковке, но не могут быть обозначены как цельнозерновые [10].

Особенно актуален для детского питания вопрос о безопасности использования цельного зерна. Рядом авторов высказывается опасение относительно санитарно-гигиенической безопасности блюд прикорма, изготовленных с привлечением цельнозернового сырья. Известно, что цельное зерно содержит больше контаминантов, чем очищенные злаки. Согласно опубликованному в 2018 г. исследованию F. Thielecke и A.P. Nugent, внешние слои зерна с большей вероятностью будут подвергаться воздействию загрязняющих веществ, таких как тяжелые металлы, микотоксины из почвы, а также мышьяк или пестициды [23]. В частности, актуальна проблема загрязнения риса мышьяком, который накапливается во внешнем слое риса и имеет более высокую концентрацию в продуктах из цельного риса (кашах и др.) по сравнению с рафинированными аналогами. При этом, согласно научным данным, биологически активные соединения, содержащиеся в цельнозерновых продуктах, могут защищать организм от негативного воздействия микотоксинов [24]. Зародыши и отруби зерновых также содержат более высокие концентрации аспарагина – аминокислоты, ассоциированной с образованием акриламида при переработке зерновых [23]. В связи с этим несомненными преимуществами при организации питания детей раннего возраста имеет специализированная пищевая продукция детского питания, производство которой предусматривает особые подходы к подбору сырья и режимам технологической переработки для обеспечения требований к ее качеству и безопасности.

В зарубежной практике гигиенические требования к продуктам детского питания регламентируются требованиями международных стандартов: Codex Alimentarius Commission of FAO/WHO: Стандарт для продуктов питания на зерновой основе для младенцев и детей младшего возраста – Standard for Processed Cereal-Based Foods for Infants and Young Children. CODEX STAN 74-1981, Rev. 1-2006 и европейских стандартов: Директива Совета 91/414/EEC – Commission Directive 2006/125/EC of 5 December 2006 on processed cereal-based foods and baby foods for infants and young children, определяющая остаточные уровни пестицидов в продуктах питания и кормах растительного и животного происхождения, регламент (ЕС) №396/2005 Европарламента и Совета от 23.02.2005 г. по максимальным уровням остаточных пестицидов в продуктах питания и кормах растительного и животного происхождения, вносящий поправки в Директиву Совета 91/414/EEC, регламент Комиссии (ЕС) №1881/2006 от 19.12.2006 г., устанавливающий максимальные уровни содержания некоторых контаминантов в пищевых продуктах, регламент (ЕС) №609/2013 Европарламента и Совета о пищевых продуктах, предназначенных для младенцев и детей раннего возраста.

[3] Cereals & Grains Association. AACCI's Whole Grains Working Group Unveils New Whole Grain Products Characterization. Available at: https://www.cerealsgrains.org/about/newsreleases/pages/wholegrainproductcharacterization.aspx.

Необходимо отметить, что современные гигиенические требования Евразийского экономического союза (технические регламенты Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» ТР ТС 021/2011, «О безопасности молока и молочной продукции» ТР ТС 033/2013) к показателям безопасности продуктов на зерновой основе для детского питания в значительной мере гармонизированы с требованиями международных и европейских стандартов (Codex Alimentarius Commission of FAO/WHO, рекомендации EFSA, комиссии ESPGHAN и директивы ЕС) в отношении аналогичных продуктов. Однако, формально законодательная база в РФ, регулирующая требования к производству продуктов детского питания, не устанавливает четкие термины и определения для пищевых продуктов, содержащих или изготовленных из цельнозерновых ингредиентов.

Особого внимания требует сенсорное восприятие цельнозерновых в детском возрасте. Продукты с включением цельного зерна имеют специфику вкусового восприятия, особенно в детском возрасте (негативные сенсорные ощущения у детей). Известно, что рафинированные зерновые легче включаются в рационы детей.

Решением проблемы является практика раннего знакомства с цельнозерновыми. Так, включение цельного зерна в питание ребенка в первые 24 мес. жизни – в период активного формирования вкусовых предпочтений реже сопровождается негативными реакциями и обеспечивает более высокий уровень потребления цельнозерновых продуктов в последующие периоды детства и взрослой жизни. Подтверждением служит исследование J.F. Haro-Vicente et al., в котором изучено восприятие детских каш с 30%-м присутствием цельного зерна в сравнении с кашами из рафинированной муки. В исследование был включен 81 ребенок в возрасте от 4 до 24 мес. жизни. Переносимость обоих видов каш была сходной как для детей (2,30 ± 0,12 и 2,32 ± 0,11 балла, p = 0,606), так и для их родителей (6,1 ± 0,8 и 6,0 ± 0,9 балла, p = 0,494) [25]. Авторы заключили, что первый год жизни является оптимальным временем для введения цельнозерновых в питание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективным и безопасным способом повышения потребления цельного зерна является его включение в раннем детстве в состав специализированной продукции детского питания, современные технологии производства которой позволяют обеспечить хорошие органолептические характеристики. В числе такой продукции наряду с традиционными кашами – злаковые батончики, готовые завтраки и др. Данный подход, несомненно, будет способствовать обогащению рациона питания детей необходимыми для формирования здорового поколения нутриентами и прежде всего пищевыми волокнами, а также улучшит восприятие цельнозерновых во все периоды детства.

Поступила / Received 27.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2023
Принята в печать / Accepted 12.10.2023

Список литературы / References

1. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):65–134. https://doi.org/10.1017/s0954422410000041.
2. Grimes CA, Szymlek-Gay EA, Campbell KJ, Nicklas TA. Food Sources of Total Energy and Nutrients among U.S. Infants and Toddlers: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2012. *Nutrients.* 2015;7(8):6797–6836. https://doi.org/10.3390/nu7085310.
3. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology (Reading).* 2011;157(Pt 5):1385–1392. https://doi.org/10.1099/mic.0.042143-0.
4. Bernal MJ, Periago MJ, Martínez R, Ortuño I, Sánchez-Solís M, Ros G et al. Effects of infant cereals with different carbohydrate profiles on colonic function – randomised and double-blind clinical trial in infants aged between 6 and 12 months – pilot study. *Eur J Pediatr.* 2013;172(11):1535–1542. https://doi.org/10.1007/s00431-013-2079-3.
5. Foschia M, Peressini D, Sensidoni A, Brennan CS. The effects of dietary fiber addition on the quality of common cereal products. *J Cereal Sci.* 2013;58(2):216–227. https://doi.org/10.1016/j.jcs.2013.05.010.
6. Gill S, Chater PI, Wilcox MD, Pearson JP, Brownlee IA. The impact of dietary fibres on the physiological processes of the large intestine. *Bioact Carbohydr Diet Fibre.* 2018;16:62–74. https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2018.06.001.
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J.* 2010;8(3):1462. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1462.
8. Liu RH. Whole grain phytochemicals and health. *J Cereal Sci.* 2007;46(3):207–219. https://doi.org/10.1016/j.jcs.2007.06.010.
9. Truswell AS. Cereal grains and coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(1):1–14. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601283.
10. Van der Kamp JW, Jones JM, Miller KB, Ross AB, Seal CJ, Tan B, Beck EJ. Consensus, Global Definitions of Whole Grain as a Food Ingredient and of Whole-Grain Foods Presented on Behalf of the Whole Grain Initiative. *Nutrients.* 2021;14(1):138. https://doi.org/10.3390/nu14010138.
11. Van der Kamp JW, Poutanen K, Seal CJ, Richardson DP. The HEALTHGRAIN definition of 'whole grain'. *Food Nutr Res.* 2014;58. https://doi.org/10.3402/fnr.v58.22100.
12. Klerks M, Bernal MJ, Roman S, Bodenstab S, Gil A, Sanchez-Siles LM. Infant Cereals: Current Status, Challenges, and Future Opportunities for Whole Grains. *Nutrients.* 2019;11(2):473. https://doi.org/10.3390/nu11020473.
13. Hajihashemi P, Azadbakht L, Hashemipor M, Kelishadi R, Esmaillzadeh A. Whole-grain intake favorably affects markers of systemic inflammation in obese children: a randomized controlled crossover clinical trial. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(6):1301–1308. https://doi.org/10.1002/mnfr.201300582.
14. Koo HC, Poh BK, Abd Talib R. The GReat-Child™ Trial: A Quasi-Experimental Intervention on Whole Grains with Healthy Balanced Diet to Manage Childhood Obesity in Kuala Lumpur, Malaysia. *Nutrients.* 2018;10(2):156. https://doi.org/10.3390/nu10020156.
15. Damsgaard CT, Biltoft-Jensen A, Tetens I, Michaelsen KF, Lind MV, Astrup A, Landberg R. Whole-Grain Intake, Reflected by Dietary Records and Biomarkers, Is Inversely Associated with Circulating Insulin and Other Cardiometabolic Markers in 8- to 11-Year-Old Children. *J Nutr.* 2017;147(5):816–824. https://doi.org/10.3945/jn.116.244624.
16. Laitinen TT, Nuotio J, Juonala M, Niinikoski H, Rovio S, Viikari JSA et al. Success in Achieving the Targets of the 20-Year Infancy-Onset Dietary Intervention: Association With Insulin Sensitivity and Serum Lipids. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2236–2244. https://doi.org/10.2337/dc18-0869.
17. Madsen MTB, Biltoft-Jensen AP, Trolle E, Lauritzen L, Michaelsen KF, Damsgaard CT. Wholegrain intake, growth and metabolic markers in Danish infants and toddlers: a longitudinal study. *Eur J Nutr.* 2022;61(7):3545–3557. https://doi.org/10.1007/s00394-022-02902-2.
18. Finn K, Jacquier E, Kineman B, Storm H, Carvalho R. Nutrient intakes and sources of fiber among children with low and high dietary fiber intake: the 2016 feeding infants and toddlers study (FITS), a cross-sectional survey. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):446. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1822-y.
19. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454.

20. Тутельян ВА, Никитюк ДБ, Аксенов ИВ, Батурин АК, Бессонов ВВ, Воробьева ВМ и др. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации*. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 72 с. Режим доступа: http://web.ion.ru/files/Нормы%20физиологических%20потребностей%202021.pdf.
21. Ferruzzi MG, Jonnalagadda SS, Liu S, Marquart L, McKeown N, Reicks M et al. Developing a standard definition of whole-grain foods for dietary recommendations: summary report of a multidisciplinary expert roundtable discussion. *Adv Nutr.* 2014;5(2):164–176. https://doi.org/10.3945/an.113.005223.
22. Ross AB, van der Kamp JW, King R, Lê KA, Mejborn H, Seal CJ, Thielecke F. Perspective: A Definition for Whole-Grain Food Products-Recommendations from the Healthgrain Forum. *Adv Nutr.* 2017;8(4):525–531. https://doi.org/10.3945/an.116.014001.
23. Thielecke F, Nugent AP. Contaminants in Grain-A Major Risk for Whole Grain Safety? *Nutrients.* 2018;10(9):1213. https://doi.org/10.3390/nu10091213.
24. Hojsak I, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Colomb V, Decsi T et al. Arsenic in rice: a cause for concern. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):142–145. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000502.
25. Haro-Vicente JF, Bernal-Cava MJ, Lopez-Fernandez A, Ros-Berruezo G, Bodenstab S, Sanchez-Siles LM. Sensory Acceptability of Infant Cereals with Whole Grain in Infants and Young Children. *Nutrients.* 2017;9(1):65. https://doi.org/10.3390/nu9010065.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.А. Пырьева**
Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Пырьева**
Написание текста – **Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова, О.В. Георгиева**
Обзор литературы – **А.И. Сафронова**
Перевод на английский язык – **А.И. Сафронова**
Редактирование – **Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.А. Пырьева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ekaterina A. Pyrieva**
Study concept and design – **Ekaterina A. Pyrieva**
Text development – **Ekaterina A. Pyrieva, Adilya I. Safronova, Olga V. Georgieva**
Literature review – **Adilya I. Safronova**
Translation into English – **Adilya I. Safronova**
Editing – **Ekaterina A. Pyrieva, Adilya I. Safronova**
Approval of the final version of the article – **Ekaterina A. Pyrieva**

Информация об авторах:

Пырьева Екатерина Анатольевна, к.м.н., заведующий лабораторией возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; доцент кафедры диетологии и нутрициологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; pyrieva@ion.ru
Сафронова Адиля Ильгизовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; sai1509@yandex.ru
Георгиева Ольга Валентиновна, к.т.н., старший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; georgieva@ion.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Pyrieva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Age-Related Nutrition, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; Associate Professor of the Department of Dietetics and Nutritionology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; pyrieva@ion.ru
Adilya I. Safronova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Age-Related Nutrition, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; sai1509@yandex.ru
Olga V. Georgieva, Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher of the Laboratory of Age-Related Nutrition, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; georgieva@ion.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-363

Воспалительные заболевания кишечника у детей, особенности течения: клинический случай осложненного течения язвенного колита

Н.К. Шумейко[1], О.В. Зайцева[1]✉, olga6505963@yandex.ru, **Н.Б. Серебровская[1], И.П. Остроухова[1], А.Н. Антоненко[2], О.Ю. Красникова[2]**

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

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

Резюме

Статья посвящена одной из актуальных проблем детской гастроэнтерологии – воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), к которым в настоящее время относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Распространенность ВЗК уступает другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и уровню летальности ВЗК занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Проблема ВЗК постоянно привлекает внимание врачей различных специальностей – педиатров, гастроэнтерологов, хирургов и др. Это связано с ростом заболеваемости данной патологии, разнообразием клинических проявлений, в т. ч. и внекишечных проявлений, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей. В детском возрасте чаще отмечается большая распространенность поражения, менее специфичная и стертая картина, отмечается влияние на физическое развитие ребенка. В статье приведены сведения о распространенности, значимых факторах в развитии заболевания, данные исследований, выявляющих связь между приемом лекарственных препаратов и риском дебюта ВЗК. Описаны проблемы патогенеза заболевания, значимость генетического статуса в развитии БК и ЯК, приведены данные об особенностях клинической картины ЯК в детском возрасте, рекомендации по первичной диагностике ВЗК, включающей современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Также описаны рекомендованные международные критерии оценки тяжести течения ВЗК и проблемы дифференциального диагноза. В качестве демонстрации приведены данные собственного наблюдения авторов. В клиническом примере описан нетипичный случай ЯК у подростка, протекающий с вовлечением в процесс сердечно-сосудистой, бронхолегочной и мочевыделительной систем с развитием полисерозитов.

Ранняя диагностика ВЗК необходима для предотвращения инвалидизации пациентов, обеспечения дальнейшего развития ребенка, повышения качества жизни.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, диагностика, лечение, месалазин

Для цитирования: Шумейко НК, Зайцева ОВ, Серебровская НБ, Остроухова ИП, Антоненко АН, Красникова ОЮ. Воспалительные заболевания кишечника у детей, особенности течения: клинический случай осложненного течения язвенного колита. *Медицинский совет*. 2023;17(17):158–164. https://doi.org/10.21518/ms2023-363.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pediatric inflammatory bowel diseases, features of the disease course: a clinical case of complicated course of ulcerative colitis

Natalia K. Shumeyko[1], Olga V. Zaytseva[1]✉, olga6505963@yandex.ru, **Nadezda B. Serebrovskaya[1], Iraida P. Ostroukhova[1], Alexandra N. Antonenko[2], Olga Yu. Krasnikova[2]**

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

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

Abstract

The article is devoted to one of the urgent problems of pediatric gastroenterology – inflammatory bowel diseases (IBD), which currently include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The prevalence of IBD is inferior to other gastroenterological diseases, but according to the severity of the course, the frequency of complications and the level of mortality, IBD occupy one of the leading places in the structure of diseases of the gastrointestinal tract. The problem of IBD constantly attracts the attention of doctors of various specialties – pediatricians, gastroenterologists, surgeons and others. This is due to an increase in the incidence of this pathology, a variety of clinical manifestations, including extra-intestinal manifestations, faced by doctors of various specialties. In childhood, there is more often a greater prevalence of the lesion, a less specific and erased picture, there is an impact on the physical development of the child. The article provides information on the prevalence, significant factors in the development of the disease; research data revealing the relationship between taking med-

© Шумейко НК, Зайцева ОВ, Серебровская НБ, Остроухова ИП, Антоненко АН, Красникова ОЮ, 2023

ications and the risk of IBD onset. The problems of the pathogenesis of the disease, the significance of the genetic status in the development of CD and UC are described. The article presents data on the features of the clinical picture of UC in childhood, recommendations for the primary diagnosis of IBD, including modern laboratory and instrumental research methods. The article also describes the recommended international criteria for assessing the severity of IBD and the problems of differential diagnosis. As a demonstration, the authors' own observations are presented. The clinical example describes an atypical case of UC in a teenager, occurring with the involvement of the cardiovascular, bronchopulmonary and urinary systems with the development of polyserositis.
Early diagnosis of IBD is necessary to prevent disability of patients, ensure further development of the child, improve the quality of life.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, diagnosis, treatment, mesalazine

For citation: Shumeyko NK, Zaytseva OV, Serebrovskaya NB, Ostroukhova IP, Antonenko AN, Krasnikova OYu. Pediatric inflammatory bowel diseases, features of the disease course: a clinical case of complicated course of ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):158–164. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-363.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются одной из актуальных проблем детской гастроэнтерологии. ВЗК, к которым в настоящее время относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии [1]. Распространенность ВЗК в разных странах варьирует от 3 до 500:100 000 населения. Гораздо чаще ВЗК встречаются в индустриально развитых странах. Отмечены более высокие показатели заболеваемости ВЗК в северных странах, причем как ЯК, так и БК [2, с. 1–10; 3, 4]. По уровню заболеваемости они значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, хотя по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Постоянный интерес к воспалительным заболеваниям кишечника обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, этиология их остается неизвестной. При этом заболеваемость ЯК и БК во всем мире возрастает с каждым годом [5]. ВЗК – это хронические, рецидивирующие, иммунологически опосредованные болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Этиология ВЗК до настоящего времени не установлена. Заболевание развивается в результате генетической предрасположенности, дефектов врожденного и приобретенного иммунитета, особенностей микрофлоры кишечника и факторов окружающей среды [6]. ВЗК характеризуются неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки – поверхностным при ЯК, с поражением только толстой кишки, и трансмуральным, сегментарным воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки или всего ЖКТ с развитием местных и системных осложнений – при БК. Наиболее важным фактором риска для развития ВЗК является отягощенная наследственность. Примерно у 20% больных ВЗК близкие родственники также страдают ВЗК [7].

Значимыми факторами в генезе ЯК являются прием нестероидных противовоспалительных препаратов, высокий гигиенический уровень в детстве, непереносимость лактозы, употребление в больших количествах рафинированных углеводов, обсуждается роль искусственного вскармливания и психологического стресса. Известно, что аппендэктомия в молодом возрасте оказывала профилактический эффект в отношении развития ЯК [8]. Многочисленными исследованиями и метаанализами продемонстрировано, что на популяционном уровне для БК характерны гетерогенные факторы риска. К ним относят антибиотикотерапию, табакокурение, дефицит витамина Д [1]. В противоположность – протективным действием обладают грудное вскармливание, регулярная физическая активность, прием пищевых волокон [9].

Проведенное в Дании в течение 18 лет исследование по изучению связи между терапией антибиотиками и риском развития ВЗК у детей от 10 лет и взрослых пациентов (6 104 245 человек), показало, что терапия антибиотиками ассоциировалась с повышенным риском ВЗК во всех возрастных группах. За это время было зарегистрировано 52 898 случаев развития ВЗК [10]. Для всех возрастных групп наблюдалось дозозависимое повышение риска как для ЯК, так и для БК. Риск развития ВЗК был наиболее значимым через 1–2 года после применения классов антибиотиков, наиболее часто используемых в терапии инфекции ЖКТ [10].

Патогенез ВЗК представляет собой комплексное взаимодействие аутоиммунного воспаления, нарушений во всех звеньях иммунной системы кишечника, в т. ч. к представителям нормальной микрофлоры и дисбаланса цитокинов [11]. По мнению большинства ученых, в патогенез ЯК вовлечены генетические, иммунологические и бактериальные механизмы [12, 13]. Обсуждается участие микрофлоры кишечника в патогенезе ЯК. У лиц, страдающих ВЗК, изменяется соотношение нормальных и патогенных кишечных бактерий. При ЯК имеет значение изменение метаболизма или вирулентных свойств комменсальных бактерий [14, 15]. Дисбаланс микрофлоры приводит к повышенной продукции бактериями сероводорода, блокирующего метаболизм короткоцепочечных жирных

кислот в эпителии толстой кишки, что приводит к энергетическому голоданию эпителия и является одним из важных аспектов патогенеза ЯК [16]. В патогенезе и прогрессировании заболевания большую роль играет снижение разнообразия и ухудшение состава бактериальной, грибковой и вирусной микробиот [17]. Эти нарушения могут быть как причиной, так и следствием ВЗК, порождая тем самым порочный круг. Дисбиоз, который наблюдается при ВЗК, связан не только с изменением эпителия кишечника, но и с нарушением регуляции местного врожденного иммунного ответа, способствующего воспалению. В последнее время в литературе все чаще упоминаются механизмы, связанные с врожденным иммунитетом, а именно с дендритными клетками, макрофагами, врожденными лимфоидными клетками и нейтрофилами. Эти клетки выступают в качестве первой линии защиты иммунной системы. В кишечнике здоровых людей макрофаги гипореактивны и вырабатывают противовоспалительные цитокины. У больных с ВЗК бактерии проникают через слизистый слой, который становится проницаемым из-за снижения активности макрофагов и привлечения дефектных нейтрофилов. Усиливается воспаление за счет продуцирования большого количества провоспалительных цитокинов специфическими макрофагами и привлечением воспалительных Т-клеток за счет скопления дендритных клеток, вызывающих адаптивный иммунный ответ [18]. Активно изучается нарушение барьерной функции кишечника, которая, несомненно, поддерживает и усиливает хроническое воспаление слизистой кишечника и увеличивает межклеточный транспорт патогенов из просвета кишки в кровь. Выделен белок зонулин, участвующий в регуляции эпителиального и эндотелиального барьера [19]. Замыкающие плотные контакты расположены на апикальной поверхности клеток, состоят из непрерывных цепочек белковых молекул (окклюдины, клаудины), «сшивающие» мембраны соседних клеток. Бифидобактерии индуцируют синтез этих белковых молекул. Несбалансированный микробиом может быть триггерным фактором, способным вызывать высвобождение зонулина, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов вследствие увеличения проницаемости кишки, вызывающих активацию Т-клеток. В зависимости от генетических особенностей человека эти Т-клетки могут вызывать иммуновоспалительные заболевания кишечника или мигрировать в различные органы, вызывая системные иммунные нарушения [10]. ВЗК считают многофакторным заболеванием с генетической предрасположенностью. Всестороннее изучение подтвердило значимость генетического статуса в развитии ЯК и БК. Локусы, предположительно ответственные за развитие ВЗК, обнаружены на хромосомах 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 19 (ШБ 1–8). Самым изученным можно считать локус ШБ1 (ШБ2/САКБ15), расположенный перицентромерно на хромосоме 16. КОБ2/САКБ15 экспрессируется на моноцитах и активирует нуклеарный kB-фактор (NF-kB), запускающий иммунный ответ на воспалительную реакцию. Мутации хотя бы в одном из 3 генов данного локуса определяют развитие семейного варианта БК, ранний дебют и внекишечные проявления заболевания. Сильные ассоциации (положительные и отрицательные) найдены с HLA-антигенами I и II классов, ответственными за регуляцию иммунного ответа как при ЯК, так и при БК [1].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина и тяжесть ЯК зависят от протяженности поражения и активности воспалительного процесса.

В последние годы для более объективной оценки состояния пациента Европейская организация по изучению БК и ЯК (ECCO) и Европейская ассоциация педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует использовать Педиатрический индекс активности ЯК (PUCAI), где учитывается характер и интенсивность боли в животе, наличие гемоколита, консистенция и частота стула, наличие ночных дефекаций и уровень активности процесса [20]. До 35 баллов – минимальная и более 65 баллов – высокая активность.

Течение ВЗК в детском возрасте имеет свои особенности, что затрудняет диагностику заболевания. Диагноз «ВЗК» у детей устанавливается на основании комплекса данных: анамнеза, физикального осмотра и илеоколоноскопии с множественной биопсией. Лабораторные исследования включают развернутый клинический анализ крови, определение активности печеночных ферментов, определение СОЭ, содержания альбумина, концентрации СРБ и оценку обмена железа.

Во всех случаях рекомендуется выполнение эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ [1].

Для исключения инфекционной диареи обязателен посев кала.

Фекальные маркеры воспаления (кальпротектин) позволяют эффективно дифференцировать колит от диареи невоспалительной природы. При наличии кровавой диареи, указывающей на воспаление толстой кишки, определение фекальных маркеров, как правило, не является необходимым для постановки диагноза «ЯК», однако может оказаться полезным для последующего наблюдения в динамике.

Серологические маркеры (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к *Saccharomyces cerevisiae*) могут использоваться для дифференциальной диагностики ЯК и БК. Диагноз «ЯК» следует оценить повторно при положительных результатах анализа на антитела к *S. cerevisiae*. Отсутствие серологических маркеров, особенно у детей раннего возраста, не является основанием для исключения или пересмотра диагноза «ЯК».

Дифференциальную диагностику ЯК проводят с БК, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз), паразитозами (амебиаз), глистными инвазиями, антибиотикоассоциированными поражениями кишечника (*C. difficile*), туберкулезом кишечника, системным васкулитом, целиакией [21–23].

Хронические воспалительные заболевания кишечника являются системными заболеваниями, при которых может поражаться практически любой орган.

Среди внекишечных проявлений ВЗК хорошо известны изменения кожи и слизистых, костно-суставной системы, глаз и пр. Степень участия легких в системном воспалительном процессе при ВЗК остается малоизученной.

Недостаточное внимание специалистов к данной проблеме можно объяснить стертостью клинических проявлений бронхолегочной патологии при ВЗК [24].

Патогенез бронхолегочных проявлений ВЗК до настоящего времени остается практически неизученным. «Перенос» воспалительного процесса из желудочно-кишечного тракта в легкие был предложен в качестве доказательства причинно-следственной связи между этими двумя системами [25]. Существует мнение, что именно системный иммунологически опосредованный феномен может быть «перенесен» из кишки в бронхолегочную систему («перенос» воспалительных медиаторов, циркулирующих антигенов, активированных иммунных клеток) [26].

Предполагается, что определенную роль может играть и общий дефект регуляции локального иммунного ответа, а также генерализованное нарушение проницаемости слизистых оболочек [27].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка 13 лет поступила в стационар 17 мая 2023 г. с жалобами на многократную рвоту, разжиженный стул с примесью крови, снижение аппетита, вялость, слабость. Повышения температуры не было. Данные жалобы появились три дня назад без видимой причины. Прием нифуроксазида и пробиотиков эффекта не дал. Диагноз при поступлении: «Неинфекционный гастроэнтерит. Колит неуточненный».

Отец девочки страдает бронхиальной астмой, сахарным диабетом 2-го типа, у матери – язвенный колит. В 2020 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом: «Шигеллез», в 2021 г. – «Инфекционный мононуклеоз». В сентябре 2022 г. перенесла коронавирусную инфекцию, после чего находилась в стационаре с диагнозом: «Плевральный выпот, неклассифицируемый. Неопределенный колит. Фиброторакс. Гидроторакс. Эпштейн – Барр-вирусная инфекция».

Состояние при поступлении средней тяжести. Температура нормальная. Кожа и видимые слизистые чистые. Движения в суставах в полном объеме. ЧДД – 20/мин. Ритм дыхания регулярный. SPO2 – 99%. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. АД – 100/60 мм рт. ст. Ритм сердца не нарушен, тоны сердца ясные. Живот при пальпации мягкий, болезненный в верхних отделах. Печень и селезенка не увеличены. Стул неоформленный, коричневого цвета, с примесью крови, слизи. Мочеиспускание не нарушено. Цвет мочи желтый. Диурез сохранен.

В общем анализе крови – нейтрофилез. Биохимический анализ крови без изменений. В анализе мочи – лейкоцитурия, эритроцитурия. Яйца гельминтов и простейшие в кале не обнаружены. АТ к *Salmonella enteritica*, *Shigella* род, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotouberculosis* (РПГА) – отрицательно. *Cytomegalovirus* АТ IgM (ИФА) – отрицательно.

При поступлении 17.05.2023 г. проведено УЗИ органов брюшной полости: «Эхопризнаки диффузных изменений стенки толстой кишки (стенка до 4–5 мм толщиной, просвет сомкнут), эхопризнаки реактивных изменений паренхимы поджелудочной железы». Учитывая состояние ребенка, наличие выраженных клинических проявлений колита, изменений в анализе крови воспалительного характера, эхопризнаков диффузных изменений толстой кишки, назначена антибактериальная терапия цефаперазоном/сульбактамом, метронидазолом, флуконазолом, фуразидином.

21.05.2023 г. проведено повторное УЗИ: «В правой половине живота определяются петли кишки с резко утолщенной, до 12–15 мм, гипоэхогенной стенкой, гиперемированной при доплеровском исследовании. Фрагменты тощей кишки до 1,5 см в диаметре, подвздошной – до 3 см в диаметре, со стенкой – до 1,5 см. В просвете – пенистое жидкостное содержимое, газ. Толстая кишка до 3–4 см в диаметре, со стенкой до 2 мм. Содержимое жидкостное, в большом количестве, пенистое». Заключение: «Синдром пораженного полого органа». УЗИ легких: «Без эхопризнаков структурных изменений». УЗИ почек и мочевого пузыря: «Эхопризнаки дилатации ЧЛС слева (до 12 мм). Стенки мочевого пузыря утолщены до 10–27 мм, содержимое с мелкодисперстной взвесью. Дилатация мочеточников (7 мм) с отеком слизистой». ЭхоКГ – сократительная способность миокарда не нарушена.

На основании клиники, лабораторных и инструментальных данных нельзя исключить неинфекционный энтероколит, колит с поражением мочевыводящей системы.

22.05.2023 г. состояние девочки ухудшилось. Отказывается от приема пищи. Вялая. Жалобы на боли в животе. В анализе крови – признаки острого воспалительного процесса: снижение гемоглобина, лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови: общий белок – 51,2 г/л, прокальцитонин – 0,78 нг/мл, СРБ – 200 мг/л, D-димер – более 10 000 нг/мл, IgA – 0,84 г/л, IgM – 0,91 г/л, IgG – 6,88 г/л. Девочка осмотрена хирургом – данных за хирургическую патологию нет.

Учитывая ухудшение состояния ребенка, решено начать введение глюкозо-солевых растворов, антибактериальную терапию продолжить (цефаперазон/сульбактам), метронидазол, флуконазол, фуразидин. Несмотря на лечение, состояние девочки тяжелое. Вялая, отказывается от приема пищи. Жалобы на боли в животе, дизурию. Сохраняется гемоколит.

25.05.2023 г. гемоглобин – 77 г/л, общий белок – 41,5 г/л, АЛТ – 477 ЕД/л, АСТ – 795 ЕД/л, D-димер – 20886 нг/мл, Альфа-амилаза – 318 ЕД/л, глюкоза – 6,74 мМоль/л. *Hepatitis B virus* АГ (ИФА) и *Hepatitis C virus* АТ (ИФА) не обнаружены. *Clostridium difficile*-токсин А и *Clostridium difficile*-токсин В – положительно. АТ IgG к *Coronavirus* (SARS-CoV-2) – 33,50 и АТ IgM к *Coronavirus* (SARS-CoV-2) – 00,14. УЗИ переднего средостения: «Эхопризнаки выпота в полости перикарда». Рентгенография органов грудной клетки – Гидроторакс? Фибриноторакс? справа.

УЗИ органов брюшной полости: «Правая половина толстой кишки с резко утолщенной, до 18 мм, стенкой,

левая половина со стенкой до 4 мм». УЗИ органов брюшной полости: «Эхопризнаки значительного количества свободного выпота в брюшной полости».

В связи с сохраняющимся болевым синдромом, гемоколитом, дизурией и отрицательной динамикой лабораторных показателей, наличием положительных тестов на клостридиальные токсины, поставлен диагноз: «Псевдомембранозный колит на фоне язвенного колита». Цефоперазом заменен на фосфомицин. Добавлен ванкомицин, месалазин (3 г в сутки – 2 г внутрь и 1 г ректально). В течение двух дней проводилось полное парентеральное питание. На фоне терапии состояние ребенка несколько улучшилось. Стала более активной. Появился аппетит.

26.05.2023 г. проведено КТ органов грудной клетки с контрастированием: «Картина гидроторакса с обеих сторон, больше слева». 26.05.2023 г. проведен торакоцентез справа – получено 980 мл геморрагического отделяемого.

29.05.2023 г. УЗИ органов брюшной полости: «Толстая кишка с нерезко утолщенной гипоэхогенной стенкой. Выраженная положительная динамика». Проведена ЭГДС: «Эндоскопические признаки умеренно выраженного катарального эзофагита, распространенного эрозивно-геморрагического гастрита, дуоденита, дуоденогастрального рефлюкса (взят биопсийный материал)». Морфологическое исследование: «Хронический поверхностный гастрит. Поверхностный неактивный дуоденит». В лечение добавлен омепразол и фосфалюгель.

Колоноилеоскопия с наркозом: «Дистальный отдел подвздошной кишки не изменен. Слизистая восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей, сигмовидной и прямой кишки очагово гиперемирована с множественными язвенными дефектами от 0,5 до 1,0 см. (биопсия)». Морфологическое исследование – картина прерывистого неспецифического язвенного колита, средней степени активности.

УЗИ органов брюшной полости 02.06.2023 г.: «Стенки кишечных петель не утолщены, структурность сохранена. УЗИ легких, почек и мочевого пузыря без эхопризнаков структурных изменений».

На фоне терапии состояние девочки значительно улучшилось. Болевого синдрома нет. Нормализовались клинико-лабораторные показатели. Выписана по месту жительства под амбулаторное наблюдение врача-педиатра и гастроэнтеролога. Основной диагноз: «Язвенный колит, панколит, средней степени активности (PUCAI – 60 баллов). Осложнения основного заболевания: «Желудочно-кишечное кровотечение. Анемия». Сопутствующие заболевания: «Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*, тяжелое течение. Гемоторакс, фибриноторакс. Эзофагит. Хронический гастрит. Острый геморрагический цистит». Рекомендовано соблюдение диеты, лечение продолжить – месалазин – 2 г внутрь и 1 г ректально, омепразол, панкреатин, фурагин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у ребенка с псевдомембранозным колитом на фоне язвенного колита тяжесть состояния была обусловлена кишечным кровотечением, полисерозитом, развитием гемоторакса, возможно, на фоне иммунодефицита.

Как видно из данного клинического случая, воспалительные заболевания кишечника, и в частности язвенный колит, у детей могут протекать с вовлечением в процесс сердечно-сосудистой, бронхолегочной и мочевыделительной систем с развитием тяжелых полисерозитов. Для улучшения качества жизни ребенка и избавления от повторных госпитализаций целесообразно соблюдение рекомендаций и дальнейшее обследование для выявления причин возникновения воспалительных заболеваний кишечника.

Поступила / Received 13.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2023
Принята в печать / Accepted 09.10.2023

Список литературы / References

1. Корниенко ЕА. (ред.). *Воспалительные заболевания кишечника у детей*. М.: Прима Принт; 2019. 228 с.
2. Ananthakrishnan AN. The new face of IBD. In: Cohen RD (ed.). *Inflammatory Bowel Disease*. Humana Press; 2017.
3. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482–489. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.040.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001.
5. Михайлова ЕИ, Данченко МН. Воспалительные заболевания кишечника: современный взгляд на проблемы диагностики (обзор). *Проблемы здоровья и экологии*. 2007;(3):32–38. https://doi.org/10.51523/2708-6011.2007-4-3-6.
Mikhailova EI, Danchenko MN. Inflammatory bowel diseases: modern view of diagnostic problems (review). *Health and Ecology Issues*. 2007;(3):32–38. (In Russ.) https://doi.org/10.51523/2708-6011.2007-4-3-6.
6. Горелов АВ, Каннер ЕВ. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии. *Медицинский совет*. 2018;(2):140–145. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-140-145.
Gorelov AV, Kanner EV. Inflammatory bowel diseases in children: peculiarities of the disease course and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):140–145. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-140-145.
7. Яблокова ЕА, Джабарова АК, Лохматов ММ, Горелов АВ, Крутихина СБ, Ерохина МИ и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;1(1):165–177. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177.
Yablokova EA, Dzhabarova AK, Lokhmatov MM, Gorelov AV, Krutikhina SB, Erokhina MI et al. Extraintestinal manifestations in infl ammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;1(1):165–177. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177.
8. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salamero M, Piqué JM, Panés J. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):775–781. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00476.x.
9. Edmond LM, Hopkins MJ, Magee EA, Cummings JH. The effect of 5-amino-salicylic acid-containing drugs on sulfide production by sulfate-reducing and amino acid-fermenting bacteria. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(1):10–17. https://doi.org/10.1097/00054725-200301000-00002.
10. Faye AS, Allin KH, Iversen AT, Agrawal M, Faith J, Colombel J-F, Jess T. Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut*. 2023;72(4):663–670. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327845.
11. Ткачев АВ, Мкртчян ЛС, Никитина КЕ, Волынская ЕИ. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. *Практическая медицина*. 2012;(3):17–22. Режим доступа: http://pmarchive.ru/vospalitelnye-zabolevaniya-kishechnika-na-perekryostke-problem/.

Tkachev AV, Mkrtchyan LS, Nikitina KE, Volynskaya EI. Inflammatory bowel diseases: crossing of the problems. *Practical Medicine*. 2012;(3):17–22. (In Russ.) Available at: http://pmarchive.ru/vospalitelnye-zabolevaniya-kishechnika-na-perekryostke-problem/.
12. Конович ЕА, Халиф ИЛ, Шапина МВ. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(4):69–78. Режим доступа: http://old-gastro-j.ru/files/_2013_4_s8_1378491046.pdf.
Konovich EA, Khalif IL, Shapina MV. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(4):69–78. (In Russ.) Available at: http://old-gastro-j.ru/files/_2013_4_s8_1378491046.pdf.
13. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–1619. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0.
14. Bellavia M, Tomasello G, Romeo M, Damiani P, Lo Monte AI, Lozio L et al. Gut microbiota imbalance and chaperoning system malfunction are central to ulcerative colitis pathogenesis and can be counteracted with specifically designed probiotics: a working hypothesis. *Med Microbiol Immunol*. 2013;202(6):393–406. https://doi.org/10.1007/s00430-013-0305-2.
15. Gosiewski T, Strus M, Fyderek K, Kowalska-Duplaga K, Wedrychowicz A, Jedynak-Wasowicz U et al. Horizontal distribution of the fecal microbiota in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):20–27. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31822d53e5.
16. Duffy M, O'Mahony L, Coffey JC, Collins JK, Shanahan F, Redmond HP, Kirwan WO. Sulfate-reducing bacteria colonize pouches formed for ulcerative colitis but not for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2002;45(3):384–388. https://doi.org/10.1007/s10350-004-6187-z.
17. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn›s disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–1755. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
18. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155–165. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013.
19. Гаус ОВ, Ливзан МА. Фундаментальные основы формирования абдоминальтной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(15):102–111. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111.
Gaus OV, Livzan MA. Fundamental principles of abdominal pain formation in patients with irritable bowel syndrome. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(15):102–111. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111.
20. Turner D, Otley AR, Mask D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423–432. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.029.
21. Потапов АС, Алиева ЭИ, Габрузская ТВ, Горелов АВ, Захарова ИН, Корниенко ЕА и др. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(3):18–30. https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.677.
Potapov AS, Aliyeva EI, Gabruzskaya TV, Gorelov AV, Zakharova IN, Kornienko EA et al. Clinical manifestation, diagnostics and treatment of ulcerative colitis in children: russian pediatric consensus.Clinical picture, diagnosis and treatment of ulcerative colitis in children: Russian pediatric consensus. *Current Pediatrics*. 2013;12(3):18–30. https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.677.
22. Парфенов АИ, Каграманова АВ, Князев ОВ. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):4–11. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000535.
Parfenov AI, Kagramanova AV, Knyazev OV. Systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(2):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000535.
23. Rogler G, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Klin (Munich)*. 2004;99(3):123–130. https://doi.org/10.1007/s00063-004-003-2.
24. Songur N, Songur Y, Tuzun M, Doğan I, Tüzün D, Ensari A et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(4):292–298. https://doi.org/10.1097/00004836-200310000-00006.
25. Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJ, Turner D, Millis R, Seymour W. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax*. 1980;35(8):581–585. https://doi.org/10.1136/thx.35.8.581.
26. Румянцев ВГ. *Язвенный колит*. М.: МедИнформАгентство; 2009. 420 с.
27. Adenis A, Colombel JF, Lecouffe P, Wallaert B, Hecquet B, Marchandise X, Cortot A. Increased pulmonary and intestinal permeability in Crohn's disease. *Gut*. 1992;33(5):678–682. https://doi.org/10.1136/gut.33.5.678.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова**
Концепция и дизайн исследования – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова**
Написание текста – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова**
Сбор и обработка материала – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова, А.Н. Антоненко, О.Ю. Красникова**
Обзор литературы – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова**
Перевод на английский язык – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова**
Анализ материала – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова, А.Н. Антоненко, О.Ю. Красникова**
Статистическая обработка – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова**
Редактирование – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.К. Шумейко, О.В. Зайцева, Н.Б. Серебровская, И.П. Остроухова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova**
Study concept and design – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova**
Text development – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova**
Collection and processing of material – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova, Alexandra N. Antonenko, Olga Yu. Krasnikova**
Literature review – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova**
Translation into English – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova**
Material analysis – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova, Alexandra N. Antonenko, Olga Yu. Krasnikova**
Statistical processing – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova**
Editing – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova**
Approval of the final version of the article – **Natalia K. Shumeyko, Olga V. Zaytseva, Nadezda B. Serebrovskaya, Iraida P. Ostroukhova**

Информация об авторах:

Шумейко Наталья Константиновна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0001-5115-6185; shumnatalia@yandex.ru
Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0003-3426-3426; olga6505963@yandex.ru

Серебровская Надежда Борисовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-6278-9508; nserebrovskaya@yandex.ru
Остроухова Ираида Павловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-5503-9792; deti5@mail.ru
Антоненко Александра Николаевна, к.м.н., врач-педиатр, заведующая педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; https://orcid.org/0009-0003-3871-1406; medanta@mail.ru
Красникова Ольга Юрьевна, врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог педиатрического отделения, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д.1/3; https://orcid.org/0009-0008-1215-0600; okrasn07@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia K. Shumeyko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5115-6185; shumnatalia@yandex.ru
Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3426-3426; olga6505963@yandex.ru
Nadezda B. Serebrovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6278-9508; nserebrovskaya@yandex.ru
Iraida P. Ostroukhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5503-9792; deti5@mail.ru
Alexandra N. Antonenko, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Head of the Pediatric Department, Children's State Hospital of St Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; https://orcid.org/0009-0003-3871-1406; medanta@mail.ru
Olga Yu. Krasnikova, Pediatrician, Gastroenterologist of the Pediatric Department, Children's State Hospital of St Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; https://orcid.org/0009-0008-1215-0600; okrasn07@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-353

Клинический случай / Clinical case

Вопросы патогенеза и лечения контактного дерматита у детей первого года жизни

Е.Е. Жильцова✉, https://orcid.org/0000-0001-9406-6841, elen_egorovna@mail.ru
Е.А. Егорова, https://orcid.org/0000-0001-9642-2272, e.egorova030697@yandex.ru
А.Р. Сурова, https://orcid.org/0009-0001-9282-4319, sura1613@yandex.ru
Д.С. Тараканова, https://orcid.org/0009-0002-6850-9957, gapeeva1706@gmail.com
А.Е. Фильчкова, https://orcid.org/0009-0001-9395-5572, nastya.filchkova@gmail.com
Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Резюме
В статье представлены патогенетические особенности дерматитов у детей первого года жизни, особенности клинической картины и подходы к терапии. Контактные дерматиты – это довольно часто встречающаяся патология у детей раннего возраста. Ранее считалось, что в основном клинические проявления у этой группы детей связаны с простым контактным дерматитом, а в последние годы проводимые исследования доказали достаточно часто встречающуюся контактную сенсибилизацию, и в настоящее время диагноз «Аллергический контактный дерматит» не является редкостью, а своевременная противовоспалительная терапия препятствует формированию очага хронического воспаления. Распространенность простого контактного дерматита и аллергического контактного дерматита у детей первого года жизни, так же как и выраженность воспаления кожи, связана с имеющимися особенностями строения кожи. Изменения структур эпидермиса и дермы, характерные для этого возрастного периода, приводят к более легкому повреждению кожи при воздействии различных раздражителей как механической, так и химической природы и проникновению аллергенов в кожу. Особенность строения кровеносных сосудов и повышенная сосудистая проницаемость является важным фактором развития и более длительного существования местного воспаления. Главное условие эффективности лечения дерматитов – это прекращение воздействия веществ, вызвавших их развитие, а основное средство терапии данных состояний – топические глюкокортикостероиды. В статье рассматриваются клинические случаи простого и аллергического контактного дерматита у детей первого года жизни, при которых для наружной терапии применялся метилпреднизолона ацепонат в виде 0,1%-ного крема. Выбор в пользу данного топического глюкокортикостероида был сделан ввиду отсутствия галогенов в формуле метилпреднизолона ацепоната, возможности применения с 4-месячного возраста и в области деликатных зон. В процессе лечения у всех пациентов отмечался хороший клинический эффект и отсутствие побочных явлений. Использование метилпреднизолона ацепоната в виде 0,1%-ного крема при простом и аллергическом контактном дерматите у детей первого года жизни является высокоэффективным и безопасным средством.

Ключевые слова: контактные дерматиты, сенсибилизация, кожный барьер, метилпреднизолона ацепонат, керамиды

Для цитирования: Жильцова ЕЕ, Егорова ЕА, Сурова АР, Тараканова ДС, Фильчкова АЕ. Вопросы патогенеза и лечения контактного дерматита у детей первого года жизни. *Медицинский совет*. 2023;17(17):165–170. https://doi.org/10.21518/ms2023-353.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Issues of pathogenesis and treatment of contact dermatitis in children of the first year of life

Elena E. Zhiltsova✉, https://orcid.org/0000-0001-9406-6841, elen_egorovna@mail.ru
Evgeniia A. Egorova, https://orcid.org/0000-0001-9642-2272, e.egorova030697@yandex.ru
Anastasia R. Surova, https://orcid.org/0009-0001-9282-4319, sura1613@yandex.ru
Darya S. Tarakanova, https://orcid.org/0009-0002-6850-9957, gapeeva1706@gmail.com
Anastasia E. Filchkova, https://orcid.org/0009-0001-9395-5572, nastya.filchkova@gmail.com
Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia

Abstract
The article presents the pathogenetic features of dermatitis in children of the first year of life, features of the clinical picture and approaches to therapy. Contact dermatitis is a fairly common pathology in young children. Previously, it was believed that the clinical manifestations in this group of children were mainly associated with simple contact dermatitis (SCD), but in recent years, studies have shown that contact sensibilization is quite common, and currently the diagnosis of allergic contact dermatitis (ACD) is not uncommon, but timely anti-inflammatory therapy prevents the formation of a focus of chronic inflammation. The prevalence of SCD and ACD in children of the first year of life, as well as the severity of skin inflammation, is associated with the existing structural features of the skin. Changes in the structures of the epidermis and dermis, characteristic of this age period, lead to easier skin damage when exposed to various irritants, both mechanical and chemical in nature, and

© Жильцова ЕЕ, Егорова ЕА, Сурова АР, Тараканова ДС, Фильчкова АЕ, 2023

the penetration of allergens into the skin. The peculiarity of the structure of blood vessels and increased vascular permeability is an important factor in the development and longer existence of local inflammation. The main condition for the effectiveness of treatment of dermatitis is the cessation of exposure to the substances that caused their development, and the main means of treating these conditions are topical glucocorticosteroids (TGCS). The article discusses cases of SCD and ACD in children of the first year of life, in which methylprednisolone aceponate in the form of 0.1% cream was used for external therapy. The choice in favor of this TGCS was made due to the absence of halogens in the methylprednisolone aceponate formula, the possibility of use from 4 months of age and in sensitive areas. During treatment, all patients had a good clinical effect and no side effects. The use of methylprednisolone aceponate in the form of 0.1% cream for SCD and ACD in children of the first year of life is a highly effective and safe remedy.

Keywords: contact dermatitis, sensibilization, skin barrier, methylprednisolone aceponate, ceramides

For citation: Zhiltsova EE, Egorova EA, Surova AR, Tarakanova DS, Filchkova AE. Issues of pathogenesis and treatment of contact dermatitis in children of the first year of life. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):165–170. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-353

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

ВВЕДЕНИЕ

Контактный дерматит – это острое или хроническое воспалительное заболевание кожи. И если простой контактный дерматит (ПКД) обусловлен раздражающим действием различных факторов на кожу, то аллергический контактный дерматит (АКД) возникает в ответ на контакт кожи с веществами, способными вызывать сенсибилизацию и специфическое аллергическое воспаление [1]. При ПКД сыпь возникает немедленно и ограничена конкретной областью, которая вступила в контакт с раздражителем, тогда как для АКД характерна отсроченная реакция, за время которой происходит выработка антител, что приводит к появлению высыпаний чаще всего в течение 24–72 ч [1, 2]. Ранее предполагалось, что АКД не является частым заболеванием у детей от рождения до 1 года из-за менее восприимчивой иммунной системы этой возрастной группы пациентов и низкого контакта с сенсибилизирующими веществами. Однако в последние годы проводимые исследования доказали достаточно часто встречающуюся контактную сенсибилизацию у таких детей, и в настоящее время ранняя диагностика АКД считается важной для своевременной терапии и профилактики хронического воспаления [3–6].

Распространенность ПКД и АКД у детей первого года жизни, а также выраженность воспалительных изменений кожи связана в значительной степени с имеющимися отличиями строения кожи от более взрослых пациентов.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Кожа детей до 1 года существенно отличается по своему строению и функциям от кожи взрослого человека. К различиям относятся изменения структур эпидермиса, дермы, подкожно-жировой клетчатки, а также придатков кожи. Определенные диспропорции наблюдаются в строении элементов нервной, кровеносной и лимфатической систем [7–10]. Основываясь на данных исследований, проводимых отечественными и зарубежными учеными, необходимо отметить следующее: эпидермис у младенцев тоньше примерно на 20%, чем у взрослых; дерма развита слабо, имеет преимущественно клеточный состав, связь между эпидермисом и дермой выражена недостаточно; гиподерма содержит мало соединительнотканных ячеек, коллагеновые волокна не зрелые, определяется большое количество жировых клеток [2, 8, 9].

При более подробном рассмотрении отдельных кожных структур у детей первого года жизни обращает на себя внимание особенность строения эпидермиса: наличие более мелких кератиноцитов базального слоя, не плотно связанных между собой (базальный слой приблизительно на 30% тоньше), редкие полудесмосомы, недостаточно связывающие базальный слой с базальной мембраной; более слабые межклеточные связи в шиповатом слое, маловыраженный зернистый слой, тонкий роговой слой с элементами физиологического паракератоза, что проявляется недостаточной связью между клетками рогового слоя и более значимым отторжением роговых пластинок [7, 8]. Данные особенности приводят к более легкому повреждению кожи при воздействии различных раздражителей как механической, так и химической природы и проникновению аллергенов в кожу [7–10].

Учитывая в основном клеточную структуру дермы, определяется низкая ее способность к естественной амортизации; наличие в межклеточном матриксе дермы помимо большого содержания мукополисахаридов, ферментов, в числе которых фосфолипазы и гистаминазы, является одним из факторов быстрого развития локальных воспалительных реакций [2, 9, 11].

Гиподерма у детей первого года жизни рыхлая, в жировых клетках преобладают твердые стеариновые и пальмитиновые жирные кислоты, что объясняет не только высокий тургор тканей новорожденных, но и быстрое уплотнение дермы и гиподермы при воспалительных процессах. Необходимо отметить, что в коже новорожденных артериальные сети менее дифференцированы, кровеносные сосуды характеризуются повышенной сосудистой проницаемостью, в связи с тем, что их эндотелий представлен одним рядом клеток, и эта особенность также является важной в плане местного воспаления [11, 12].

Функции кожи остаются практически одинаковыми на всех этапах жизни, однако барьерная дисфункция с более высокой трансэпидермальной потерей воды и увеличением резорбции химических веществ является весьма характерной в первые месяцы жизни, отличительной чертой также является активная дыхательная функция кожи. Нарушение

и повышенная проницаемость кожного барьера приводят к усилению раздражительности кожи и более глубокому проникновению аллергенов в кожу [13–18].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПКД И АКД У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Простой контактный дерматит наблюдается у младенцев в основном в виде дерматита от механического (чаще всего трение), температурного и химического (ферментов кала и мочи) воздействия [3, 16, 19]. Наиболее часто у детей встречается ПКД при плохо подобранных подгузниках, недостаточно частой их смене, при трении одежды на любом участке кожного покрова, вокруг рта при раздражении соской. Тонкая кожа младенцев и маленьких детей делает их особенно восприимчивыми к раздражителям, кожная реакция возникает немедленно, сыпь ограничена конкретной областью, которая вступила в контакт с раздражителем [14, 20–22]. Клинически может наблюдаться эритема, отек, реже пузыри и эрозии. В отличие от ПДК при аллергическом контактном дерматите происходит сенсибилизация, и у детей первого года жизни изменения кожи могут возникнуть при использовании детской косметики, различных средств для стирки белья, детских влажных салфеток и т. д. Обычно требуется один-два дня начала использования потенциального аллергена, чтобы началась воспалительная реакция на коже [13–16]. Клинически обычно визуализируется эритема, выраженный отек, могут появляться пузырьки.

Основным условием достижения эффекта терапии дерматитов является прекращение воздействия веществ, вызвавших их развитие. Системная терапия применяется в случае неэффективности наружной терапии или при распространенных высыпаниях, а главным средством терапии данных состояний являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС). В связи с имеющимися возрастными ограничениями выбор ТГКС невелик. Наиболее частое использование такого средства, как метилпреднизолона ацепонат (МПА) в виде 0,1%-ного крема, связано с возможностью применения с 4-месячного возраста один раз в сутки, высокой активностью именно в очаге поражения, эффективностью и минимальными побочными реакциями [3, 4].

Неординарный ТГКС, содержащий в своем составе 0,1%-ный МПА в микронизированной форме, – крем Комфодерм К. Микронизация ведет к увеличению абсорбции и, соответственно, повышению биологической и терапевтической активности препарата, пролонгации действия. Введение керамидов в состав основы крема Комфодерм К способствует восстановлению барьерных свойств кожи и ускоряет процесс обновления клеток эпителия. Данная комбинация позволяет добиться быстрого эффекта при контактных дерматитах.

Мы хотим представить случаи дерматитов у детей первого года жизни и продемонстрировать эффективность проводимой терапии. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка 9 мес. Мама обратилась с ребенком к дерматологу с жалобами на очаги покраснения и отека в области спины, зуд в местах высыпаний, беспокойство, нарушение сна. Из анамнеза заболевания: высыпания на коже появились впервые, связывают с использованием нового средства для купания, которое применялось в течение 3 дней. Первые элементы сыпи на спине стали формироваться через сутки, после применения средства для купания, последующие гигиенические мероприятия привели через 2 дня к распространению элементов и увеличению имеющихся по площади, появился отек, умеренный зуд, ребенок стал вести себя беспокойно.

Анамнез жизни: ребенок массой тела 3 350 г, рожден от первой беременности, протекающей без патологических состояний. Роды естественные на сроке 39 нед., искусственное вскармливание адаптированными смесями с первого месяца жизни, прикормы введены по возрасту. Из перенесенных заболеваний – острая респираторная инфекция в возрасте 8 мес. с подъемом температуры до 38,8 °С, применением в качестве жаропонижающих нестероидных противовоспалительных средств. Аллергологический анамнез без особенностей, реакций на смеси и рацион прикорма не отмечалось. Наследственность в плане аллергических заболеваний не отягощена. Объективно: общее состояние удовлетворительное, ребенок активный. Кожные покровы в местах отсутствия высыпаний обычной окраски. В области спины множественные высыпания в виде отдельных отечных пятен до 1,5 см в диаметре, с размытыми краями, ярко-розового цвета, с незначительным шелушением на поверхности (*рис. 1*).

Учитывая клиническую картину и данные анамнеза, был поставлен диагноз «Аллергический контактный дерматит, вызванный косметическими средствами L23.2». Проведенное лечение: исключить применение средства для купания, гипоаллергенная диета, цетиризин, капли для приема внутрь 10 мг/мл – 2,5 мг (5 капель) перорально один раз в сутки, а также крем Комфодерм К, содержащий 0,1%-ный метилпреднизолона ацепонат, один раз в день на очаги в течение семи дней. Значительное улучшение состояния кожи наблюдалось через три дня от начала комплексной терапии, через семь дней отмечен полный регресс высыпаний (*рис. 2*).

Побочных эффектов в процессе лечения не отмечалось. Рекомендовано продолжить терапию средствами лечебного ухода, восстанавливающими эпидермальный барьер и способствующими увлажнению кожи.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка 11 мес. Мама обратилась к дерматологу с ребенком с жалобами на очаги покраснения в области правой стороны лица и шеи, зуд в местах высыпаний. Из анамнеза заболевания: высыпания на коже ранее не отмечались, появление их связывают с использованием новой одежды (свитер из синтетических материалов с высоким горлом). Умеренный зуд кожи в месте

● ***Рисунок 1.*** Клинический пример 1: поражение кожи до начала лечения
● ***Figure 1.*** Clinical case 1: skin lesion before treatment

● ***Рисунок 2.*** Клинический пример 1: кожные покровы на седьмой день после начала лечения
● ***Figure 2.*** Clinical case 1: skin on the 7th day after the start of treatment

последующих высыпаний отмечался в первые сутки, изменения на коже сформировались в течение второго дня использования данной одежды, появился отек, оставался умеренный зуд, ребенок стал вести себя беспокойно. Анамнез жизни: ребенок рожден от первой беременности, протекающей с ранним гестозом легкой степени выраженности. Роды естественные на сроке 40 нед., масса при рождении 3 530 г, на грудном вскармливании до 8-месячного возраста, прикормы введены по возрасту. Из перенесенных заболеваний – острая респираторная инфекция в возрасте 6 мес. Аллергологический анамнез без особенностей, реакций на рацион прикорма не отмечалось. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца отмечалась аллергическая реакция на металлическую пряжку ремня. Объективно: общее состояние удовлетворительное, ребенок активный. Кожные покровы в местах отсутствия высыпаний обычной окраски. В правой подбородочной области с переходом на шею отмечается два пятна ярко красного цвета, с отеком, без четких границ (*рис. 3*).

Учитывая клиническую картину, данные анамнеза, выставлен диагноз «Аллергический контактный дерматит, вызванный другими веществами L23.8». Проведенное лечение: исключить использование данной одежды, не использовать одежду из синтетических тканей, крем Комфодерм К, содержащий 0,1%-ный метилпреднизолона ацепонат, один раз в день на очаги в течение семи дней. Через семь дней от начала терапии отмечен полный регресс высыпаний *рис. 4*. Побочных эффектов не отмечалось. Рекомендовано в дальнейшем не использовать одежду из синтетических тканей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Мальчик 6 мес. Мама обратилась к дерматологу с ребенком с жалобами на очаги покраснения в области гениталий. Из анамнеза заболевания: появление высыпаний связывают с использованием новой марки подгузников, которые, со слов мамы, хуже впитывают влагу. Анамнез жизни: ребенок рожден от третьей беременности, протекающей с ранним гестозом легкой степени выраженности, родоразрешение путем кесарева сечения на сроке 38 нед., масса при рождении 3 470 г. Ребенок находится на грудном вскармливании. Из перенесенных заболеваний – острая респираторная инфекция в возрасте 3 мес. Аллергологический анамнез и наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощены. Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы в местах отсутствия высыпаний обычной окраски. В области паховых складок с переходом на мошонку и лобковую область гиперемия без отека, с четкими границами в области лобка (*рис. 5*).

● ***Рисунок 3.*** Клинический пример 2: поражение кожи до начала лечения
● ***Figure 3.*** Clinical case 2: skin lesion before treatment

● ***Рисунок 4.*** Клинический пример 2: кожные покровы на седьмой день после начала лечения
● ***Figure 4.*** Clinical case 2: skin on the 7th day after the start of treatment

Учитывая клиническую картину и данные анамнеза, поставлен диагноз «Контактный дерматит L25». Проведенное лечение: исключить использование подгузников данной марки, крем Комфодерм К, содержащий 0,1%-ный метилпреднизолона ацепонат, один раз в день на очаги. Через пять дней от начала терапии отмечен полный регресс высыпаний при отсутствии побочных явлений (*рис. 6*).

Рекомендовано: гигиенический уход, использование средств под подгузник для защиты кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональное применение косметических средств для детей и выбор гипоаллергенной одежды – это важная составляющая профилактики контактных дерматитов.

Применение крема Комфодерм К у пациентов первого года жизни с ПКД и АКД позволяет достичь быстрого клинического эффекта при отсутствии побочных явлений. Распространенные высыпания при АКД влекут за собой назначение антигистаминных препаратов в комплексной терапии. Метилпреднизолона ацепонат не содержит галогенов и является приоритетным в терапии ПКД и АКД у детей с 4-месячного возраста, в т. ч. при наличии высыпаний в области деликатных зон. Содержание керамидов в составе крема Комфодерм К ускоряет процесс регенерации эпителия и ведет к восстановлению барьерных свойств кожи. Таким образом, данная комбинация не только высокоэффективна, но и снижает вероятность развития рецидива.

Поступила / Received 15.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2023
Принята в печать / Accepted 04.10.2023

● ***Рисунок 5.*** Клинический пример 3: поражение кожи до начала лечения
● ***Figure 5.*** Clinical case 3: skin lesion before treatment

● ***Рисунок 6.*** Клинический пример 3: кожные покровы на пятый день после начала лечения
● ***Figure 6.*** Clinical case 3: skin on the 5th day after the start of treatment

Список литературы / References

1. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Баранов АА, Хаитов МР, Потекаев НН, Артемьева СИ и др. *Дерматит контактный: клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/213_2.
2. Горланов ИА (ред.). *Детская дерматовенерология.* М.: Издательский центр «Академия»; 2012. 352 с.
3. Тамразова ОБ, Таганов АВ. *Контактные дерматиты у детей.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 256 с. https://doi.org10.33029/9704-6783-1-CBC-2022-1-256.
4. Маланичева ТГ, Зиатдинова НВ, Сердинская ИН, Баширова ГР. Эффективность наружной противовоспалительной терапии при контактном дерматите у детей грудного возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(1):131–136. https://doi.org/10.21518/ms2023-008.
Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Serdinskaya IN, Bashirova GR. The effectiveness of external anti-inflammatory therapy for contact dermatitis in infants. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):131–136. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-008.
5. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am.* 2020;104(1):61–76. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.012.
6. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K. Contact dermatitis: a practice parameter-update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):1–39. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.02.009.
7. Горланов ИА, Леина ЛМ, Милявская ИР. Кожа новорожденных: дифференциальная диагностика патологических состояний, особенности ухода. *Медицинский совет.* 2013;(2–3):41–49. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-2-3-41-49.
Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR. Skin of newborns: differential diagnosis of pathological conditions and care. *Meditsinskiy Sovet.* 2013;(2–3):41–49. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-2-3-41-49.
8. Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA, Kollias N, Wiegand BC. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(2):125–131. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x.
9. King A, Balaji S, Keswani SG. Biology and function of fetal and pediatric skin. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2013;21(1):1–6. https://doi.org/10.1016/j.fsc.2012.10.001.
10. Родионов АН (ред.). *Клиническая дерматология.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2022. 712 с.
11. Visscher M, Narendran V. The Ontogeny of Skin. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(4):291–303. https://doi.org/10.1089/wound.2013.0467.
12. Ткачук ЕА, Мартынович НН. *Особенности кожи и подкожно-жировой клетчатки у детей. Методика исследования. Семиотика нарушений.* Иркутск: ИГМУ; 2021. 76 с.
13. Natsuga K. Epidermal Barriers. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(4):a018218. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018218.
14. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin Croat.* 2018;57(4):713–720. https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.04.13.
15. Бутов ЮС, Потекаев НН. *Дерматовенерология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 640 с.
16. Захарова ИН, Касьянова АН, Мачнева ЕБ. Уход за кожей детей раннего возраста. Новые инновационные подходы. *Медицинский совет.* 2018;(2):42–51. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-42-51.
Zakharova IN, Kasyanova AN, Machneva EB. Skin care in young children: innovative approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(2):42–51. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-42-51.
17. Paller A, Mancini A. Herwitz Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. *JAMA.* 2012;307(15):1646. https://doi.org/10.1001/jama.2012.492.
18. Wang F, Zieman A, Coulombe PS. Skin Keratins. *Methods Enzymol.* 2016;568:303–350. https://doi.org/10.1016/bs.mie.2015.09.032.

19. Сергеева ИГ, Таганов АВ, Редько НИ, Касихина ЕИ, Якубович АИ. *Дерматология детского возраста*. М.: РАЕН; 2015. 108 с.
20. Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: A review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(1):17–24. https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x.
21. Старостина ЛС. Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика пеленочного дерматита. *Медицинский совет*. 2020;(1):41–49. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-41-49.
Starostina LS. Infant skin care: prevention of diaper dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):41–49. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-41-49.
22. Захарова ИН, Пшеничникова ИИ, Мачнева ЕБ. Правильный уход за кожей новорожденных и детей раннего возраста: что нужно знать педиатру. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016;(1):24–30. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_1/pravilnyy-ukhod-za-kozhey-novorozhdennykh-i-detey-rannego-vozrasta-chto-nuzhno-znat-pediatru.
Zakharova IN, Pshenichnikova II, Machneva EB. Proper skin care of newborns and young children: what the pediatrician needs to know. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;(1):24–30. Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_1/pravilnyy-ukhod-za-kozhey-novorozhdennykh-i-detey-rannego-vozrasta-chto-nuzhno-znat-pediatru.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Е.Е. Жильцова**
Написание текста – **Е.Е. Жильцова, Е.А. Егорова, А.Р. Сурова, Д.С. Тараканова, А.Е. Фильчкова**
Сбор и обработка материала – **Е.Е. Жильцова, Е.А. Егорова, А.Р. Сурова, Д.С. Тараканова, А.Е. Фильчкова**
Статистическая обработка – **Е.Е. Жильцова**
Редактирование – **Е.Е. Жильцова**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Elena E. Zhiltsova**
Text development – **Elena E. Zhiltsova, Evgeniia A. Egorova, Anastasia R. Surova, Darya S. Tarakanova, Anastasia E. Filchkova**
Collection and processing of material – **Elena E. Zhiltsova, Evgeniia A. Egorova, Anastasia R. Surova, Darya S. Tarakanova, Anastasia E. Filchkova**
Statistical processing – **Elena E. Zhiltsova**
Editing – **Elena E. Zhiltsova**

Информация об авторах:

Жильцова Елена Егоровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и лабораторной диагностики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; elen_egorovna@mail.ru
Егорова Евгения Александровна, ассистент кафедры дерматовенерологии и лабораторной диагностики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; e.egorova030697@yandex.ru
Сурова Анастасия Романовна, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; sura1613@yandex.ru
Тараканова Дарья Сергеевна, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; gapeeva1706@gmail.com
Фильчкова Анастасия Евгеньевна, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; nastya.filchkova@ gmail.com

Information about the authors:

Elena E. Zhiltsova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Laboratory Diagnostics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; elen_egorovna@mail.ru
Evgeniia A. Egorova, Assistant of the Department of Dermatovenerology and Laboratory Diagnostics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; e.egorova030697@yandex.ru
Anastasia R. Surova, Student, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; sura1613@yandex.ru
Darya S. Tarakanova, Student, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; gapeeva1706@gmail.com
Anastasia E. Filchkova, Student, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; nastya.filchkova@gmail.com

РИМ-2023-0952

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-364

Сообщение / Report

Практические вопросы применения эмолентов с целью профилактики обострений атопического дерматита в сезон цветения: резолюция экспертов*

Е.С. Феденко[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-3358-5087, efedks@gmail.com
И.Н. Захарова[2], https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, kafedra25@yandex.ru
О.В. Зайцева[3], https://orcid.org/0000-0003-3426-3426, olga6505963@yandex.ru
А.Н. Пампура[2,4], https://orcid.org/0000-0001-5039-8473, apampura@pedklin.ru
О.Б. Тамразова[5], https://orcid.org/0000-0003-3261-6718, anait_tamrazova@mail.ru

[1] Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

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

[3] Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

[4] Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

[5] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В феврале 2023 г. состоялось совещание Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие специалисты в области аллергологии, педиатрии и дерматовенерологии. Рабочая группа обсудила проблемы сенсибилизации к пыльцевым аллергенам у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) и обострения заболевания в период цветения растений, а также формирования чрескожной сенсибилизации через поврежденный эпидермальный барьер. Основываясь на данных ранее проведенных исследований, эксперты пришли к соглашению, что контакт кожи больных АтД с пыльцевыми аллергенами в период цветения растений может негативно влиять на течение заболевания даже у больных, не имеющих соответствующей IgE-сенсибилизации. Эксперты комплексно рассмотрели критерии, которым должен отвечать современный эмолент, применяемый для ухода за кожей больных АтД, обсудили ключевые компоненты эмолентов плюс и их функцию, роль увлажняющих средств в профилактике сезонных обострений АтД на основании проведенного ранее исследования и выработали единые рекомендации о принципах ведения пациентов с АтД в сезон цветения растений. В ходе совещания эксперты пришли к выводу о необходимости разработки единых подходов к диагностике и лечению пациентов с АтД и пыльцевой сенсибилизацией и их внедрения в клиническую практику. Высказаны предложения о дальнейших информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей о проблеме чрескожной сенсибилизации к аэроаллергенам у больных АтД, их роли в развитии сезонных обострений и возможности их профилактики с использованием современных эмолентов.

Ключевые слова: атопический дерматит, эмоленты, эпидермальный барьер, пыльцевая аллергия, чрескожная сенсибилизация

Для цитирования: Феденко ЕС, Захарова ИН, Зайцева ОВ, Пампура АН, Тамразова ОБ. Практические вопросы применения эмолентов с целью профилактики обострений атопического дерматита в сезон цветения: резолюция экспертов. *Медицинский совет*. 2023;17(17):172–178. https://doi.org/10.21518/ms2023-364. (Первоисточник: *Российский аллергологический журнал*. 2023;20(2):120–129. https://doi.org/10.36691/RJA13056.)

Конфликт интересов: Совет экспертов был организован при поддержке компании La Roche Posay. Сотрудники компании La Roche Posay имели возможность ознакомиться с текстом резолюции до публикации и оставить комментарии касательно продукции компании, тем не менее все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

Practical issues of using emollients for the prevention of exacerbations of atopic dermatitis during the flowering season: expert resolution*

Elena S. Fedenko[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-3358-5087, efedks@gmail.com
Irina N. Zakharova[2], https://orcid.org/0000-0003-4200-4598, kafedra25@yandex.ru
Olga V. Zaytseva[3], https://orcid.org/0000-0003-3426-3426, olga6505963@yandex.ru
Alexander N. Pampura[2,4], https://orcid.org/0000-0001-5039-8473, apampura@pedklin.ru
Olga B. Tamrazova[5], https://orcid.org/0000-0003-3261-6718, anait_tamrazova@mail.ru

* Резолюция опубликована ранее в *Российском аллергологическом журнале:* Феденко ЕС, Захарова ИН, Зайцева ОВ, Пампура АН, Тамразова ОБ. Практические вопросы применения эмолентов с целью профилактики обострений атопического дерматита в сезон цветения: резолюция экспертов. *Российский аллергологический журнал.* 2023;20(2):120-129. https://doi.org/10.36691/RJA13056. Резолюция публикуется повторно с целью расширения аудитории.

* The resolution was published earlier in the *Russian Journal of Allergy*: Fedenko ES, Zakharova IN, Zaytseva OV, Pampura AN, Tamrazova OB. Practical issues of using emollients for the prevention of exacerbations of atopic dermatitis during the flowering season: Expert resolution. *Russian Journal of Allergy.* 2023;20(2):120-129. (In Russ) https://doi.org/10.36691/RJA13056. The resolution is republished in order to expand the audience.

© Феденко ЕС, Захарова ИН, Зайцева ОВ, Пампура АН, Тамразова ОБ, 2023

[1] National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
[3] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127473, Russia
[4] Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia
[5] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract
In February 2023, a meeting of the Council of Experts was held, attended by leading specialists in the fields of allergology, pediatrics and dermatology. The Working Group discussed the problem of sensitization to pollen allergens in patients with atopic dermatitis and exacerbation of the disease during the pollination season of plants, as well as the formation of epicutaneous sensitization through a damaged epidermal barrier. The experts comprehensively considered the criteria that a modern emollient used for the care of atopic dermatitis patients' skin should meet, discussed the role of moisturizers in preventing seasonal exacerbations of atopic dermatitis based on previously conducted research, and developed unified recommendations on the principles of managing this type of patients. Suggestions were made for further informational and organizational measures aimed at expanding the knowledge of patients and medical specialists about the problem of epicutaneous sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients, their role in the development of seasonal exacerbations of atopic dermatitis, and the possibility of their prevention using modern emollients.

Keywords: atopic dermatitis, emollients, epidermal barrier, pollen allergy, cutaneous sensitization

For citation: Fedenko ES, Zakharova IN, Zaytseva OV, Pampura AN, Tamrazova OB. Practical issues of using emollients for the prevention of exacerbations of atopic dermatitis during the flowering season: Expert resolution. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):172–178. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-364. (Original source: *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):120–129. https://doi.org/10.36691/RJA13056.)

Conflict of interest: The Expert Council was organized with the support of La Roche Posay company. Employees of La Roche Posay had the opportunity to review the resolution text prior to publication and provide comments regarding the company's products. However, all decisions regarding the final text were made by the publication authors.

ВВЕДЕНИЕ

В 2023 г. в Москве прошло совещание экспертов в области аллергологии, педиатрии и дерматологии, посвященное роли профилактического применения эмолентов в сезон цветения различных растений у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) и сопутствующей пыльцевой сенсибилизацией. Совещание было организовано по результатам клинического исследования средств марки La Roche Posay серии Lipikar – Липикар Синдет и Липикар Бальзам АП + М, проведенного в 2022 г. на базе Государственного научного центра (ГНЦ) «Институт иммунологии». Обсуждались вопросы принципов лечения пациентов с АтД и сопутствующими аллергическими заболеваниями, обусловленными пыльцевой сенсибилизацией, были разработаны рекомендации по использованию средств серии Lipikar в сезон цветения различных растений с целью профилактики обострений АтД, предложены мероприятия по расширению знаний пациентов и врачей по данной проблеме, которые предусматривают обмен опытом между экспертами из разных областей медицины.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АтД – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризуемое зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Распространенность АтД оценивается в 15–20% среди детей и 1–3% – среди взрослых по всему миру [2]. АтД является социально и экономически значимым заболеванием, оказывающим существенное влияние на качество жизни пациентов и их ближайшее окружение, а также на психическое здоровье [3].

АтД является заболеванием со сложным патогенезом, ведущую роль в котором играют генетически детерминированные нарушения функции кожного барьера (мутации генов филаггрина, клаудина-1, ингибитора сериновых протеаз типа Kazal-5) [4–6], активация T_2-иммунного воспаления различными антигенами, формирование IgE-специфической сенсибилизации к аллергенам [7, 8].

Значительное влияние на развитие АтД и поддержание воспаления кожи оказывают факторы внешней среды, такие как температура, влажность, ультрафиолетовое излучение, загрязнение воздуха, воздействие табачного дыма, жесткость воды. В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь между распространенностью АтД и загрязнением воздуха оксидом азота, диоксидом серы, озоном, выхлопными газами [9].

Особое значение в патогенезе АтД имеет контакт поврежденной кожи с аэроаллергенами, которые являются доказанными триггерными факторами АтД наряду с пищевыми, грибковыми и бактериальными аллергенами. В ряде исследований было показано, что круглогодичные аллергены клещей домашней пыли, тараканов, перхоти домашних животных способны проникать в эпидермис и ухудшать тяжесть течения АтД у сенсибилизированных пациентов при кожном контакте [10]. Механизмы, посредством которых аэроаллергены оказывают влияние на ухудшение тяжести течения АтД, пока не до конца изучены. В одном исследовании на модели мышей с АтД было показано, что аллергены клещей домашней пыли способны напрямую активировать тучные клетки MRGPRB2+ и ноцицептивные

сенсорные нейроны TRPV1+Tac1+, вызывая T_2-воспаление кожи. Следовательно, нейроиммунное взаимодействие может играть роль в воспалении кожи, вызываемом контактом с аэроаллергенами [11].

Аналогичное влияние способны оказывать и различные пыльцевые аллергены. Серия клинических случаев, представленных в статье S.G. Hostetler et al. [10], описывает пациентов со значительным ухудшением тяжести течения АтД на открытых участках тела (лицо, шея, зона декольте, руки) в сезон цветения различных растений. В двойном слепом контролируемом исследовании T. Werfel et al. [12] продемонстрировано, что после экспозиции аллергенов пыльцы злаковых трав в Венской аллергенной камере у пациентов с АтД и соответствующей сенсибилизацией возникало обострение АтД, преимущественно на открытых участках кожи, чего не наблюдалось в контрольной группе, не контактировавшей с аллергенами.

Схожие данные были получены в работе R. Fölster-Holst et al. [13]: в ходе клинического исследования оценивали тяжесть течения АтД в сезон цветения березы в двух группах. Первую группу составили 33 пациента с АтД, сенсибилизированные к пыльце березы, во второй было 22 пациента без сенсибилизации. По результатам исследования показано, что существует прямая корреляция между экспозицией пыльцы и ухудшением тяжести течения АтД. У больных АтД, сенсибилизированных к аллергенам пыльцы березы, отмечалось более тяжелое течение АтД в сезон цветения по сравнению с больными АтД, не имеющими сенсибилизации к аллергенам пыльцы деревьев, однако ухудшение тяжести АтД в сезон цветения на открытых участках кожи отмечалось в обеих группах. Это может объясняться тем, что выделение липидов из пыльцы, которые проявляют химические и функциональные сходства с лейкотриенами и простагландинами (ассоциированные с пыльцой липидные медиаторы), может способствовать усугублению симптомов через индукцию Th_2-ответа. Попадание пыльцы на кожу может оказывать также дополнительный повреждающий эффект за счет протеазной активности пыльцы: под действием протеаз происходит нарушение связи между корнеоцитами, что способствует еще более успешному проникновению аллергенов в кожу [14].

Проникновение аллергенов через поврежденный эпидермальный барьер может приводить к формированию чрескожной (транскутанной) сенсибилизации. В настоящее время наиболее детально изучен механизм формирования чрескожной сенсибилизации к пищевым аллергенам арахиса и яйца, присутствующим в составе домашней пыли в виде мелкодисперсных пылевых частиц, с последующим развитием пищевой аллергии [15]. В экспериментальных моделях на мышах показано, что обязательным условием для формирования чрескожной сенсибилизации является нарушение целостности кожного барьера, возникающее вследствие дефицита филаггрина или механического повреждения. Показано также, что проникновение аллергенов через поврежденный кожный барьер, в том числе при расчесывании кожи при АтД, тесно связано с формированием пищевой аллергии и системных аллергических реакций, в том числе анафилаксии. Основными компонентами иммунной системы, ответственными за формирование чрескожной сенсибилизации, являются тимический стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin – TSLP) и интерлейкин (IL) 33 [15, 16]. Концентрация TSLP увеличивается в роговом слое кожи у пациентов с АтД и положительно коррелирует с тяжестью АтД. Наблюдается высокий уровень экспрессии TSLP кератиноцитами у детей с АтД и эпителиальными клетками у лиц, страдающих бронхиальной астмой. Мыши, неспособные синтезировать TSLP, защищены от развития аллергического воспаления кожи и дыхательных путей после воздействия аллергенов, а также от гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, что подчеркивает важность этого цитокина в развитии аллергической сенсибилизации.

Противовоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа и IL-1α, выделяемые в ответ на механическое повреждение кожи, – стимулируют экспрессию TSLP *in vivo* человеческими кератиноцитами. Экспрессия TSLP коррелирует со степенью зрелости клеток Лангерганса, увеличением количества рецепторов TSLP на них, миграцией клеток Лангерганса в периферические лимфатические узлы кожи, где они стимулируют дифференциацию незрелых Th-клеток в Th_2-клетки и пролиферацию Th_2 [16, 17]. TSLP вызывает миграцию Th_2-направленных антигенпрезентирующих клеток кожи в мезентериальные лимфатические узлы кишечника после механического повреждения кожи, что объясняет возможность развития системных реакций при чрескожном попадании аллергенов [18].

Другим эпителиальным цитокином, который высвобождается в ответ на характерные для АтД дефекты в структуре кожного барьера, является IL-33 – член семейства цитокинов IL-1, который экспрессируется в эпителиальных барьерных тканях, а также лимфоидных органах и играет важную роль в запуске аллергического воспаления после воздействия аллергенов [15]. У людей с АтД наблюдается повышение уровня IL-33 в сыворотке крови и коже. При экспериментальном моделировании чрескожной сенсибилизации на мышах было показано, что IL-33 поляризует дендритные клетки кожи и врожденные лимфоидные клетки, запуская продукцию цитокинов T_2-типа; стимулирует увеличение выработки IL-5 и IL-13 Th_2-лимфоцитами и способствует повышению уровня сывороточного IgE и эозинофилии крови [19, 20].

Изменение микробиома кожи при АтД может также вносить вклад в формирование чрескожной сенсибилизации к ряду аллергенов. Бактерии – комменсалы кожи оказались необходимыми для резидентных Т-клеток кожи, в том числе они обучают кератиноциты эффективно бороться с патогенами кожи. Комменсалы также необходимы для формирования толерантности организма хозяина к нормальной колонизующей флоре кожи, а избыточный рост патогенных стафилококков (*Staphylococcus aureus*), наоборот, может приводить к нарушению формирования оральной толерантности к ряду аллергенов [15].

Доподлинно неизвестно, способны ли пыльцевые аллергены, проникающие через поврежденный кожный покров, обусловить развитие пищевой аллергии к перекрестно реагирующим пищевым продуктам, подобно формированию чрескожной сенсибилизации к аллергенам

арахиса с последующим развитием пищевой аллергии к арахису. Однако ряд работ показывают связь между употреблением в пищу растительных продуктов, содержащих гомологи мажорных пыльцевых аллергенов, и обострением АтД. В работах A. Wassmann-Otto et al. [21] и R. Reekers et al. [22] показано, что употребление больными АтД, сенсибилизированными к пыльце березы, перекрестно реагирующих продуктов, содержащих PR-10-гомологи, вызывало отсроченные Т-клеточно-опосредованные реакции кожи, что приводило к ухудшению тяжести течения АтД.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В СЕЗОН ЦВЕТЕНИЯ

Исходя из совокупности доказательств, что пыльцевые аллергены оказывают влияние на тяжесть течения АтД при прямом контакте с кожей, а также при употреблении перекрестно реагирующих пищевых продуктов, можно предположить, что ключевым направлением в профилактике обострений АтД в сезон цветения различных растений будут действия, направленные на восстановление и укрепление защитных свойств нарушенного кожного барьера и элиминацию аллергенов. Однако рекомендации по избеганию контакта с аллергенами, такие как ношение закрытой одежды, ограничение времени пребывания на улице и использование очистителей воздуха в помещении, не имеют доказанной эффективности и могут значительно изменить обычный образ жизни пациентов, а также увеличить их финансовые затраты, что только усугубляет бремя АтД [23].

Эмоленты являются средством базисной терапии АтД. В случае легкого течения заболевания эмоленты могут использоваться в качестве монотерапии [1, 24]. В среднетяжелых и тяжелых случаях эмоленты должны быть частью комбинированной терапии и использоваться для поддерживающего лечения и профилактики обострений АтД [25]. Главными целями назначения эмолентов при АтД являются:

- восстановление барьерной функции кожи;
- подавление воспаления;
- пролонгирование ремиссии основного заболевания;
- уменьшение частоты рецидивов;
- уменьшение симптомов сухости кожи;
- стероидсберегающий эффект;
- улучшение переносимости терапии [26].

Современные эмоленты представлены сложными многокомпонентными средствами, воздействующими на основные патогенетические звенья АтД, и включают пять ключевых компонентов [27]:

1) увлажняющие агенты, хумектанты (например, глицерин, мочевина, пропиленгликоль, гиалуроновая кислота) необходимы для увлажнения поверхностных слоев кожи и восполнения дефицита естественного увлажняющего фактора кожи (NMF). В зависимости от молекулярной массы они могут либо увлажнять верхние слои (гиалуроновая кислота), либо проникать в более глубокие слои кожи (мочевина, глицерин);
2) пленкообразующие вещества (например, ланолин, вазелин, другие минеральные и растительные масла) восполняют дефицит липидов в наружных слоях кожи, образуют гидрофобную пленку, которая уменьшает потерю влаги через кожу за счет окклюзионного эффекта;
3) смягчающие компоненты/эмоленты (церамиды, жирные кислоты, изопропил изостеарат) проникают в глубокие слои кожи, восполняют дефицит естественных липидов, способствуют восстановлению оптимального состава и структуры липидного матрикса и дефицита липидного компонента корнеоцитов;
4) противозудные/успокаивающие компоненты (например, ниацинамид, сквалан) предотвращают или облегчают зуд, тем самым предотвращая расчесывание кожи и нарушение ее физической целостности;
5) многофункциональные средства, поддерживающие регенерацию и дифференцировку эпидермиса (например, декспантенол), – ключевой фактор воздействия на патогенез ксероза, позволяют усилить эффекты других компонентов эмолента, стимулируют регенерацию и нормальную дифференцировку кератиноцитов.

Стоит подчеркнуть разницу между понятиями «эмоленты» и «эмоленты плюс»: первые не содержат фармакологически активных веществ и включают только базовые компоненты без самостоятельной терапевтической активности, такие как растительные масла, парафины, мочевина и т. д. Эмоленты плюс содержат биологически активные компоненты (растительного или бактериального происхождения, реже – синтетического), которые проявляют терапевтические эффекты и действуют в синергизме со вспомогательными веществами [24].

Одним из таких средств является липидовосполняющий бальзам для лица и тела младенцев, детей и взрослых Липикар бальзам АП + М (La Roche-Posay, Франция). В состав этого средства входят лизат бактерий *Vitreoscilla filiformis* – Aqua Posae filiformis (APF), микрорезил и термальная вода, оказывающие успокаивающее и противовоспалительное действие. Комплекс APF имеет доказанную эффективность в разрушении бактериальной биопленки и восстановлении нормального состава микробиома кожи [28, 29]. Микрорезил, входящий в состав бальзама, предотвращает образование биопленки *S. aureus*, ограничивая адгезию и пролиферацию этих бактерий. Кроме того, микрорезил укрепляет кожный барьер, регулирует увлажнение кожи, инактивирует воспалительную реакцию, повышает экспрессию антимикробных пептидов и ингибирует рецептор зуда [30]. В состав бальзама также входят активные ингредиенты с липидовосстанавливающим действием и ниацинамид в высокой концентрации. Таким образом, уникальный состав бальзама позволяет эффективно уменьшать зуд и раздражение, увеличивать период ремиссии и способствовать восстановлению нормального состава микробиома кожи.

Профилактический эффект применения эмолентов в сезон цветения различных растений у сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам больных АтД изучен не в полной мере, однако в ряде проведенных исследований были получены данные, указывающие на то, что применение эмолентов помогает задерживать проникновение пыльцевых аллергенов через поврежденный кожный барьер. В экспериментах R. Fölster-Holst et al. [13] было показано,

что пыльцевые аллергены в зависимости от их размера могут проникать в волосяные фолликулы (трансфолликулярный путь) на различную глубину. Было также доказано, что при трансфолликулярном проникновении пыльцевые аллергены способны вызывать сенсибилизацию организма. Волосяные фолликулы являются важной целью для аллергенов, так как они окружены плотной сетью дендритных клеток и представляют собой долгосрочный резервуар для веществ, контактирующих с кожей: время хранения веществ в волосяных фолликулах может достигать 1 нед. Следовательно, аллергены, проникающие в волосяные фолликулы, могут вызывать раздражение кожи в течение продолжительного периода времени.

Результаты исследований показали, что нанесение эмолентов на кожу ушей свиней может уменьшать проникновение аллергенов через волосяные фолликулы [31]. Аналогичный результат был получен в исследовании J. Lademann et al. [32], которые изучали проникновение пыльцевых аллергенов через волосяные фолликулы в *in vitro* моделях кожи уха свиньи и кожи человека. В исследовании C. Billmann-Eberwein et al. [33], проведенном на больных АтД, сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам, было показано, что нанесение на кожу обогащенного жирными кислотами эмолента перед аппликационным патч-тестом с пыльцевыми аллергенами предотвращало или уменьшало развитие воспаления кожи.

В 2022 г. в Москве на базе клиники ГНЦ «Институт иммунологии» проведено исследование клинической эффективности и безопасности применения косметических средств марки La Roche Posay – Lipikar Syndet (Липикар Синдет) и Lipikar Baume AP + M (Липикар Бальзам АП + М) в профилактике обострений АтД у детей и взрослых в сезон цветения различных растений. В одноцентровое простое открытое проспективное сравнительное исследование были включены 60 пациентов с диагнозом АтД легкой и средней степени тяжести, сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам, из которых сформировали две группы. Пациенты основной группы ежедневно использовали средства серии Lipikar и получали стандартную терапию АтД, пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию АтД. Исследование включало три визита, на каждом из которых кроме корнеометрии проводилась оценка тяжести АтД с использованием шкалы SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis), качества жизни и интенсивности кожного зуда. Первичной конечной точкой исследования было изменение показателей индекса SCORAD. Результаты показали, что в основной группе достоверно снизился индекс SCORAD к 14-му дню исследования, в то время как в контрольной группе изменений не отмечалось. Кроме того, к 28-му дню исследования индекс SCORAD в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной. При оценке вторичных конечных точек исследования было показано, что у пациентов основной группы улучшалось качество жизни, снижалась интенсивность кожного зуда и увеличивалась степень увлажненности кожи по сравнению с группой контроля. Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано. Таким образом, было продемонстрировано, что средства серии Lipikar в комплексе с медикаментозной терапией не только хорошо переносились больными АтД, но и способствовали уменьшению степени тяжести АтД, связанного с контактным воздействием пыльцевых аллергенов на кожу больных, что свидетельствует о протективном влиянии средств данной серии на функцию эпидермального барьера [34].

В ходе исследования также был рассчитан расход используемых средств за 28 дней исследования путем взвешивания. Данные представлены в виде медиан и интеквартильного размаха (Me [Q_1; Q_3]). Расход эмолента Липикар Бальзам АП + М у взрослых пациентов основной группы (19 чел.) составил 1350 г [950; 2100], у детей до 15 лет (11 чел.) – 980 г [520; 1585]. Минимальных расход эмолента Липикар АП + М у ребенка 6 лет составил 320 г. Максимальный расход эмолента Липикар Бальзам АП + М составил 2900 г. Расход моющего средства Липикар Синдет составил 950 г [550; 1750] у взрослых и 900 г [780; 1500] – у детей до 15 лет. Минимальных расход моющего средства Липикар Синдет составил 120 г, максимальный – 2200 г.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ

В настоящее время достаточно детально изучен вопрос о формировании чрескожной сенсибилизации: определена роль аллергенов клещей домашней пыли в поддержании хронического воспаления кожи больных АтД, доказано в экспериментальных моделях, что при чрескожной сенсибилизации к пищевым аллергенам (арахис, яйцо) развиваются системные реакции со стороны желудочно-кишечного и респираторного тракта [35]. В ряде исследований был рассмотрен вопрос о возможности использования эмолентов в качестве вторичной профилактики АтД и развития пищевой аллергии. В частности, в исследовании PEBBLES было показано, что профилактическое применение эмолентов 2 раза в день не менее 5 дней в неделю в течение 6 мес. у младенцев группы риска по развитию АтД препятствовало развитию сенсибилизации к пищевым аллергенам к 6-месячному возрасту и уменьшало проявления АтД к 6 и 12 мес. жизни [36]. Тем не менее все еще недостаточно изучены иммунологические реакции других органов-мишеней при чрескожной сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, не изучена роль чрескожной сенсибилизации к пыльцевым аллергенам в развитии атопического марша.

На совещании Совета экспертов были обсуждены проблемы, связанные с возможностями профилактики обострений АтД, обусловленных сезонным воздействием пыльцевых аллергенов. В ходе обсуждения были обозначены следующие проблемы.

1. Несмотря на частую встречаемость сенсибилизации к пыльцевым аллергенам у больных АтД и очевидность сезонных обострений заболевания, все еще не до конца изучены подлежащие иммунологические механизмы, не разработаны единые подходы к диагностике и лечению таких пациентов.
2. Со стороны врачей-специалистов и пациентов сохраняется недостаточная информированность о важности восстановления кожного барьера эмолентами, особенно в период активного воздействия пыльцевых аллергенов.

3. Необходимо повышать осведомленность врачей-специалистов и пациентов с АтД о проблеме формирования чрескожной сенсибилизации, в том числе к пищевым аллергенам, и рассмотреть применение эмолентов как одного из патогенетически обоснованных вариантов профилактики.

На основании результатов исследования была продемонстрирована научная обоснованность и эффективность применения средств серии Lipikar (Липикар Бальзам АП + М и Липикар Синдет) для профилактики обострений и снижения степени тяжести АтД, уменьшения кожного зуда, улучшения качества жизни детей и взрослых с пыльцевой сенсибилизацией в сезон цветения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе совещания Совета экспертов была рассмотрена проблема сезонных обострений АтД у лиц, сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам, и возможности ее профилактики. Наблюдаемое ухудшение тяжести течения АтД при контакте кожи с пыльцой даже у пациентов, не имеющих сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, делает вопрос сезонной профилактики актуальным для всех больных АтД. Другие иммунологические механизмы, кроме известных IgE-опосредованных реакций, запускаемых воздействием пыльцевых аллергенов через нарушенный кожный барьер, изучены не до конца, что требует дальнейших исследований с целью разработки персонифицированного подхода и единых алгоритмов диагностики и лечения таких пациентов.

В ходе обсуждения были сделаны следующие выводы.

1. Эмоленты рекомендованы в качестве базисной терапии для ухода за кожей больных АтД любого возраста и при любой степени тяжести заболевания. Современные эмоленты, применяемые у больных АтД, должны иметь в составе увлажняющие компоненты, липиды, смягчающие средства-эмоленты, успокаивающие и улучшающие дифференцировку эпидермиса средства, что обусловлено патогенетическими механизмами заболевания.

2. Эмолент Липикар Бальзам АП + М является эмолентом плюс: состав средства полностью соответствует концепции пяти ключевых компонентов и благодаря уникальному комплексу APF и микрорезилу благоприятно влияет на микробиом кожи, улучшает защитные свойства эпидермального барьера, что подтверждается клиническими исследованиями.

3. Средства серии Lipikar (Липикар Бальзам АП + М и Липикар Синдет) в комплексе с базисной терапией в сезон цветения различных растений у больных АтД, сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам, хорошо переносились пациентами, что приводило к уменьшению тяжести течения заболевания и улучшению качества жизни по сравнению с группой контроля.

4. Средства серии Lipikar могут рассматриваться в качестве профилактики сезонных обострений АтД в период цветения различных растений у всех больных АтД.

5. Требуется повышение информированности врачей-специалистов и врачей смежных специальностей, в первую очередь дерматологов и педиатров, о высоком риске развития чрескожной сенсибилизации к пищевым и аэроаллергенам, в том числе сезонным, у больных АтД, а также о возможностях профилактики.

6. Необходимо повышение осведомленности пациентов с сенсибилизацией к пыльцевыми аллергенам о доступных методах профилактики обострений АтД в сезон цветения растений, значимости ежедневного ухода за кожей и использовании эмолентов в комплексной терапии АтД в виде образовательных школ для пациентов, а также информационных памяток в электронном и печатном виде.

7. Рекомендована разработка алгоритма диагностики, профилактики и лечения пациентов с АтД, имеющих сенсибилизацию к пыльцевым аллергенам, с целью улучшения эффективности проводимой терапии и повышения качества жизни пациентов.

Поступила / Received 20.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 04.10.2023
Принята в печать / Accepted 09.10.2023

Список литературы / References

1. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации.* М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl. 1):8–16. https://doi.org/10.1159/000370220.
3. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):984–992. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x.
4. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):315–328. https://doi.org/10.1007/s12016-015-8508-5.
5. Birben E, Sackesen C, Turgutoğlu N, Kalayci O. The role of SPINK5 in asthma related physiological events in the airway epithelium. *Respir Med.* 2012;106(3):349–355. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.007.
6. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11. https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.10.002.
7. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1136–1143. https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911.
8. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):324–338. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3.
9. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15–26. https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1212660.
10. Hostetler SG, Kaffenberger B, Hostetler T, Zirwas MJ. The role of airborne proteins in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(1):22–31. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921737/.
11. Serhan N, Basso L, Sibilano R, Petitfils C, Meixiong J, Bonnart C et al. House dust mites activate nociceptor-mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation. *Nat Immunol.* 2019;20(11):1435–1443. https://doi.org/10.1038/s41590-019-0493-z.
12. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):96–103.e9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.015.
13. Fölster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, Dickschat U, Rippke F, Bohnsack K et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema - prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:539–548. https://doi.org/10.2147/CCID.S81700.
14. Knaysi G, Smith AR, Wilson JM, Wisniewski JA. The Skin as a Route of Allergen Exposure: Part II. Allergens and Role of the Microbiome and Environmental Exposures. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(1):7. https://doi.org/10.1007/s11882-017-0675-4.
15. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, Alkotob SS, Chan S, Bahnson HT et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy.* 2020;75(9):2185–2205. https://doi.org/10.1111/all.14304.
16. Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol.* 2004;34(8):2100–2109. https://doi.org/10.1002/eji.200425196.
17. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673–680. https://doi.org/10.1038/ni805.

18. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):976–984. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.041.
19. Tordesillas L, Goswami R, Benedé S, Grishina G, Dunkin D, Järvinen KM et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4965–4975. https://doi.org/10.1172/JCI75660.
20. Komai-Koma M, Brombacher F, Pushparaj PN, Arendse B, McSharry C, Alexander J et al. Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naïve mice. *Allergy.* 2012;67(9):1118–1126. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02859.x.
21. Wassmann-Otto A, Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis. *Allergy.* 2018;73(10):2046–2054. https://doi.org/10.1111/all.13454.
22. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(2 Pt 1):466–472. https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70395-7.
23. De Bruin-Weller M, Gadkari A, Auziere S, Simpson EL, Puig L, Barbarot S et al. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study in Europe and Canada. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):1026–1036. https://doi.org/10.1111/jdv.16003.
24. 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.
25. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, 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.
26. 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.
27. Giménez-Arnau A. Standards for the Protection of Skin Barrier Function. In: Agner T (ed.). *Skin Barrier Function.* Karger; 2016, pp. 123–134. https://doi.org/10.1159/000441588.
28. Guéniche A, Dahel K, Bastien P, Martin R, Nicolas JF, Breton L. Vitreoscilla filiformis bacterial extract to improve the efficacy of emollient used in atopic dermatitis symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(6):746–747. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02428.x.
29. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1357–1363. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x.
30. Mainzer C, Le Guillou M, Vyumvuhore R, Chadoutaud B, Bordes S, Closs B. Clinical Efficacy of Oligofructans from Ophiopogon japonicus in Reducing Atopic Dermatitis Flare-ups in Caucasian Patients. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):858–864. https://doi.org/10.2340/00015555-3224.
31. Meinke MC, Patzelt A, Richter H, Schanzer S, Sterry W, Filbry A et al. Prevention of follicular penetration: barrier-enhancing formulations against the penetration of pollen allergens into hair follicles. *Skin Pharmacol Physiol.* 2011;24(3):144–150. https://doi.org/10.1159/000323018.
32. Lademann J, Patzelt A, Richter H, Schanzer S, Sterry W, Filbry A et al. Comparison of two in vitro models for the analysis of follicular penetration and its prevention by barrier emulsions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72(3):600–604. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.02.003.
33. Billmann-Eberwein C, Rippke F, Ruzicka T, Krutmann J. Modulation of atopy patch test reactions by topical treatment of human skin with a fatty acid-rich emollient. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002;15(2):100–104. https://doi.org/10.1159/000049396.
34. Литовкина АО, Смольников ЕВ, Елисютина ОГ, Феденко ЕС. Современные эмоленты в профилактике обострений атопического дерматита в сезон цветения. *Российский аллергологический журнал.* 2023;20(1):41–51. https://doi.org/10.36691/RJA4136.
Litovkina AO, Smolnikov EV, Elisyutina OG, Fedenko ES. The role of modern emollients in prophylaxis of atopic dermatitis exacerbation during pollination season. *Russian Journal of Allergy.* 2023;20(1):41–51. (In Russ.) https://doi.org/10.36691/RJA4136.
35. Luger T, Amagai M, Dreno B, Dagnelie MA, Liao W, Kabashima K et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci.* 2021;102(3):142–157. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.007.
36. Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, Abramson MJ, Cranswick N, Robertson CF et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):e19–e21. https://doi.org/10.1111/bjd.15747.

Вклад авторов:

Написание статьи – **Е.С. Феденко, О.Б. Тамразова**
Научное редактирование – **И.Н. Захарова, О.В. Зайцева, А.Н. Пампура**
Все авторы в равной степени принимали участие в обсуждении роли пыльцевой аллергии в развитии обострений атопического дерматита и возможности их профилактики с использованием современных эмолентов серии Lipikar (La Roche-Posay, Франция).

Contribution of authors:

Text development – **Elena S. Fedenko, Olga B. Tamrazova**
Scientific editing – **Irina N. Zakharova, Olga V. Zaitseva, Alexander N. Pampura**
All authors discussed the role of pollen allergy in atopic dermatitis exacerbations and the possibility of their prevention using modern emollients of the Lipikar series (La Roche-Posay, France).

Информация об авторах:

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая поликлиническим отделением, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; efedks@gmail.com
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru
Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; olga6505963@yandex.ru
Пампура Александр Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; apampura@pedklin.ru
Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; anait_tamrazova@mail.ru

Information about the authors:

Elena S. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Outpatient Department, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; efedks@gmail.com
Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru
Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127473, Russia; olga6505963@yandex.ru
Alexander N. Pampura, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; apampura@pedklin.ru
Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenerology with a course of Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; anait_tamrazova@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-288

Клинический случай / Clinical case

Возможности применения осельтамивира у детей в современных условиях: клинический практикум

Д.А. Хавкина[1,2]✉, havkina@gmail.com, **П.В. Чухляев**[1,2], **Т.А. Руженцова**[1], **А.А. Гарбузов**[1], **Н.Н. Титова**[3], **Е.А. Кордубан**[4]

[1] Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

[2] Станция скорой и неотложной помощи имени А.С. Пучкова; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

[3] Семейный медицинский центр; 143989, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Маяковского, д. 14А

[4] Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 108819, Россия, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1

Резюме

По данным статистики, заболеваемость острыми респираторными заболеваниями среди детского населения значительно выше, чем у взрослого населения из-за незрелости иммунитета, начала активных контактов в организованных коллективах, нередко отсутствия привычек и навыков санитарной гигиены. В связи с анатомическими и физиологическими особенностями дети чаще имеют более выраженную симптоматику, что обусловливает не только более быстрое обращение к врачу, но и большую частоту случаев полипрагмазии в практике педиатра. В статье представлена подробная дифференциальная диагностика острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа и COVID-19, по ведущим клиническим симптомам и синдромам. Описаны возможности и особенности действия основных препаратов, применяемых для лечения гриппа и ОРВИ в детской практике, – осельтамивира, умифеновира и интерферона альфа-2b. На клинических примерах рассмотрена тактика выбора схемы лечения в рутинной работе педиатра с учетом влияния продолжающейся пандемии COVID-19 в современных условиях. Показаны преимущества применения осельтамивира при гриппе у детей. Первый клинический пример: ребенок 6 лет с диагнозом «острая инфекция верхних дыхательных путей: острый назофарингит, клинико-эпидемиологически – грипп, среднетяжелое течение». Выраженная лихорадка и лейкопения на 3-й день болезни указывали на вероятность прогрессирования заболевания и развитие осложнений, что обусловило выбор осельтамивира как наиболее эффективного и изученного препарата против гриппа. Второй клинический пример: ребенок 3 лет с диагнозом «острая инфекция верхних дыхательных путей: острый назофарингит, клинико-эпидемиологически – грипп». Высокие цифры лихорадки, выраженный нейтрофилез при отсутствии повышения числа лейкоцитов, высокий уровень С-реактивного белка в отсутствии признаков бактериальной инфекции продиктовали выбор осельтамивира. Практическое применение осельтамивира демонстрирует снижение риска развития тяжелых форм гриппа, купируя интоксикационный синдром и другие проявления гриппа, при своевременном приеме предотвращает развитие осложнений.

Ключевые слова: грипп, интерферон альфа-2b, осельтамивир, острые респираторные инфекции, умифеновир, COVID-19

Для цитирования: Хавкина ДА, Чухляев ПВ, Руженцова ТА, Гарбузов АА, Титова НН, Кордубан ЕА. Возможности применения осельтамивира у детей в современных условиях: клинический практикум. *Медицинский совет.* 2023;17(17):180–186. https://doi.org/10.21518/ms2023-288.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of using oseltamivir in children in modern conditions: clinical practice

Daria A. Khavkina[1,2] ✉, havkina@gmail.com, **Pavel V. Chukhliaev**[1,2], **Tatiana A. Ruzhentsova**[1], **Alexander A. Garbuzov**[1], **Natalia N. Titova**[3], **Ekaterina A. Korduban**[4]

[1] Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia

[2] Ambulance station named after A.S. Puchkova; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia

[3] Family Medical Center; 14A, Mayakovsky St., Balashikha, Moscow Region, 143989, Russia

[4] Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 8, Bldg. 1, Moskovsky Settlement, Village of Institute of Poliomyelitis, Moscow,108819, Russia

Abstract

According to statistics, the acute respiratory diseases incidence in the paediatric population is much higher than in the adult population, due to immature immune system, beginning of active contacts in organized groups, and often the lack of habits and skills in sanitary hygiene. Given the anatomical and physiological features, children often have more pronounced symptoms, which causes not only a faster visit to a doctor, but also more reports of polypharmacy in paediatric practice. The article presents a detailed differential diagnosis of acute respiratory viral infections, including influenza and COVID-19, according to the leading clinical symptoms and syndromes. The possibilities and features of the action of the main drugs used for the treatment of influenza and ARVI in children's practice – oseltamivir, umifenovir and interferon alpha-2b are described. Using

© Хавкина ДА, Чухляев ПВ, Руженцова ТА, Гарбузов АА, Титова НН, Кордубан ЕА, 2023

clinical examples, the tactics of choosing a treatment regimen in the routine work of a pediatrician, taking into account the impact of the ongoing COVID-19 pandemic in modern conditions, are considered. The advantages of using oseltamivir for influenza in children are shown. The first clinical case report: a 6-year-old child diagnosed with an acute upper respiratory infection: acute nasopharyngitis, clinical and epidemiological diagnosis – moderate to severe influenza. Severe fever and leukopenia syndrome on the third day of illness pointed to the possibility of disease progression and the development of complications, which justified selection of oseltamivir as the most effective and well-established anti-influenza drug. The second clinical case report: a 3-year-old child diagnosed with acute upper respiratory infection: acute nasopharyngitis, clinical and epidemiological diagnosis – influenza. High-grade fever, severe neutrophilia in the absence of elevated levels of leukocytes, a high level of C-reactive protein in the absence of signs of bacterial infection, determined the choice of oseltamivir. The practical administration of oseltamivir demonstrates reduction in the risk of developing severe influenza, reversing the intoxication syndrome and other manifestations of influenza, as well as prevention of the development of complications, if used in a timely manner.

Keywords: acute respiratory infections, COVID-19, influenza, interferon alpha-2b, oseltamivir, umifenovir

For citation: Khavkina DA, Chukhliaev PV, Ruzhentsova TA, Garbuzov AA, Titova NN, Korduban EA. The possibilities of using oseltamivir in children in modern conditions: clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):180–186. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-288.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острые респираторные заболевания (ОРИ) остаются одной из основных проблем здравоохранения. Эта общемировая тенденция сохраняется на протяжении 15 лет. Ежегодно их распространенность растет, увеличивается число случаев с атипичным течением и с сочетанной этиологией [1, 2]. Инфицированию различными видами возбудителей ОРИ в равной степени подвержены и взрослые, и дети. Однако, по данным статистики, заболеваемость среди детского населения значительно выше из-за незрелости иммунитета, начала активных контактов в организованных коллективах, нередко отсутствия привычек и навыков санитарной гигиены. Взрослые чаще переносят эпизоды ОРИ без соблюдения домашнего режима, принимают препараты по своему выбору, не обращаясь за медицинской помощью, не ограничивают контакты, таким образом, становясь источником инфицирования для окружающих. В связи с анатомическими и физиологическими особенностями дети чаще имеют более выраженную симптоматику, что обусловливает не только более быстрое обращение к врачу, но и большую частоту случаев полипрагмазии в практике педиатра [2]. Эта ситуация усугубилась с появлением COVID-19, что в значительной степени затруднило дифференциальную диагностику ОРИ [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Этиологический пейзаж возбудителей в детской инфекционной практике многообразен. Вместе с тем клиническая картина обусловленных ими заболеваний в целом сходна, что, как правило, без лабораторной диагностики не позволяет определить, каким из циркулирующих вирусов вызвано заболевание. Для большинства этиологических факторов в этом нет необходимости, поскольку лечение должно проводиться в соответствии с симптоматикой. Исключением остается грипп, который много лет сохранял лидирующую позицию среди возбудителей, выявленных у пациентов, умерших от респираторных инфекций. Большое число осложнений, более тяжелое и продолжительное течение заболевания обусловили необходимость применения при гриппе у многих пациентов активных этиотропных препаратов. С конца 2019 г. по числу случаев тяжелого течения и летальности с гриппом стал конкурировать новый возбудитель – SARS-CoV-2 [3, 4].

На конец 2022 г., по данным Роспотребнадзора, этиологическая структура ОРИ была представлена в основном риновирусами, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусами, отмечался прирост случаев гриппа, чаще всего пандемического H1N1, характеризующегося выраженной лихорадкой, интоксикацией, большей частотой развития поражения легких, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. В то же время у некоторых детей и взрослых может отмечаться легкое течение с небольшим повышением температуры тела, неярко выраженной интоксикацией и катаральной симптоматикой, что не позволяет отличить грипп от других ОРИ. Риск передачи возбудителя от таких больных наиболее высок, в том числе и с развитием тяжелых осложненных форм у заразившегося ребенка. Осложнения могут развиваться как в раннем, так и в позднем периоде заболевания. Для своевременного ограничения контактов заболевшего, для обеспечения необходимого контроля над состоянием пациента и назначения препаратов патогенетического и симптоматического действия в соответствии с ожидаемым течением заболевания, назначения эффективной этиотропной терапии, в первую очередь в группах риска, врачу нужно оценить вероятность наличия того или иного возбудителя непосредственно после осмотра пациента. Наибольшее значение это имеет для детей первых 3 лет жизни, когда выше риск быстрого развития стеноза гортани, бронхиолита, пневмонии и других осложнений.

У детей часто определить причину появления тех или иных симптомов помогает тщательно собранный анамнез с анализом контактов, предшествующих заболеванию.

Различия дифференциально-диагностических признаков ОРИ, вызванных тем или другим возбудителем, видны по длительности инкубационного периода и ведущему

клиническому синдрому. На наличие того или другого вируса может указать внешний вид больного, особенности лихорадки, проявления и выраженность катарального синдрома, характер осложнений. Как представлено в *табл.*, желудочно-кишечные проявления на фоне ОРИ встречаются при аденовирусной инфекции, гриппе, COVID-19 [3, 5]. Высыпания на коже различного характера регистрируются у некоторых детей при COVID-19 [4]. Однако и желудочно-кишечные, и кожные проявления могут быть результатом нежелательного действия применяющихся лекарственных средств независимо от этиологии заболевания.

Отличительной особенностью гриппа является выраженный, быстро нарастающий интоксикационный синдром, опережающий катаральные проявления примерно на сутки [2, 6]. В отличие от него, при COVID-19, вызванном разновидностями варианта Омикрон, циркулирующими по всему миру в настоящее время, чаще отмечается сочетание различных симптомов с первых суток: как катаральные проявления, так и интоксикационный синдром, нередко – диспепсические нарушения с рвотой, диареей, болями в животе [7, 8]. Как правило, симптоматика при новой коронавирусной инфекции нарастает постепенно – в течение нескольких дней.

Катаральная ангина (острый тонзиллит) и конъюнктивит – частые спутники аденовирусной инфекции практически с первых дней. Ларингит наиболее характерен для парагриппа, но может развиться и при респираторно-синцитиальной инфекции, и при других [5, 7]. При респираторно-синцитиальной инфекции у детей чаще развиваются бронхообструктивный синдром, бронхиолит, дыхательная недостаточность. Однако у детей школьного возраста нередко отмечают только симптомы поражения верхних дыхательных путей (фарингит). Для риновирусной инфекции типичны обильные водянистые выделения из носа, нередким осложнением является пневмония. При сезонной коронавирусной, метапневмовирусной и бокавирусной инфекциях, как правило, определяют признаки назофарингита. Иногда возможны желудочно-кишечные проявления и распространение инфекции на нижние дыхательные пути. Безусловно, следует учитывать и вероятность сочетанной этиологии [1]. Однако клиническая картина в большинстве случаев позволяет выделить ведущий синдром и назначить соответствующую терапию [6–9].

При всех вариантах ОРИ возможны развитие одинаковых осложнений: синусита, отита, пневмонии. Как показано в *табл.*, грипп отличается от других сезонных вирусных респираторных инфекций разнообразием и быстрым развитием тяжелых осложнений, что диктует необходимость при этой этиологии выбирать активную целенаправленную этиотропную терапию.

Таблица. Дифференциальная диагностика ОРИ по клинической картине
Table. Differential diagnosis of ARI guided by clinical presentation

Признаки	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	РС-инфекция	COVID-19
Инкубационный период	От нескольких часов до 4 дней	2–7 дней	2–12 дней	3–6 дней	2–14 дней
Ведущий клинический синдром / основное появление	Интоксикационный / лихорадка	Катаральный / ларингит	Катаральный / тонзиллофарингит, конъюнктивит	Катаральный / бронхит, у детей до 1 года – бронхиолит	Катаральный, интоксикационный / назофарингит, тонзиллофарингит
Лихорадка	Чаще высокая	Чаще умеренная	Чаще умеренная, длительная	Чаще умеренная с постепенным развитием	Как правило, умеренная или высокая
Катаральный синдром	Сухой кашель, сухость и першение в горле, реже заложенность носа и ринорея, яркая гиперемия зева	Сухой кашель, грубый осиплый голос, гиперемия зева	Конъюнктивит, ринорея, гиперемия зева, отек и гиперемия миндалин	Сухой кашель, экспираторная одышка, обструктивный синдром	Заложенность носа, водянистые выделения из носа, сухой кашель, боль в горле, гиперемия зева, миндалин
Симптомы нарушения функции ЖКТ	Возможны диарея, рвота, боли в животе	Не характерны	Возможны диарея, иногда боли в животе	Не характерны	Возможны диарея, рвота, боли в животе
Лимфоузлы	Не изменены	Не изменены	Генерализованная лимфаденопатия, лимфаденит	Лимфаденит региональный	Иногда лимфаденопатия
Кожные проявления	Не характерны	Не характерны	Не характерны	Не характерны	Возможна очаговая или генерализованная различного характера
Возможные осложнения	Острый бронхит, пневмония, респираторный дистресс-синдром, геморрагический синдром, миокардит, менингоэнцефалит, почечная недостаточность	Стеноз гортани, острый бронхит, пневмония, миокардит	Отит, синусит, пневмония, миокардит	Стеноз гортани, дыхательная недостаточность, пневмония	Пневмония, мультисистемный воспалительный синдром, цитокиновый шторм, васкулит, миокардит, менингоэнцефалит, почечная недостаточность

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Этиотропная терапия вирусных инфекций зависит от сценария развития заболевания, а ее эффективность – от направленности действия противовирусных средств, которые по механизму действия можно разделить на ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) – для лечения гриппа, ингибиторы фузии (умифеновир) – широкого спектра противовирусного действия, стимуляторы механизмов иммунного ответа (препараты на основе интерферона альфа-2b) [6, 9, 10]. Международным стандартом лечения гриппа является осельтамивир, однако, наряду с ним в отечественной педиатрической практике широко применяются умифеновир, препараты на основе интерферона альфа-2b и другие. Недавно прошли клинические исследования, подтвердившие высокую эффективность против гриппа представителя новой группы лекарственных средств, – ингибиторов одного из белков вируса – кэп-зависимой эндонуклеазы – балоксавира. Однако препарат отличает высокая стоимость и малый опыт применения у детей. В настоящее время он может применяться только для детей старше 12 лет.

В период пандемии COVID-19, когда наблюдается одновременный рост заболеваемости гриппом, не исключено сочетание двух возбудителей. При выборе препарата в такой ситуации следует ориентироваться на наличие контактов с больными, имеющими подтверждение того или другого диагноза, клиническую картину и при возможности результаты экспресс-тестов (иммунохроматографическим методом) или молекулярно-генетической диагностики (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) по мазку из носоглотки на наличие вируса гриппа или SARS-CoV-2.

В случае выраженной симптоматики гриппа и его лабораторного подтверждения, согласно действующим протоколам лечения и клиническим рекомендациям, препаратом выбора для детей является осельтамивир [10, 11]. При невозможности проведения лабораторной диагностики по каким-либо причинам в период эпидемии диагноз может быть поставлен клинико-эпидемиологически, с учетом имевшихся контактов с больными, у которых диагноз подтвержден.

Выбор осельтамивира при лечении гриппа у детей обусловлен быстрым развитием эффективности препарата: купированием интоксикации в течение от 1 до 2 дней, хорошей переносимостью, наиболее коротким периодом до элиминации вируса, снижением числа тяжелых форм [11]. Сочетание осельтамивира со стандартной патогенетической терапией существенно сокращает продолжительность заболевания, снижает риск развития осложнений, улучшает течение и исходы. Согласно инструкции препарат применяется с возраста 1 год, а в более раннем возрасте – при высоком риске или развитии жизнеугрожающих состояний (в рамках терапии «off label»).

Применение у детей ингибиторов фузии и интерферона альфа-2b стоит выбирать при вероятной или подтвержденной различной вирусной этиологии ОРИ, идентифицированной инфекции COVID-19. Правильный выбор препарата представлен в следующих клинических примерах.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

У пациента А. 6 лет (осмотр в присутствии матери), со слов матери, отмечены повышение температуры тела до 39,0 °С, многократная рвота, слабость, вялость, головная боль.

Анамнез заболевания: заболел остро, 2 дня назад, с повышением температуры тела до 39 °С, рвотой до 8 раз в сут., в связи с чем была вызвана скорая помощь. Лечение: метоклопрамид внутримышечно 0,3 мл, литическая смесь (анальгин 50% – 0,6 мл, папаверин 2% – 0,6 мл, супрастин 1% – 0,6 мл) внутримышечно. Рвоту больше не отмечали. Фебрильная температура сохранялась, несмотря на регулярный прием жаропонижающих средств. В связи с этим обратились к педиатру по месту жительства 20.11.2022. За несколько дней до появления симптомов посещал детский сад, где контактировал с детьми, у которых в течение нескольких последующих дней на фоне катаральных явлений лабораторно был выявлен вирус гриппа А. Группа закрыта на карантин.

Анамнез жизни – без особенностей, на диспансерном учете у специалистов не состоит, вакцинирован в соответствии с календарем, аллергических реакций нет.

На момент осмотра: температура тела – 38,0 °С, масса тела 30,5 кг, кожа и видимые слизистые обычной окраски, умеренной влажности, склеры чистые, яркая гиперемия зева, по результату риноскопии, – слизистая оболочка носовых ходов гиперемирована, отмечается небольшое количество слизистого, прозрачного отделяемого. Аускультативно: жесткое дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) – 24 в мин., тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 92 удара в минуту. Менингеальных симптомов нет. Симптомов раздражения брюшины не выявлено, дизурии нет, симптом поколачивания – отрицательный.

По данным лабораторной диагностики: лейкопения – $2{,}9 \times 10^9$/л, моноцитоз – 16,4%, лимфопения – $0{,}72 \times 10^9$/л. От взятия у ребенка мазка из носоглотки для экспресс-диагностики и исследования методом ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 и гриппа А / В мать отказалась.

Предварительный диагноз: «J06.9. Острая инфекция верхних дыхательных путей: острый назофарингит, клинико-эпидемиологически – грипп, среднетяжелое течение».

Лечение: осельтамивир 60 мг 2 раза в день в течение 5 дней; полоскания ротоглотки раствором на основе ромашки и календулы 3 раза в день в течение 5 дней, орошение носовых ходов изотоническим солевым раствором, при повышении температуры тела выше 38,5°С – ибупрофен.

На повторном приеме, через 7 дней от начала лечения (27.11.2022): катаральные и интоксикационные симптомы полностью купированы, активных жалоб нет, температура тела не выше 36,7 °С в течение 2 дней. Аускультативно: в легких – дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧДД – 24 в мин., тоны сердца звучны, ЧСС – 96 ударов в мин.

Заключительный диагноз: «J06.9 Острая инфекция верхних дыхательных путей: острый назофарингит, клинико-эпидемиологически – грипп. Выздоровление».

У этого ребенка выраженная лихорадка и лейкопения на 3-й день болезни указывали на вероятность прогрессирования заболевания и развитие осложнений, что с учетом эпидемиологического анамнеза обусловило выбор осельтамивира как наиболее эффективного и изученного препарата против гриппа.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

У пациентки Б. 3 лет (осмотр в присутствии отца 27.11.2022), со слов отца, жалобы на повышение температуры тела до 39,5 °С, покашливание, вялость.

Анамнез заболевания: заболела остро, 26.11.2022, когда поднялась температура, возникла однократная рвота, появилось покашливание. После приема жаропонижающего препарата отмечалось небольшое кратковременное снижение температуры тела, в связи с чем обратились к педиатру. За 3 дня до появления клинических симптомов девочка контактировала с детьми на детской площадке. У двух из них в последующие дни был подтвержден лабораторно грипп А.

На момент осмотра: температура тела 37,5 °С (после приема жаропонижающего), подчелюстные лимфоузлы до 0,6 см в диаметре, эластичной консистенции, безболезненные при пальпации. При фарингоскопии визуализируется яркая гиперемия зева. Аускультативно: в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 26 в мин., тоны сердца звучны, ЧСС – 114 ударов в мин. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют, менингеальных симптомов нет.

По данным лабораторной диагностики: нейтрофилез – 73%, лимфопения – 17%, С-реактивный белок – 11 мг/л. От взятия у ребенка биоматериала из носоглотки для экспресс-анализа и диагностики методом ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 и гриппа А / В отец отказался.

Предварительный диагноз: «J06.9. Острая инфекция верхних дыхательных путей: острый назофарингит, клинико-эпидемиологически – грипп».

Лечение: осельтамивир суспензия по 2,5 мл 2 раза в день в течение 5 дней; комплексный препарат на растительной основе («Тонзилгон») 15 капель 4 раза в день после еды, не запивая водой, в течение 5 дней, орошение носовых ходов изотоническим солевым раствором («Аквалор») по 1 дозе в каждый носовой ход 4 раза в день, при повышении температуры тела выше 38,0°С – ибупрофен.

На повторном приеме через 7 дней жалоб, со слов отца, нет. Со 2-х сут. лечения (с 28.11.2022) температура тела – 37,3 °С, небольшой сухой кашель, небольшая заложенность носа и немного водянистых выделений из носовых ходов. С 5-х сут. терапии (с 01.12.2022) температура тела полностью нормализовалась, остался редкий сухой кашель.

При осмотре – без отклонений от возрастной нормы.

Заключительный диагноз: «J06.9 Острая инфекция верхних дыхательных путей: острый назофарингит, клинико-эпидемиологически – грипп. Выздоровление».

У этого ребенка высокие цифры лихорадки, выраженный нейтрофилез при отсутствии повышения числа лейкоцитов, высокий уровень С-реактивного белка при отсутствии признаков бактериальной инфекции были своевременно расценены как маркеры вероятности тяжелого течения, что, с учетом эпидемиологического анамнеза, продиктовало выбор осельтамивира как препарата, быстро и активно действующего против вируса гриппа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение осельтамивира в указанных клинических примерах при отсутствии лабораторного подтверждения вируса гриппа может вызывать сомнения, поскольку ингибиторы нейраминидазы активны только в отношении вирусов гриппа, в то время как против других возбудителей их эффективность не доказана.

Несмотря на отсутствие лабораторного подтверждения вируса гриппа, применение осельтамивира в примере 1 оправдано в первую очередь выраженными клиническими и лабораторными проявлениями, типичными для гриппа с риском тяжелого течения, а также данными эпидемиологического анамнеза. За несколько дней до появления симптомов, пациент А. контактировал с детьми, находившимися в инкубационном периоде, а, возможно, в первые сутки их заболевания, что нередко встречается в детских коллективах. Диагноз подтвердился позднее, группа была закрыта на карантин, однако передача вируса гриппа уже произошла. Клинически, как следует из примера 1, преобладала выраженная интоксикационная симптоматика: рвота до 8 раз в сутки, головная боль, фебрильная лихорадка, лабораторно отмечались лимфопения, лейкопения, моноцитоз. Это сочетание клинических и лабораторных проявлений, безусловно, характерно для инфицирования вирусами гриппа. Совокупность данных эпидемиологического анамнеза, клинических признаков и лабораторных показателей для купирования симптоматики и предотвращения развития осложнений позволили применить осельтамивир в отсутствии лабораторного подтверждения возбудителя. Правильность назначенной терапии подтверждает положительный эффект от лечения.

В клиническом примере 2, несмотря на данные эпидемиологического анамнеза (контакт с детьми, находившимися в инкубационном периоде или в первые сутки подтвержденного в последующем гриппа А, за 3 дня до появления симптомов) и наличие клинических признаков, характерных для гриппа (лихорадка, сухой кашель, слабость, однократная рвота, при осмотре – яркая гиперемия зева), лабораторные показатели могут вызвать сомнения. Нейтрофилез, лимфопения и повышение С-реактивного белка, как правило, сопровождают бактериальные инфекции. Однако при отсутствии повышения числа лейкоцитов повышение доли нейтрофилов в периферической крови свидетельствует о наличии активной вирусной этиологии с риском развития тяжелого течения. Повышение в сыворотке крови уровня С-реактивного белка свидетельствует о наличии выраженного воспалительного процесса,

но также может указывать на активность вирусного воспалительного процесса. Таким образом, суммируя эпидемиологический анамнез, клиническую картину и лабораторные показатели, можно сделать вывод о необходимости применения осельтамивира для ребенка Б.

Представленные примеры подтверждают результаты проведенных ранее исследований и данные публикаций предыдущих лет об эффективности, необходимости и безопасности применения осельтамивира у детей, больных гриппом [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в современных условиях циркуляции различных возбудителей ОРИ дифференциальная диагностика по клинической картине по-прежнему актуальна, особенно при отсутствии возможности лабораторного подтверждения диагноза.

Осельтамивир остается основным препаратом, признанным во всех странах мира, для лечения гриппа у детей в возрасте старше одного года. Данный препарат снижает риск развития тяжелых форм, способствует купированию интоксикационного синдрома и других проявлений гриппа, при своевременном приеме предотвращает развитие осложнений.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. Применение осельтамивира у детей с симптомами ОРИ обосновано при подтверждении вируса гриппа по данным диагностики лабораторными методами и по клинико-эпидемиологическим данным.

2. В условиях циркуляции различных штаммов гриппа, SARS-CoV-2 и других возбудителей ОРВИ есть вероятность сочетанной этиологии острой респираторной симптоматики у ребенка. При выборе этиотропной терапии следует ориентироваться на клиническую картину, данные эпидемиологического анамнеза и лабораторной диагностики. При ведущем синдромном комплексе гриппа рекомендовано применение осельтамивира.

Поступила / Received 23.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2023
Принята в печать / Accepted 25.08.2023

Список литературы / References

1. Николаева СВ, Хлыповка ЮН, Горелов АВ. Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей. *Медицинский совет.* 2022;(12):40–43. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-40-43.
Nikolaeva SV, Khlypovka YuN, Gorelov AV. Acute respiratory infections of concomitant etiology in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(12):40–43. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-40-43.
2. Николаева СВ, Хлыповка ЮН, Шушакова ЕК, Мешкова НА, Хавкина ДА, Чухляев ПВ, Руженцова ТА. Особенности течения гриппа при сочетании с другими вирусами у детей. *Медицинский алфавит.* 2021;(32):7–9. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-7-9.
Nikolaeva SV, Khlypovka YuN, Shushakova EK, Meshkova NA, Khavkina DA, Chukhliaev PV, Ruzhentsova TA. Features of influenza's course in combination with other viruses in children. *Medical Alphabet.* 2021;(32):7–9. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-7-9.
3. Попова РВ, Руженцова ТА, Хавкина ДА, Чухляев ПВ, Гарбузов АА, Мешкова НА. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(3):154–157. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-154-157.
Popova RV, Ruzhentsova TA, Khavkina DA, Chukhlyaev PV, Garbuzov AA, Meshkova NA. Gastrointestinal Tract Disorders in COVID-19 Infected Children. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii.* 2020;(3):154–157. (In Russ.) https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-154-157.
4. Руженцова ТА, Хавкина ДА, Чухляев ПВ, Гарбузов АА, Попова РВ, Мешкова НА Экзантемы при COVID-19 у детей: нужна ли дополнительная терапия? *Медицинский алфавит.* 2020;(34):32–35. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-32-35.
Ruzhentsova TA, Khavkina DA, Chukhlyaev PV, Garbuzov AA, Popova RV, Meshkova NA. Exanthema on background of COVID-19 in children: is additional therapy needed? *Medical Alphabet.* 2020;(34):32–35. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-32-35.
5. Купченко АН, Понежева ЖБ. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. *Архивъ внутренней медицины.* 2016;6(1):6–12. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-6-12.
Kupchenko AN, Ponezheva ZB. Actual methods' of diagnosis and treatment arvi. *Russian Archive of Internal Medicine.* 2016;6(1):6–12. (In Russ.) https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-6-12.
6. Руженцова ТА, Мешкова НА, Хавкина ДА. Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-26 с витаминами Е и С на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты мета-анализа. *Инфекционные болезни.* 2020;18(2):68–79. https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-68-78.
Ruzhentsova TA, Meshkova NA, Khavkina DA. Effects of combination therapy with interferon alpha-2b and vitamins E and C on the course of acute respiratory infections and influenza in children: results of meta-analysis. *Infectious Diseases.* 2020;18(2):68–78. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-68-78.
7. Болатова ДГ, Кайргельдинова МК, Кажыбай МЕ, Мырзакулова АС, Турлыбекова СА, Син МА и др. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей по данным детской больницы г. Караганды. *Детские инфекции.* 2022;21(1):45–48. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-45-48.
Bolatova DG, Kayrgel'dinova MK, Kazhybay MY, Myrzakulova AS, Turlybekova SA, Sin MA et al. Clinical characteristics of a new coronavirus infection (COVID-19) in children hospitalized in a hospital in Karaganda. *Children Infections.* 2022;21(1):45–48. (In Russ.) https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-45-48.
8. Вечорко ВИ, Аверков ОВ, Зимин АА. Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон – клиника, лечение, профилактика (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(6):3228. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3228.
Vechorko VI, Averkov OV, Zimin AA. New SARS-CoV-2 Omicron variant – clinical picture, treatment, prevention (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2022;21(6):3228. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3228.
9. Huang L, Zhang L, Liu Y, Luo R, Zeng L, Telegina I, Vlassov VV. Arbidol for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017(2):CD011489. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011489.pub2.
10. Лазарева НБ. Грипп в эпоху COVID-19: принципы современной фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2021;(16):100–108. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-100-108.
Lazareva NB. Influenza in the COVID-19 era: principles of modern pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet.* 2021;(16):100–108. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-100-108.
11. Цветков ВВ, Голобоков ГС. Ингибиторы нейраминидазы – золотой стандарт противовирусной терапии гриппа типа А. *Медицинский совет.* 2017;(4):25–30. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-25-30.
Tsvetkov VV, Golobkov GS. Neuraminidase inhibitors – the gold standard of antiviral influenza a therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(4):25–30. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-25-30.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.А. Хавкина**
Концепция и дизайн исследования – **Д.А. Хавкина**
Нап*исание текста* – **Д.А. Хавкина**
Сбор и обработка материала – **Д.А. Хавкина, П.В. Чухляев, Н.Н. Титова**

Обзор литературы – **Д.А. Хавкина, П.В. Чухляев, А.А. Гарбузов**
Анализ материала – **Т.А. Руженцова, Е.А. Кордубан**
Редактирование – **П.В. Чухляев, Т.А. Руженцова, А.А. Гарбузов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.А. Хавкина, Т.А. Руженцова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Daria A. Khavkina**
Study concept and design – **Daria A. Khavkina**
Text development – **Daria A. Khavkina**
Collection and processing of material – **Daria A. Khavkina, Natalia N. Titova**
Literature review – **Daria A. Khavkina, Pavel V. Chukhliaev, Alexander A. Garbuzov**
Material analysis – **Tatiana A. Ruzhentsova, Ekaterina A. Korduban**
Editing – **Pavel V. Chukhliaev, Tatiana A. Ruzhentsova, Alexander A. Garbuzov**
Approval of the final version of the article – **Daria A. Khavkina, Tatiana A. Ruzhentsova**

Информация об авторах:

Хавкина Дарья Александровна, младший научный сотрудник клинического отдела, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; врач-терапевт, Станция скорой и неотложной помощи имени А.С. Пучкова; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10 https://orcid.org/0000-0001-5919-9841, havkina@gmail.com

Чухляев Павел Владимирович, младший научный сотрудник научного клинико-диагностического отдела, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; врач-терапевт, Станция скорой и неотложной помощи имени А.С. Пучкова; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; https://orcid.org/0000-0003-1210-1215, pafachka@gmail.com

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., заместитель директора по клинической работе, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; https://orcid.org/0000-0002-6945-2019, ruzhencova@gmail.com

Гарбузов Александр Александрович, младший научный сотрудник клинического отдела, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского; 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; https://orcid.org/0000-0002-3378-8418, os.vertebra@mail.ru

Титова Наталья Николаевна, врач-педиатр, Семейный медицинский центр; 143989, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Маяковского, д. 14А; https://orcid.org/0000-0003-2998-2899, natali5484@mail.ru

Кордубан Екатерина Александровна, руководитель направления по работе с регуляторными органами и продажам, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 108819, Россия, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, к. 1; e.korduban@gmail.com

Information about the authors:

Daria A. Khavkina, Junior Researcher of the Clinical Department, Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; General Practitioner, Ambulance Station named after A.S. Puchkov; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5919-9841, havkina@gmail.com

Pavel V. Chukhliaev, Junior Researcher of the Scientific Clinical and Diagnostic Department of Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; General Practitioner, Ambulance Station named after A.S. Puchkov, 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1210-1215, pafachka@gmail.com

Tatiana A. Ruzhentsova, Dr. Sci (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6945-2019, ruzhencova@gmail.com

Alexander A. Garbuzov, Junior Researcher of the Clinical Department, Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3378-8418, os.vertebra@mail.ru

Natalia N. Titova, Pediatrician, Family Medical Center; 14A, Mayakovsky St., Balashikha, Moscow Region, 143989, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2998-2899, natali5484@mail.ru

Ekaterina A. Korduban, Head of Regulatory Affairs and Sales, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 8, 1, 8, Bldg. 1, Moskovsky Settlement, Village of Institute of Poliomyelitis, Moscow,108819, Russia; e.korduban@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-386

Оригинальная статья / Original article

Особенности постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой форме

А.С. Чернявская[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-3068-762X, a.chernyawskaya@gmail.com
О.И. Симонова[1,2,3], https://orcid.org/0000-0002-2367-9920, oisimonova@mail.ru
Н.Ю. Каширская[4,5], https://orcid.org/0000-0003-0503-6371, kashirskayanj@mail.ru

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

[2] Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

[3] Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

[4] Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

[5] Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Введение. Дети, перенесшие COVID-19, могут длительное время предъявлять жалобы со стороны различных органов и систем, влияющие на качество их жизни.

Цель. Определить распространенность и характеристики постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой форме.

Материалы и методы. Данное одноцентровое исследование «случай – контроль» включало 206 детей, перенесших COVID-19, и 176 детей, перенесших другие острые респираторные инфекции в легкой форме. Диагноз «COVID-19» был подтвержден путем полимеразной цепной реакции. Пациенты были оценены в среднем через 1 год после перенесенной инфекции. Средний возраст респондентов составил 8,8 года в группе «случаев» и 8,4 года в группе «контроля», девочки составили 55% (114) и 50% (88) соответственно. Использован опросник Международного консорциума по тяжелым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям ISARIC COVID-19 для детей. Оценена распространенность, длительность и характеристика персистирующих симптомов, а также проведен сравнительный анализ указанных симптомов между группами пациентов.

Результаты и обсуждение. К наиболее часто встречающимся персистирующим симптомам COVID-19 относились потеря вкуса – 8,7% [ДИ: 5,3%; 13,1%], усталость – 8,7% [ДИ: 4,9%; 13,1%], боль в груди – 4,9% [ДИ: 1,9%; 7,8%], головная боль – 2,4% [ДИ: 1,0%; 4,9%], ощущение покалываний (в ладонях/ступнях) – 2,4% [ДИ: 0,5%; 4,9%]. Дети контрольной группы страдали от схожих симптомов, однако в группе COVID-19 значимо более часто выявлялись усталость/утомляемость и потеря вкуса. В основном статистически значимой разницы между манифестациями различных групп симптомов у пациентов через 1 год после перенесенной COVID-19 и после других острых респираторных инфекций выявлено не было. Распространенность постковидного синдрома в соответствии с определением ВОЗ у пациентов через 1 год после COVID-19 составила 1,5% [ДИ: 0,0%; 3,4%].

Выводы. Дети, перенесшие в легкой форме острые респираторные инфекции, в т. ч. COVID-19, в небольшом проценте случаев могут страдать от персистирующих симптомов даже спустя 1 год после инфекции и требовать повышенного внимания клиницистов.

Ключевые слова: постковидный синдром у детей, состояние после перенесенного COVID-19, долгосрочные последствия COVID-19, ОРВИ, исследование «случай – контроль», персистирующие симптомы

Для цитирования: Чернявская АС, Симонова ОИ, Каширская НЮ. Особенности постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой форме. *Медицинский совет*. 2023;17(17):187–193. https://doi.org/10.21518/ms2023-386.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of post COVID-19 condition in children after mild COVID-19

Anastasia S. Chernyavskaya[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-3068-762X, ana.wazowski@yandex.ru
Olga I. Simonova[1,2,3], https://orcid.org/0000-0002-2367-9920, oisimonova@mail.ru
Nataliya Yu. Kashirskaya[4,5], https://orcid.org/0000-0003-0503-6371, kashirskayanj@mail.ru

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

[2] National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia

[3] Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

[4] Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

[5] Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

© Чернявская АС, Симонова ОИ, Каширская НЮ, 2023

Abstract

Introduction. Post COVID-19 condition in children causes variety of persistent symptoms such as fatigue, post-exertional malaise, cognitive problems, muscle pain and can affect different aspects of patient's life.

Aim. The aim of this study was to describe the prevalence and characteristics of persistent symptoms of COVID-19 in non-hospitalized pediatric patients one year after infection.

Material and methods. This is a single center case-control study including children and young people (COVID-19 as cases and other acute respiratory infections as controls). A survey using ISARIC Global COVID-19 paediatric follow-up questionnaire was conducted by a pediatrician in person or via telephone interview one year after infection. Post COVID-19 condition was defined using WHO case definition.

Results and discussion. 206 cases and 176 controls were analyzed. The mean ages of cases and controls were 8.8 years and 8.4 years accordingly, with 55% and 50% being females. The most frequent persistent symptoms in cases at 1 year were loss of taste – 8.7% [5.3%; 13.1%], fatigue – 8.7% [4.9%; 13.1%], chest pain – 4.9% [1.9%; 7.8%], headache – 2.4% [1.0%; 4.9%], tingling – 2.4% [0.5%; 4.9%]. Controls had similar persistent symptoms, but cases had significantly higher rates of sensory disturbances (taste/smell alterations) and fatigue. There were no statistically significant differences between other groups of symptoms found. Prevalence of post COVID-19 condition in cases group was 1.5% [0.0%; 3.4%].

Conclusion. Prevalence of post COVID-19 condition in children one year after mild infection is low. However, compared to other respiratory infections, COVID-19 may cause persistent taste/smell disturbances and fatigue.

Keywords: COVID-19 in children, Post COVID-19 condition, Long COVID, ARVI, case-control study, Post-acute sequelae

For citation: Chernyavskaya AS, Simonova OI, Kashirskaya NYu. Characteristics of post COVID-19 condition in children after mild COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):187–193. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-386.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внимание мирового медицинского сообщества с конца 2021 г. приковано к долгосрочным последствиям новой коронавирусной инфекции, которые в русскоязычной медицинской версии принято называть постковидным синдромом (ПКС), или «долгим ковидом».

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), впервые данному в октябре 2021 г., постковидный синдром – это состояние, характеризующееся сохранением или развитием новых симптомов у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию или подтвержденным заражением в анамнезе через 3 мес. после первых симптомов COVID-19, которое длится не менее 2 мес. и не может быть объяснено альтернативным диагнозом[1].

Дети, перенесшие COVID-19, могут длительное время предъявлять жалобы на симптомы со стороны различных органов и систем, влияющие на качество их жизни и способность к обучению. Согласно исследованиям отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции у детей, постковидное состояние может проявляться широким спектром симптомов, в частности усталостью, снижением толерантности к физической нагрузке, трудностями с концентрацией, кашлем/насморком, болью в мышцах и суставах и др. [1–8].

Диагностика и лечение постковидного синдрома являются социально значимой проблемой, требующей динамического наблюдения за пациентами и возможной разработки программ реабилитации. В настоящее время опубликовано большое количество исследований, посвященных последствиям новой коронавирусной инфекции у детей, повышенное внимание ученых приковано к пациентам, которые перенесли заболевание в тяжелой форме и/или были госпитализированы в стационар [9, 10]. Согласно имеющимся данным, пациенты, госпитализированные в стационар в острую фазу COVID-19, подвержены более высокому риску развития постковидного синдрома в дальнейшем [11]. Исследования, касающиеся постковидного синдрома у детей после легкого течения острой инфекции COVID-19, в свою очередь, не столь многочисленны, что требует более тщательного внимания к данной группе пациентов [12].

К факторам риска развития постковидного синдрома относятся также сопутствующие хронические заболевания, что делает актуальным включение в научные исследования детей с отягощенным преморбидным фоном [11, 13].

Исследования постковидного синдрома в педиатрии с включением контрольной группы (детей, перенесших другую острую респираторную инфекцию) являются более валидными и отражают отличительные клинические особенности последствий COVID-19 [2]. Исследования «случай – контроль» показывают, что у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, могут статистически значимо чаще выявляться такие симптомы, как нарушения обоняния и вкуса, дисциркуляторные нарушения, утомляемость, боль в мышцах [14].

Цель исследования – определить распространенность и характеристики постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой форме.

Задачи исследования:

1. Определить распространенность постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой форме.
2. Оценить характерные персистирующие симптомы у детей с постковидным синдромом, перенесших инфекцию в легкой форме.

[1] World Health Organization (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. World Health Organization. Available at: https://iris.who.int/handle/10665/345824.

3. Сравнить персистирующие симптомы после новой коронавирусной инфекции и после других острых респираторных инфекций у детей, протекавших в легкой форме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое исследование «случай – контроль» проводилось в условиях клинической базы кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета, одобрено Локальным этическим комитетом Университета (протокол №01-22 от 20.01.2022 г.).

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- Возраст от 1 мес. до 17 лет 11 мес.
- Перенесенная новая коронавирусная инфекция, подтвержденная по результатам ПЦР-анализа на SARS-CoV2.
- Перенесенная другая респираторная инфекция с отрицательным результатом ПЦР-анализа на SARS-CoV2 в острый период заболевания.
- Острый период заболевания не потребовал госпитализации пациента в круглосуточный стационар.
- Добровольное информированное согласие законных представителей пациента и самого пациента (при достижении им возраста 14 лет) на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Отсутствие результатов ПЦР-анализа на SARS-CoV2 в остром периоде инфекции.
- Острый период заболевания потребовал госпитализации пациента в круглосуточный стационар.
- Отсутствие добровольного информированного согласия законных представителей пациента и/или самого пациента (при достижении им возраста 14 лет) на участие в исследовании.

В рамках данного когортного исследования «случай – контроль» были отобраны «случаи» (перенесшие COVID-19) и «контроль» (перенесшие другую респираторную инфекцию). Проводилась ретроспективная оценка медицинской документации для выявления пациентов, соответствующих критериям включения в исследование, затем проспективно однократно проводился опрос пациентов врачом-педиатром очно на приеме или заочно в ходе телефонного интервью через 1 год после перенесенной инфекции.

Пациенты были оценены по опроснику Международного консорциума по тяжелым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям ISARIC COVID-19 для детей, который затрагивает аспекты анамнеза жизни, сопутствующих заболеваний, статуса вакцинации, особенности острой фазы COVID-19, персистирующие симптомы (с оценкой их тяжести и длительности), а также качество жизни и самооценку состояния здоровья после COVID-19[2]. Данный опросник заполнялся законными представителями от имени своих детей и детьми самостоятельно при условии достижения ими возраста 14 лет.

Была рассмотрена распространенность постковидного синдрома среди включенных в исследование пациентов, а также характеристика персистирующих симптомов после перенесенной инфекции COVID-19. Также проведено сравнение персистирующих симптомов после новой коронавирусной инфекции и после других острых респираторных инфекций у детей.

Базовые характеристики респондентов описаны с использованием медианы и межквартильного диапазона в случае непрерывных переменных и частот в случае категориальных переменных.

Распространенность симптомов среди респондентов оценивалась с использованием двух подходов: 1-й – учитывались все симптомы, присутствующие у респондентов на момент опроса, 2-й – учитывались симптомы, начавшиеся не позднее чем через 3 мес. после острой фазы инфекции. Второй подход соответствует официальному определению постковидного синдрома, введенному ВОЗ[3]. Собственно распространенность оценивается как число респондентов, заявивших о наличии симптома в соответствии с первым или вторым подходом, деленное на общее число респондентов. При анализе групп симптомов считалось, что у респондента есть манифестация определенной группы, если у него есть хотя бы один симптом из этой группы, удовлетворяющий первому или второму подходу.

Сравнение групп детей, переболевших новой коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными инфекциями, проводилось с использованием процедуры Bootstrap (1 000 синтетических выборок) для получения оценки доверительных интервалов для средней распространенности и значимости разницы между пропорциями. Значимость разницы между пропорциями оценивалась с использованием точного теста Фишера. Мы считали разницу в пропорциях значимой, если значение p-value было меньше 10%.

Анализ проводился в среде программирования R (версия 4.0.2) с использованием следующих библиотек: dplyr, foreign, ggraph, ggforce.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе ретроспективного анализа медицинской документации выявлен 221 пациент, перенесший новую коронавирусную инфекцию, и 249 пациентов, перенесших другую острую респираторную инфекцию, соответствующих критериям включения в исследование. Все пациенты перенесли инфекцию в период с ноября 2020 г. по ноябрь 2021 г.

Для дальнейшего наблюдения и опроса были доступны 206 из 221 пациента, перенесших новую коронавирусную инфекцию (12 отказались от участия в исследовании, с 3 не удалось связаться), и 176 из 249 пациентов, перенесших другую респираторную инфекцию (45 отказались от участия в исследовании, с 28 не удалось связаться).

Все пациенты были оценены в среднем через 1 год после перенесенной инфекции. Средний возраст

[2] ISARIC COVID-19 Global Follow Up Working Group. ISARIC Global COVID-19 follow up study protocol. 2020. Available at: https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/paediatric-follow-up.

[3] World Health Organization (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. World Health Organization. Available at: https://iris.who.int/handle/10665/345824.

респондентов составил 8,8 года в группе «случаев» и 8,4 года в группе «контроля», девочки составили 55% (114) и 50% (88) соответственно. К наиболее частым сопутствующим заболеваниям, которые могли повлиять на течение постковидного периода у включенных в исследование детей, относились заболевания дыхательной системы (21%), бронхиальная астма (12%), патология желудочно-кишечного тракта (3,9%), неврологические заболевания (2,9%) (*табл. 1*).

Персистирующие симптомы через 1 год после перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей были разнообразны и затрагивали многие органы и системы,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
***Table* 1.** Characteristics of patients included in the study

Характеристика	1 год после перенесенной инфекции	
	Случаи COVID-19, n = 206 *	Контроль (другие респираторные инфекции), n = 176 *
Возраст, лет	8,8 (5,9, 12,1)/ 206,0	8,4 (5,8, 11,2)/176,0
Женский пол	114/206 (55%)	88/176 (50%)
Время, прошедшее от острой фазы инфекции до проведения опроса, мес.	12,1 (11,5, 13,2)/ 187,0	12,9 (11,8, 13,3)/174,0
Ребенок родился недоношенным (<37 нед. гестации)	6/206 (2,9%)	6/176 (3,4%)
Сопутствующие заболевания в анамнезе		
Неврологические заболевания	6/206 (2,9%)	4/176 (2,3%)
Заболевания сердца	1/206 (0,5%)	2/176 (1,1%)
Заболевания дыхательной системы (кроме астмы)	44/206 (21%)	2/176 (1,1%)
Астма (по заключению врача)	25/206 (12%)	22/176 (12%)
Аллергический ринит	2/206 (1,0%)	4/176 (2,3%)
Пищевая аллергия	3/206 (1,5%)	3/176 (1,7%)
Атопический дерматит/экзема	5/206 (2,4%)	5/176 (2,8%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	8/206 (3,9%)	6/176 (3,4%)
Болезни системы крови	2/206 (1,0%)	1/176 (0,6%)
Сахарный диабет	0/206 (0%)	1/176 (0,6%)
Другие эндокринные нарушения (кроме сахарного диабета)	0/206 (0%)	1/176 (0,6%)
Болезни почек	3/206 (1,5%)	2/176 (1,1%)
Избыточный вес или ожирение	2/206 (1,0%)	1/176 (0,6%)
Нарушение питания	2/206 (1,0%)	1/176 (0,6%)
Ревматологические заболевания	0/206 (0%)	1/176 (0,6%)

* n (%); медиана (IQR)/N; n/N (%).

к наиболее часто встречающимся симптомам относились потеря вкуса – 8,7% [ДИ: 5,3%; 13,1%], усталость и утомляемость – 8,7% [ДИ: 4,9%; 13,1%], боль в груди – 4,9% [ДИ: 1,9%; 7,8%], головная боль – 2,4% [ДИ: 1,0%; 4,9%], ощущение покалываний (в ладонях/ступнях) – 2,4% [ДИ: 0,5%; 4,9%]. После других острых респираторных инфекций дети страдали от схожих симптомов, таких как боль в груди – 4,5% [ДИ: 1,7%; 7,4%], головная боль – 4,0% [ДИ: 1,1%; 7,4%], потеря вкуса – 4,0% [ДИ: 1,1%; 6,8%], усталость – 4,0% [ДИ: 1,7%; 7,4%], тошнота – 3,4% [ДИ: 1,1%; 6,2%]. Однако у пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с группой контроля значимо более часто выявлялись усталость/утомляемость и потеря вкуса (p-value 0,07 и 0,08 соответственно) (*табл. 2*).

Согласно данным литературы, при постковидном синдроме у детей могут встречаться такие симптомы, как длительная заложенность носа, боль в суставах, головокружение, нарушения сна (бессонница), желудочно-кишечные нарушения (диарея, запоры), кожные высыпания, изменения частоты сердечных сокращений [15–19]. Однако у пациентов, включенных в данное исследование, вышеуказанные симптомы зафиксированы не были (*табл. 2*).

В основном статистически значимой разницы между манифестациями различных групп симптомов у пациентов через 1 год после перенесенной COVID-19 и после других острых респираторных инфекций выявлено не было. Однако на уровне значимости 5% выявлена статистически значимая разница между пропорциями респондентов с нарушениями вкуса и обоняния, на уровне значимости 10% – между пропорциями респондентов с усталостью и утомляемостью (*табл. 3*).

Распространенность персистирующих симптомов через 1 год после перенесенной инфекции COVID-19 и других респираторных инфекций составила 16,5% [ДИ: 11,7%; 21,8%] и 11,9% [ДИ: 7,4%; 17,0%] соответственно. Распространенность постковидного синдрома в соответствии с определением ВОЗ у пациентов через 1 год после инфекции составила 1,5% [ДИ: 0,0%; 3,4%]. Статистически значимых различий между группами пациентов, перенесших COVID-19 и другие острые респираторные инфекции, выявлено не было. Полученные данные коррелируют с результатами ретроспективного когортного исследования, проведенного коллегами из Германии и выявившего распространенность постковидного синдрома в пределах 1,7% на выборке из более чем 6,5 тыс. детей [20].

ВЫВОДЫ

Распространенность постковидного синдрома у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, не потребовавшую госпитализации в стационар, сравнительно невысокая и составляет 1,5%.

К наиболее часто встречающимся персистирующим симптомам у детей после инфекции COVID-19, протекавшей в легкой форме, относятся потеря вкуса, усталость и утомляемость, боль в груди, головная боль, ощущение покалываний в ладонях и ступнях.

● ***Таблица 2.*** Персистирующие симптомы после перенесенной инфекции
● ***Table 2.*** Persisting symptoms after infection

Симптом	Группа симптомов	Все симптомы на момент опроса			Симптомы, начавшиеся в течение 3 мес. после инфекции		
		Случаи COVID-19, n = 206	Контроль, n = 176	p-value	Случаи COVID-19, n = 206	Контроль, n = 176	p-value
Заложенность носа/насморк	Респираторные	-	-	-	-	-	-
Затрудненное дыхание/ стеснение в груди	Респираторные	1,0% (0,0–2,4%)	0,0% (0,0–0,0%)	0,50	-	-	-
Боль при дыхании	Респираторные	1,9% (0,5–3,9%)	0,0% (0,0–0,0%)	0,13	-	-	-
Боль в груди	Респираторные	4,9% (1,9–7,8%)	4,5% (1,7–7,4%)	0,59	1,0% (0,0–2,4%)	0,0% (0,0–0,0%)	0,50
Непрекращающийся кашель	Респираторные	0,5% (0,0–1,5%)	0,0% (0,0–0,0%)	1,00	-	-	-
Нарушение равновесия (нарушения походки/падения)	Нейрокогнитивные	0,0% (0,0–0,0%)	0,6% (0,0–1,7%)	0,46	-	-	-
Постоянная мышечная боль	Мышечно-суставные	1,0% (0,0–2,4%)	0,0% (0,0–0,0%)	0,50	-	-	-
Боль/отеки суставов	Мышечно-суставные	-	-	-	-	-	-
Головная боль	Нейрокогнитивные	2,4% (1,0–4,9%)	4,0% (1,1–7,4%)	0,43	0,5% (0,0–1,5%)	0,0% (0,0–0,0%)	1,00
Головокружение	Нейрокогнитивные	-	-	-	-	-	-
Обмороки/потеря сознания	Нейрокогнитивные	1,0% (0,0–2,4%)	0,6% (0,0–1,7%)	0,67	-	-	-
Проблемы со зрением/ затуманивание зрения	Нейрокогнитивные	0,5% (0,0–1,5%)	0,6% (0,0–1,7%)	1,00	0,5% (0,0–1,9%)	0,0% (0,0–0,0%)	1,00
Непривычное изменение в ощущении запаха	Нарушения вкуса/ обоняния	0,5% (0,0–1,9%)	0,6% (0,0–1,7%)	1,00	-	-	-
Потеря обоняния	Нарушения вкуса/ обоняния	0,0% (0,0–0,0%)	0,6% (0,0–1,7%)	0,46	-	-	-
Непривычное изменение в ощущении вкуса	Нарушения вкуса/ обоняния	-	-	-	-	-	-
Потеря вкуса	Нарушения вкуса/ обоняния	8,7% (5,3–13,1%)	4,0% (1,1–6,8%)	**0,08***	1,0% (0,0–2,4%)	0,0% (0,0–0,0%)	0,50
Ощущение покалываний	Нейрокогнитивные	2,4% (0,5–4,9%)	1,7% (0,0–3,4%)	0,56	-	-	-
Спутанность/недостаток концентрации/дезориентация	Нейрокогнитивные	1,0% (0,0–2,4%)	1,1% (0,0–2,8%)	0,63	-	-	-
Бессонница	Нарушения сна	-	-	-	-	-	-
Повышенная сонливость	Нарушения сна	1,5% (0,0–3,4%)	0,0% (0,0–0,0%)	0,25	-	-	-
Усталость	Усталость/ утомляемость	8,7% (4,9–13,1%)	4,0% (1,7–7,4%)	**0,07***	1,0% (0,0–2,4%)	0,0% (0,0–0,0%)	0,50
Плохой аппетит	Желудочно-кишечные	1,0% (0,0–2,4%)	1,1% (0,0–2,8%)	0,67	-	-	-
Диарея	Желудочно-кишечные	-	-	-	-	-	-
Боль в животе	Желудочно-кишечные	0,0% (0,0–0,0%)	0,6% (0,0–1,7%)	0,46	-	-	-
Тошнота	Желудочно-кишечные	1,0% (0,0–2,4%)	3,4% (1,1–6,2%)	0,15	-	-	-
Рвота	Желудочно-кишечные	0,5% (0,0–1,5%)	0,0% (0,0–0,0%)	1,00	-	-	-
Запоры	Желудочно-кишечные	-	-	-	-	-	-
Кожные высыпания	Кожные	-	-	-	-	-	-
Ощущение сердцебиения	Сердечно-сосудистые	1,0% (0,0–2,4%)	1,1% (0,0–2,8%)	0,63	-	-	-
Изменения частоты сердечных сокращений (тахикардия/брадикардия)	Сердечно-сосудистые	-	-	-	-	-	-

* Различия статистически значимы.

Таблица 3. Группы симптомов и их распространенность
Table 3. Clusters of symptoms and their prevalence

Группа симптомов	Все симптомы на момент опроса			Симптомы, начавшиеся в течение 3 мес. после инфекции		
	Случаи COVID-19, n = 206	Контроль, n = 176	p-value	Случаи COVID-19, n = 206	Контроль, n = 176	p-value
Сердечно-сосудистые	0,0% (0,0–0,0%)	0,6% (0,0–1,7%)	0,46	-	-	-
Нарушения сна	1,5% (0,0–3,4%)	2,3% (0,6–5,1%)	0,52	-	-	-
Кожные	0,0% (0,0–0,0%)	0,6% (0,0–1,7%)	0,46	-	-	-
Усталость/утомляемость	8,7% (4,9–13,1%)	4,0% (1,7–7,4%)	**0,07***	1,0% (0,0–2,4%)	0,0% (0,0–0,0%)	0,50
Желудочно-кишечные	1,9% (0,5–3,9%)	2,3% (0,6–4,5%)	0,67	0,5% (0,0–1,5%)	0,0% (0,0–0,0%)	1,00
Мышечно-суставные	-	-	-	-	-	-
Нейрокогнитивные	1,0% (0,0–2,4%)	1,1% (0,0–2,8%)	0,60	-	-	-
Респираторные	1,9% (0,5–3,9%)	3,4% (1,1–6,2%)	0,42	-	-	-
Нарушения вкуса/обоняния	3,4% (1,0–6,3%)	0,0% (0,0–0,0%)	**0,02***	-	-	-

* Различия статистически значимы.

Постковидный синдром у детей, перенесших COVID-19, по сравнению с длительно персистирующими симптомами у детей, перенесших другую острую респираторную инфекцию в легкой форме, характеризуется более выраженными проявлениями в виде усталости и утомляемости, а также более частыми изменениями со стороны органов чувств (нарушения вкуса и обоняния) и сохраняется длительно в течение 1 года после COVID-19.

Дети, которые перенесли в легкой форме острые респираторные инфекции, в частности COVID-19, в небольшом проценте случаев страдают от персистирующих симптомов даже спустя 1 год после эпизода инфекции и требуют повышенного внимания клиницистов и реабилитологов.

Поступила / Received 15.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2023
Принята в печать / Accepted 05.10.2023

Список литературы / References

1. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
2. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021;326(9):869–871. https://doi.org/10.1001/jama.2021.11880.
3. Bergia M, Sanchez-Marcos E, Gonzalez-Haba B, Hernaiz AI, de Ceano-Vivas M, García López-Hortelano M et al. Comparative study shows that 1 in 7 Spanish children with COVID-19 symptoms were still experiencing issues after 12 weeks. *Acta Paediatr*. 2022;111(8):1573–1582. https://doi.org/10.1111/apa.16368.
4. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol*. 2022;17(8):577–588. https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0285.
5. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133–146. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2.
6. Miller F, Nguyen DV, Navaratnam AM, Shrotri M, Kovar J, Hayward AC et. al. Prevalence and Characteristics of Persistent Symptoms in Children During the COVID-19 Pandemic: Evidence From a Household Cohort Study in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(12):979–984. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003715.
7. Knoke L, Schlegtendal A, Maier C, Eitner L, Lücke T, Brinkmann F. Pulmonary Function and Long-Term Respiratory Symptoms in Children and Adolescents After COVID-19. *Front Pediatr*. 2022;10:851008. https://doi.org/10.3389/fped.2022.851008.
8. Rao S, Lee GM, Razzaghi H, Lorman V, Mejias A, Pajor NM et al. Clinical features and burden of Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2022;176:1000–1009. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2800.
9. Denina M, Pruccoli G, Scolfaro C, Mignone F, Zoppo M, Giraudo I et al. Sequelae of COVID-19 in Hospitalized Children: A 4-Months Follow-Up. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e458-e459. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002937.
10. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M et al. Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2021;59(2):2101341. https://doi.org/10.1183/13993003.01341-2021.
11. Morello R, Mariani F, Mastrantoni L, De Rose C, Zampino G, Munblit D et al. Risk factors for post-COVID-19 condition (Long Covid) in children: a prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101961. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101961.
12. Ashkenazi-Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S, Ziv A, Bar-On O, Birk E et al. Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):e509-e511. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003285.
13. Moeller A, Thanikkel L, Duijts L, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Kantar A et al. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00409-2020. https://doi.org/10.1183/23120541.00409-2020.
14. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, Baca S, Alvarez P, Hong K et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents – United States, March 1, 2020-January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(31):993–999. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7131a3.
15. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1597–1607. https://doi.org/10.1007/s00431-021-04345-z.
16. Sørensen AIV, Spiliopoulos L, Bager P, Nielsen NM, Hansen JV, Koch A et al. A nationwide questionnaire study of post-acute symptoms and health problems after SARS-CoV-2 infection in Denmark. *Nat Commun*. 2022;13(1):4213. https://doi.org/10.1038/s41467-022-31897-x.
17. Kikkenborg Berg S, Palm P, Nygaard U, Bundgaard H, Petersen MNS, Rosenkilde S et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(9):614–623. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00154-7.
18. Morrow AK, Malone LA, Kokorelis C, Petracek LS, Eastin EF, Lobner KL et al. Long-Term COVID 19 Sequelae in Adolescents: the Overlap with Orthostatic Intolerance and ME/CFS. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):31–44. https://doi.org/10.1007/s40124-022-00261-4.
19. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(6):e22-e23. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00124-3.
20. Kostev K, Smith L, Koyanagi A, Konrad M, Jacob L. Post-COVID-19 conditions in children and adolescents diagnosed with COVID-19. *Pediatr Res*. 2022;1–6. https://doi.org/10.1038/s41390-022-02111-x.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.И. Симонова**
Концепция и дизайн исследования – **А.С. Чернявская**
Написание текста – **А.С. Чернявская**
Сбор и обработка материала – **А.С. Чернявская**
Обзор литературы – **А.С. Чернявская, Н.Ю. Каширская**
Перевод на английский язык – **А.С. Чернявская, Н.Ю. Каширская**
Анализ материала – **А.С. Чернявская, О.И. Симонова**
Статистическая обработка – **А.С. Чернявская**
Редактирование – **О.И. Симонова, Н.Ю. Каширская**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.И. Симонова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga I. Simonova**
Study concept and design – **Anastasiya S. Chernyavskaya**
Text development – **Anastasiya S. Chernyavskaya**
Collection and processing of material – **Anastasiya S. Chernyavskaya**
Literature review – **Anastasiya S. Chernyavskaya, Nataliya Yu. Kashirskaya**
Translation into English – **Anastasiya S. Chernyavskaya, Nataliya Yu. Kashirskaya**
Material analysis – **Anastasiya S. Chernyavskaya, Olga I. Simonova**
Statistical processing – **Anastasiya S. Chernyavskaya**
Editing – **Olga I. Simonova, Nataliya Yu. Kashirskaya**
Approval of the final version of the article – **Olga I. Simonova**

Информация об авторах:

Чернявская Анастасия Сергеевна, аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-педиатр приемно-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; a.chernyawskaya@gmail.com

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующая пульмонологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; руководитель кабинета муковисцидоза, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; oisimonova@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; профессор кафедры педиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ) имени М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; kashirskayanj@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia S. Chernyavskaya, Postgraduate Student, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Pediatrician of the Admission and Diagnostic Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; a.chernyawskaya@gmail.com

Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Chief of Cystic Fibrosis Department, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninskiy Lane, Moscow, 119049, Russia; oisimonova@mail.ru

Nataliya Yu. Kashirskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; Professor of the Department of Pediatrics, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; kashirskayanj@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-291

Оригинальная статья / Original article

Комплексная реабилитация детей дошкольного возраста с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью

С.Б. Бережанская, А.А. Афонин, А.А. Лебеденко, Н.Н. Вострых, Д.И. Созаева✉, D.Sozaeva@rambler.ru, **Л.В. Кравченко, Н.Н. Попова**

Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Введение. Высокая частота и большая социальная значимость синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей дошкольного возраста определяет поиск и разработку новых возможностей их реабилитации.

Цель. Проанализировать результаты использования актуального лечебно-реабилитационного комплекса (биологической обратной связи, сенсорной интеграции, психолого-логопедического, физиотерапевтического воздействия) и возможность его широкого внедрения в клиническую практику при реабилитации детей дошкольного возраста с СДВГ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 63 ребенка (33 мальчика и 30 девочек) в возрасте 5–7 лет. Пациенты разделены на две группы: 1-я – 34 ребенка 5 лет – 5 лет 11 мес. 29 дней с СДВГ, 2-я – 29 детей 6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней с СДВГ. Продолжительность наблюдения каждого пациента составила 15 мес. Обследование детей проводилось неврологом, реабилитологом, нейропсихологом, логопедом-дефектологом с оценкой показателей произвольного внимания по шкале Б. Бурдона детям 1-й группы и по шкале Тулуз-Пьерона (в адаптации Л.А. Ясюковой) детям 2-й группы. Осуществлялся опрос и анкетирование родителей с помощью специальных опросников.

Результаты. У всех детей до начала лечения были выявлены нарушения функций произвольного внимания, носившие изолированный (26,5 и 23,8%) и смешанный характер (73,5 и 62,5%) в 1-й и 2-й группах соответственно. После проведения комплекса реабилитационных мероприятий выявлено достоверное снижение не только изолированных, но и смешанных нарушений внимания у детей с СДВГ в обеих группах. Оценка электроэнцефалограммы после проведения комплекса реабилитационных мероприятий выявила снижение мощности тета-активности и увеличение мощности низкочастотной бета-активности у 18,7% детей 1-й группы и 16,2% детей 2-й группы, что свидетельствовало об улучшении нейродинамических функций и достаточном когнитивном потенциале данной когорты детей.

Выводы. Раннее начало и пролонгированное использование предложенного реабилитационного комплекса повысит способность к обучению и предотвратит школьную и социальную дезадаптацию детей с СДВГ.

Ключевые слова: дети, внимание, гиперактивность, биологическая обратная связь, сенсорная интеграция, школьная и социальная дезадаптация

Для цитирования: Бережанская СБ, Афонин АА, Лебеденко АА, Вострых НН, Созаева ДИ, Кравченко ЛВ, Попова НН. Комплексная реабилитация детей дошкольного возраста с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Медицинский совет*. 2023;17(17):194–203. https://doi.org/10.21518/ms2023-291.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comprehensive rehabilitation of preschool children with attention deficit hyperactivity disorder

Sofya B. Berezhanskaya, Alexandr A. Afonin, Alexander A. Lebedenko, Natalya N. Vostrykh, Diana I. Sozaeva✉, D.Sozaeva@rambler.ru, **Larisa V. Kravchenko, Natalya N. Popova**

Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Introduction. High incidence and great social significance of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in preschool children determines the search and development of new options for their rehabilitation.

Aim. To analyse the patient outcomes of the most up-to-date treatment and rehabilitation complex (biofeedback, sensory integration, psychological and speech, physiotherapeutic effects) and the possibility of its widespread practical application for the rehabilitation of preschool children with ADHD.

Materials and methods. A total of 63 children (33 boys and 30 girls) aged 5–8 years were included in the prospective study. Patients were divided into two groups: Group I – 34 children aged 5 years – 5 years 11 months, 29 days with ADHD, and Group II – 29 children aged 6 years – 6 years 11 months, 29 days with ADHD. The follow-up period for each patient was 15 months. The children were examined by a neurologist, rehabilitation therapist, neuropsychologist, and speech pathologist with an assessment of active attention measures using the B. Bourdon scale for children of Group I and the Toulouse-Pieron scale (adapted by L.A. Yasyukova) for children of Group 2. Parents were surveyed and questioned using special questionnaires.

Results. Before initiation of treatment, all children were diagnosed with active attention disorders of isolated (26.5 and 23.8%) and mixed (73.5 and 62.5%) nature in Groups I and II, respectively. After the rehabilitation activities complex was provided, a significant decrease in not only isolated, but also mixed attention disorders in children with ADHD was detected in both

© Бережанская СБ, Афонин АА, Лебеденко АА, Вострых НН, Созаева ДИ, Кравченко ЛВ, Попова НН, 2023

groups. Evaluation of electroencephalograms after the rehabilitation activities complex showed a decrease of theta power and an increase of low beta frequency power in 18.7% of children of Group I and in 16.2% of children of Group II, which indicated an improvement in neurodynamic functions and sufficient cognitive potential in that cohort of children.
Conclusion. Early start and prolonged use of the proposed rehabilitation complex will enhance learning ability and prevent school and social maladjustment of children with ADHD.

Keywords: children, attention, hyperactivity, biofeedback, sensory integration, school and social maladaptation

For citation: Berezhanskaya SB, Afonin AA, Lebedenko AA, Vostrykh NN, Sozaeva DI, Kravchenko LV, Popova NN. Comprehensive rehabilitation of preschool children with attention deficit hyperactivity disorder. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):194–203. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-291.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы комплексной реабилитации детей дошкольного возраста с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) определяются высокой частотой данного синдрома в детской популяции, которая, по данным отечественной и зарубежной литературы, колеблется от 4–5 до 28%, а также его большой социальной значимостью [1]. В значительном проценте случаев клинические проявления синдрома возникают в возрасте до 5–6 лет, а иногда уже на 1-м году жизни в виде нарушений сна и гипервозбудимости. Дети 1-го года жизни, у которых впоследствии отмечаются явления гиперактивности, часто страдают нарушениями сна и гипервозбудимостью. Нарушение внимания и/или явления гиперактивности/импульсивности, эмоционально-волевой незрелости приводят к тому, что ребенок школьного возраста при нормальном или высоком интеллекте имеет нарушения навыков чтения и письма, не справляется со школьными заданиями, что расценивается как школьная дезадаптация, обязательно приводящая к проблемам во взаимоотношениях с окружающими [2].

Ряд авторов указывают на сохранение в подростковом возрасте выраженных симптомов СДВГ у 50–80% пациентов, что еще раз подчеркивает и углубляет актуальность обсуждаемой проблемы, обосновывая целесообразность и высокую социальную значимость ранней постановки диагноза и реабилитации СДВГ в дошкольном возрасте. Эффективная и достаточная ранняя реабилитация детей с СДВГ с использованием комплекса предлагаемых методов будет способствовать улучшению ближайших и отдаленных его проявлений, приводя к снижению школьной и социальной дезадаптации [3]. Своевременно скорректированный СДВГ в дошкольном возрасте позволит снизить частоту требуемых госпитализаций для проведения курсов реабилитационной терапии в школьном возрасте и, таким образом, экономические расходы. Следовательно, предлагаемая тактика позволит сократить общую продолжительность реабилитационного периода и тем самым приведет к снижению финансовых затрат на восстановление детей с СДВГ не только в дошкольном возрасте, но и в последующие возрастные периоды [4, 5].

В последние десятилетия в литературе уделяется большое внимание сопоставлению метода комплексной реабилитации детей с СДВГ, включающего БОС-тренинг, по сравнению с методом, основанным на поведенческой и медикаментозной терапии [6–9].

Биологическая обратная связь (БОС) – это метод медицинской реабилитации, при котором человеку с помощью электронных приборов предоставляется информация о физиологических показателях деятельности его внутренних органов посредством световых или звуковых сигналов обратной связи. Опираясь на эту информацию, человек может научиться произвольно изменять в обычных условиях неощущаемые параметры.

Без специального технического обеспечения ни врач, ни пациент не имеют возможности получить данные о работе корректируемой системы и тем более управлять ее деятельностью. Таким образом, для реализации метода БОС в условиях медицинской реабилитации необходимы определенные условия: получение информации о работе интересующих физиологической системы или внутренних органов; обучение пациента произвольному управлению ими; использование для решения указанных задач специальных технических устройств, предназначенных для представления пациенту и/или инструктору БОС информации в доступной форме, а также сохранность корректируемой физиологической функции. В противном случае БОС неосуществима, поскольку контур обратной связи замкнуться не может. Для эффективного осуществления лечения методом БОС абсолютно необходимы сведения, связанные с личностью пациента. Если пациент явно или скрытно не хочет выполнять поставленную перед ним задачу, то даже при наличии всех остальных звеньев биологической обратной связи отсутствует возможность реализации БОС-программы. Высокий уровень мотивации может быть обеспечен как психологической установкой человека на выздоровление (у детей и подростков, как правило, она отсутствует или недостаточна), так и внешними факторами, повышающими заинтересованность пациента в процессе и результатах лечения. В связи с этим, особенно у детей, одним из мощных мотивационных факторов, обеспечивающих высокие результаты лечения, является игровая ситуация, что обуславливает целесообразность введения в комплекс аппаратуры БОС различных биокомпьютерных игр, соответствующих возрастным и интеллектуальным интересам ребенка. Как любой способ лечения, метод БОС имеет определенные показания и условия, ограничивающие область его применения [10].

Возраст пациента требует специального обсуждения в свете того, что метод БОС относится к высококортиколизованным способам лечения, эффективность которых напрямую зависит от интеллектуальных и эмоционально-волевых качеств пациента. Вполне естественно, что маленькие дети такими качествами обладать в полной мере не могут. Поэтому считается, что минимальный возраст ребенка для лечения методом БОС должен составлять 4,5–5 лет. В то же время есть отдельные указания на его использование в более раннем возрасте [11].

При работе с пациентами детского возраста возникают специальные задачи для инструктора БОС: не утомлять ребенка, заниматься в игровой форме, обращать внимание ребенка на то, что у него все получается, рассказывать о его достижениях родителям в присутствии ребенка. Следует помнить, что многие новые физиологические паттерны, такие как, например, навык диафрагмально-релаксационного дыхания, вырабатываются у детей даже быстрее и лучше, чем у взрослых. Указано, что с помощью аппаратной нейротехнологии, основанной на принципе биологической обратной связи, даже ребенок может научиться управлять физиологическими процессами, в т. ч. ритмами мозга, изменяя их в свою пользу [12, 13].

Для реабилитации больных с СДВГ предлагается новый, используемый в педиатрической клинике НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России лечебный комплекс психофизиологической активации, в составе которого ведущим является метод биологической обратной связи (БОС) (активирующий БОС-тренинг по электроэнцефалограмме (ЭЭГ) со стимуляцией бета-ритма), сочетающийся с методом сенсорной интеграции, психолого-логопедическим, физиотерапевтическим воздействиями.

Цель работы – проанализировать результаты использования актуального лечебно-реабилитационного комплекса (биологической обратной связи, сенсорной интеграции, психолого-логопедического, физиотерапевтического воздействия) и широкое внедрение его в клиническую практику при реабилитации детей дошкольного возраста с СДВГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 63 ребенка (33 мальчика и 30 девочек) в возрасте 5 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней с СДВГ. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа – 34 ребенка 5 лет – 5 лет 11 мес. 29 дней, 2-я группа – 29 детей 6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней. Продолжительность наблюдения каждого пациента на предварительном этапе исследования составила 15 мес.

Всем детям анализ акушерско-гинекологического анамнеза их матерей проводился по данным медицинской документации. Полное клинико-лабораторное обследование с оценкой психоневрологического статуса, включая речевое развитие, предполагало участие специалистов соответствующих профилей в начале исследования с пролонгированием его на весь последующий период наблюдения.

Критерии включения: дети 5–6 лет 11 мес. 29 дней, имевшие в анамнезе сведения о неблагоприятном течении беременности и родов, с оценкой по шкале Апгар при рождении не менее 5–7 баллов, неврологической симптоматикой в раннем неонатальном периоде и на первом году жизни, интеллектуально сохранные, имеющие наличие мотивации к занятиям ЭЭГ-БОС-тренингом, при отсутствии на предварительном диагностическом ЭЭГ-исследовании грубых очаговых нарушений, генерализованных разрядов, пик-медленных волн.

Критерии исключения: наличие пороков и аномалий развития ЦНС, хромосомной и моногенной патологии, умственной отсталости, психологопедических дефектов, тяжелых поражений ЦНС травматического и/или инфекционного генеза, эпилепсии, психических расстройств.

До включения в обследование все пациенты регулярно наблюдались неврологом 1 раз в 3–6 мес. на 1-м году жизни и 2 раза в год в последующие возрастные периоды. Получали нейропротективные, вазоактивные и метаболические средства в сочетании с физиотерапией, ЛФК и лечебным массажем, психологопедической коррекцией.

Обследование ребенка в рамках данного исследования проводилось специалистами: неврологом, нейропсихологом, логопедом-дефектологом, реабилитологом. Осуществлялся опрос и анкетирование родителей с помощью специальных опросников с учетом диагностических критериев, разработанных Американской психиатрической ассоциацией (DSM-V, 2013 г.), с оценкой каждым родителем своего ребенка по серии стандартных вопросов, характеризующих нарушение внимания, импульсивность и гиперактивность. Для диагностики СДВГ у детей необходимо наличие не менее 6 симптомов нарушения внимания и/или гиперактивности/импульсивности, стабильно сохраняющихся на протяжении полугода. В соответствии с МКБ-10 для диагностики СДВГ должны быть подтверждены не менее 6 проявлений невнимательности, не менее 3 – гиперактивности, хотя бы 1 – импульсивности. Следует подчеркнуть, что в течение 6 мес. симптоматика должна присутствовать как минимум в двух сферах деятельности ребенка, например в школе и дома, и вызывать психологический дискомфорт и дезадаптацию [14].

В педиатрической клинике НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России для реабилитации детей, страдающих СДВГ, разработан и используется с 5-летнего возраста метод комплексной реабилитации, направленный на психофизиологическую активацию бета-ритма (низкоамплитудные колебания суммарного потенциала головного мозга с частотой от 15 до 35 колебаний в секунду), стимулирующего интеллектуальную деятельность человека за счет доказанной особенности бета-волн повышать интенсивность гемодинамики в головном мозге, особенно в лобных долях.

Включенные в обследование пациенты, страдающие СДВГ, получали терапию в течение 15 мес. в несколько этапов (3 этапа ежегодно) по 19 дней с интервалом в 3 мес. (дети 1-й группы) и наблюдение в течение 3 мес. (дети 2-й группы) с проведением однократно лечебно-реабилитационного комплекса, включающего:

1. Метод БОС-тренинга по ЭЭГ со стимуляцией бета-ритма – сеансы по 20–30 мин, курс 15 процедур с записью ЭЭГ на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА 21/26 «Энцефалан-131-03», модификация 10 (производитель ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия). Регистрация ЭЭГ осуществлялась перед началом лечения по схеме «10–20» в лобных, височных, центральных отведениях в течение 30 мин с проведением сравнительной характеристики выявленных нарушений ЭЭГ по классификации Людерса [15]. Данная методика предполагает индивидуализированный подход и возможность изменения протокола при повышенной утомляемости ребенка во время сеанса, что связано с нагрузкой при выполнении заданий программы.
2. Метод сенсорно-интегративной терапии: сеансы по 30 мин через день, курс 9 процедур. В качестве основных приемов сенсорно-интегративной терапии используются упражнения, направленные на развитие самоконтроля и саморегуляции: моторных навыков (речь, планирование, ритмичность и др.); мотивации; правильной обработки сенсорных стимулов; ощущения движений своего тела; дыхательной функции; расслабления, нормализации мышечного тонуса; глазодвигательной функции; орального праксиса; мелкой и крупной моторики; тактильной чувствительности рук.
3. Метод психолого-логопедического воздействия: сеансы по 30 мин, курс 12–15 процедур.
4. Транскраниальная магнитотерапия – сеансы по 10 мин, курс 10 процедур.
5. Электросон – сеансы по 30 мин, курс 9 процедур, чередуя с транскраниальной магнитотерапией.

Режим проведения методик, включенных в лечебно-реабилитационный комплекс, был рассчитан на 19 дней согласно стандартному протоколу выполнения каждой.

Обязательным исследованием перед началом терапии и после ее проведения является психодиагностическая оценка функций произвольного внимания в возрасте 5 лет – 5 лет 11 мес. 29 дней методикой Б. Бурдона, детский вариант [16], а в возрасте 6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней методикой Тулуз-Пьерона в адаптации Л.А. Ясюковой [17], которые относятся к корректурным пробам и позволяют измерить показатели объема, концентрации и устойчивости внимания, а также сопоставлять изменения показателей внимания в динамике.

Сбор регистрируемых параметров осуществлялся в первый день начала терапии (день 1) и в последний день завершения терапии (день 19) в каждый планируемый этап. В процессе наблюдения за детьми проводилось обследование, включавшее психологическое и логопедическое тестирование, ЭЭГ, допплерографию на экстра- и интракраниальном уровне. Применение лекарственных препаратов, специализированных продуктов лечебного питания не предусматривалось.

От официальных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, протокол №14 от 11.09.2021.

Дизайн исследования представлял проспективное наблюдение детей выделенных возрастных групп (1-я группа – дети 5 лет – 5 лет 11 мес. 29 дней, 2-я группа – дети 6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней) с проведением лечебно-реабилитационного курса продолжительностью 19 дней, трехкратно с интервалом в 3 мес. в течение 1 года детям 1-й группы и в течение 3 мес. с проведением одного курса реабилитации детям 2-й группы.

Представленное исследование является предварительным, не исчерпывающим общего объема предполагаемой научной работы. Результаты его подтверждают целесообразность и высокую значимость предлагаемого комплекса реабилитации с последующей рекомендацией к широкому внедрению в клиническую практику.

Для конкретизации результатов каждого очередного курса реабилитационной терапии проведенного предварительного исследования дети 1-й группы соответственно порядковому номеру этапа ее проведения обозначены как группы: IА, IБ, IС.

Изучаемые показатели рассматривались и сопоставлялись до и после реабилитационных мероприятий. Наиболее значимыми предполагались показатели произвольного внимания, гиперактивности и/или импульсивности, улучшение поведения и эмоционального контроля, параметры ЭЭГ.

Для оценки и интерпретации полученных данных на промежуточных и конечном этапах анализа эффективности реабилитационного комплекса использовали процедуры описательной статистики. Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Вилкоксона для независимых групп при уровне значимости равном 0,05. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 12,0 EXCEL 2010, IBMSPSS 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные дети родились от матерей, имевших в анамнезе соматическую (26,8%), эндокринную патологию (12,5%), гинекологические заболевания (14,0%), патологическое течение беременности: анемию (16,1%), токсикоз первой половины (23,6%), угрозу прерывания беременности (13,7%), преэклампсию (8,0%) и патологию родов: стремительные роды (8,0%), слабость родовой деятельности (12,5%), обвития пуповины вокруг шеи (23,6%), оперативное родоразрешение (6,3%). В ряде случаев настоящей беременности предшествовали самоаборты (3,4%), преждевременные роды (4,8%), рождение детей с задержкой внутриутробного развития, преимущественно по гипотрофическому типу (8,0%).

В числе семей, имевших наиболее значимые социально-неблагоприятные факторы (26,8%), выделены: хроническая стрессовая ситуация (12,7%), алкоголизм (9,5%) и курение одного или обоих родителей (19,0%), воспитание в неполной семье (11,1%), низкая материальная обеспеченность и неблагоприятные

бытовые условия (23,6%), низкий уровень образования родителей (16,0%) по данным анкетирования и бесед психолога с родителями.

Наличие в анамнезе факторов раннего органического повреждения ЦНС не удалось выявить у 22,1% из числа обследованных пациентов с СДВГ. В этой ситуации уместно вспомнить о возможной роли в развитии данного синдрома наследственных факторов. Это согласуется с данными литературы о высокой степени конкордантности по СДВГ у монозиготных близнецов (от 76 до 100%), более высокой частоте гиперактивности среди родственников гиперактивных детей [18].

Состояние детей при рождении было удовлетворительным и среднетяжелым. Средняя оценка по шкале Апгар составила 6,8 ± 1 балл. На первом году жизни имели место синдромы двигательных нарушений (47,9%), повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (38,1%), проявлявшейся общим беспокойством, повышенной возбудимостью, нарушением сна и активности сосания, частыми срыгиваниями, тремором подбородка и рук. В 3–5-летнем возрасте у детей отмечено появление двигательной гиперактивности (74,6%), моторной неловкости (54,0%), импульсивности (47,9%), повышенной отвлекаемости (23,8%).

В числе обследованного контингента детей преобладали комбинированные формы СДВГ (65,0%), в то время как формы с нарушением внимания или с преобладанием гиперактивности, импульсивности встречались в 16,0 и 20,0% соответственно. Ведущим клиническим проявлением СДВГ у обследованного контингента детей было нарушение поведения, частота которого имела возрастные отличия в 5 лет – 5 лет 11 мес. 29 дней и 6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней (59,0 и 76,1% соответственно) и проявлялась избыточной, не соответствующей характеру деятельности активностью, импульсивностью в поведении и интеллектуальной производительности, нарушением концентрации внимания, проблемами во взаимоотношениях с окружающими.

При изучении клинико-неврологических особенностей детей обследованных групп не выявлены существенные отличия в их возрастном аспекте. Установлены частые жалобы родителей на эмоциональные нарушения, психомоторные и координаторные расстройства, нарушения сна: чрезмерно глубокий сон, снохождение и сноговорение, неуправляемое поведение, агрессивность при общении со взрослыми и сверстниками, инфантильный тип поведения. Обращено внимание на повышенную возбудимость и импульсивность (у 76,0% мальчиков и 53,3% девочек), истощаемость и невозможность длительного сосредоточения (42,4% мальчиков и 40,0% девочек), беспричинное ухудшение настроения и повышенную раздражительность (36,3% мальчиков и 46,6% девочек), непереносимость шума и духоты (14,0% мальчиков и 13,3% девочек), реже регистрировались жалобы на вегетативные нарушения (60,6% мальчиков и 60,0% девочек), характеризующиеся головной болью, сниженным аппетитом, тошнотой, болями в животе, потливостью, метеозависимостью. Нарушения координации движений, неуклюжесть у мальчиков и девочек встречались практически с одинаковой частотой (16,0%). Психомоторные нарушения (заикания, запинания, тики) встречались у 38,1% обследованных детей, преобладали простые моторные тики (23,6%). Отмечена высокая частота встречаемости энуреза, дизурических расстройств (26,8%) и различного рода фобий (9,7%).

У всех детей до начала лечения были выявлены нарушения функций произвольного внимания (*табл.*), которые в обеих группах в большинстве случаев носили смешанный характер (73,5 и 62,5% в 1-й и 2-й группах соответственно). Доминировало сочетанное снижение показателей объема и концентрации внимания.

Изолированные нарушения внимания, характеризовавшиеся снижением показателей объема или концентрации, реже устойчивости, были представлены в 26,5% случаев

Таблица. Сравнительный анализ нарушений внимания и гиперактивности в группах обследованных детей до и после комплексной реабилитации

Table. Comparative analysis of special attention and hyperactivity in developing countries before and after complex rehabilitation

Типы нарушений внимания, гиперактивности	1-я группа (n = 34)						2-я группа (n = 29)	
	IA группа (n = 34)		IB группа (n = 34)		IC группа (n = 34)			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Изолированные нарушения внимания	9 (26,5%)	8 (23,5%) $p_1 = 0,0624$	11 (32,4%)	8 (23,5%) $p_1 = 0,0345$	9 (26,5%)	6 (17,6%) $p_1 = 0,0441$ $p_2 = 0,0441$	7 (23,8%)	5 (17,5%) $p_1 = 0,0436$ $p_3 = 0,0135$
Смешанные нарушения (снижение объема, концентрации, устойчивости внимания)	25 (73,5%)	22 (64,7%) $p_1 = 0,0712$	23 (67,6%)	20 (57,0%) $p_1 = 0,0674$	19 (55,9%)	16 (47,3%) $p_1 = 0,0618$ $p_2 = 0,0431$	18 (62,5%)	14 (48,2%) $p_1 = 0,0428$ $p_3 = 0,0348$
Гиперактивность/ импульсивность	22 (59,0%)	22 (59,0%) $p_1 = 0,0624$	21 (61,8%)	20 (58,8%) $p_1 = 0,0731$	22 (59,0%)	20 (58,8%) $p_1 = 0,5841$ $p_2 = 0,0596$	22 (76,1%)	17 (58,6%) $p_1 = 0,0437$ $p_3 = 0,0437$

Примечание. Проценты даны по отношению к числу детей в группе.

p_1 – достоверность отличий между числом детей до и после лечения в каждой группе.

p_2 – достоверность отличий между числом детей до начала лечения в IA группе и числом детей после лечения в IC группе.

p_3 – достоверность отличий между числом детей до начала лечения в IA группе и числом детей после лечения в II группе.

у детей 5 лет – 5 лет 11 мес. 29 дней и у 23,8% детей 6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней. В отличие от функции внимания количественные показатели детей с проявлениями гиперактивности и импульсивности в обследованных группах мало отличались.

С целью клинической оценки эффективности применения лечебно-реабилитационного комплекса, включая ЭЭГ-БОС-тренинг, повторно диагностировались функции внимания и гиперактивности/импульсивности в сопоставлении с таковыми до проведения терапии (*табл.*).

Из представленных в *таблице* данных следует, что у детей с СДВГ в обеих группах преобладали смешанные нарушения внимания с тенденцией к снижению после трех – у детей 1-й группы – и четырех – у детей 2-й группы – курсов реабилитационной терапии. Это свидетельствовало об улучшении нейродинамических функций при сниженном объеме и устойчивости внимания ($p = 0,0479$, $p = 0,0402$ соответственно), что позволило предполагать достаточный когнитивный потенциал данной когорты детей. В то же время можно отметить, что после 1-го курса комплексной реабилитации по всем представленным параметрам у детей обеих групп не было выявлено достоверного снижения. Отсутствие достоверной положительной динамики внутригрупповых параметров (p_1) до и после 2-го и 3-го курса терапии сохранялось как при смешанных формах нарушений внимания, так и при гиперактивности/импульсивности, причем если по поводу смешанных форм нарушений внимания достоверность отличий отмечена впервые при сопоставлении показателей: исходного в группе IA и после реабилитации в IC группе ($p_2 = 0,0431$), то число детей с гиперактивностью/импульсивностью имеет достоверные внутригрупповые (до и после лечения) отличия только во 2-й группе после 4-го курса реабилитации. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения повторных курсов предложенной комплексной немедикаментозной реабилитации ежегодно, не менее трех раз в год на протяжении дошкольного возраста для стабилизации эффекта с предотвращением школьной и социальной дезадаптации.

Анализ индивидуальных результатов исследования функций произвольного внимания детей с СДВГ, особенно во 2-й группе, выявил прямую зависимость от сохранности их эмоционально-волевой регуляции поведения. Выраженные поведенческие и аффективно-волевые нарушения (импульсивность, двигательная расторможенность, раздражительность, конфликтность) затрудняли усвоение инструкций, проведение тренинга, формирование устойчивой мотивации.

Результаты ЭЭГ-исследований, проведенных до начала комплексной терапии, выявили отличительные особенности нарушений у детей обследованных групп.

Выявлены изменения, свидетельствовавшие о задержке формирования биоэлектрической активности головного мозга: снижение по сравнению с возрастной нормой средней частоты альфа-ритма начиная с возраста 5–7 лет на 0,4–0,6 Гц, увеличение уровня медленно-волновой активности (у 57,2%), отсутствие характерной для нормы возрастной редукции медленных колебаний, в связи с чем общий вид ЭЭГ у пациентов с СДВГ 6–7 лет сохранял паттерны ЭЭГ-кривой, соответствовавшие возрасту 5–6 лет, в норме. В обеих группах отмечено наличие более выраженной реакции на гипервентиляцию (45,4% пациентов), что свидетельствовало о недостаточном уровне зрелости системы взаимосвязей между корой и глубинными структурами мозга. Изменения ЭЭГ характеризовались также наличием признаков дисфункции неспецифических срединных структур в виде билатерально-синхронных вспышек альфа- и тета-волн, эпизодов ирритации альфа-активности во фронтальных областях коры, а также появлением генерализованных пароксизмов тета- и дельта-волн во время гипервентиляции и после завершения исследования, что также указывало на наличие морфофункциональной незрелости коры головного мозга, дисфункцию корково-подкорковых механизмов и неспецифических срединных структур, снижение активирующих влияний и вовлечение в патологический процесс мезодиэнцефальных и нижнестволовых образований, а также подкорковых ядер. При количественном анализе ЭЭГ детей с СДВГ выявлено увеличение мощности спектра и процента медленных колебаний, а также уменьшение альфа-индекса в фоновой записи и при гипервентиляции. Отмеченные нарушения биоэлектрической активности мозга являются неспецифическими, могут быть следствием органического поражения нервной системы на ранних этапах онтогенеза, приводящего к микроструктурным повреждениям в разных отделах мозга, в т. ч. в коре.

При рассмотрении результатов ЭЭГ-исследования проводился анализ относительной мощности в диапазоне тета-, альфа-, низкочастотного и высокочастотного бета-ритмов, а также их соотношений: тета-/альфа-; тета-низкочастотная/бета-низкочастотная; тета-высокочастотная/бета-высокочастотная.

Оценка ЭЭГ после проведения комплекса реабилитационных мероприятий выявила некоторое снижение мощности тета-активности и увеличение мощности низкочастотной бета-активности у 18,7% детей 1-й группы и у 16,2% детей 2-й группы. Это позволило обратить внимание на целесообразность выделения мощности тета- и низкочастотного бета-ритмов и их соотношения как одного из маркеров эффективности ЭЭГ-БОС-тренинга и необходимость в перспективе последующих исследований более детального изучения и анализа указанных показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет подтверждает целесообразность использования для лечения СДВГ БОС-терапии [19, 20]. Проведенное ранее нами рандомизированное исследование, целью которого явилось определение эффективности метода у детей 6–8 лет с СДВГ [21], подтвердило предположение о целесообразности более раннего применения (с 5 лет) метода биологической обратной связи,

позволяющего провести тренировку функциональной активности мозга по динамическим показателям корковой биоэлектрической активности.

В отличие от традиционных средств психолого-педагогического воздействия на ребенка и изолированно БОС-терапии используемый в клинике НИИ акушерства и педиатрии РостГМУ лечебно-реабилитационный комплекс, сочетающий с ЭЭГ-БОС-тренингом метод сенсорно-интегративной терапии, направлен непосредственно на механизм возникновения отклонений, что позволяет улучшить функционирование центральной нервной системы в целом, повысить продуктивность психических процессов (внимание, память, речь), мелкую и крупную моторику, нормализовать мышечный тонус, снизить утомляемость, повысить к 6–7 годам способность к произвольному контролю [10, 22].

Таким образом, важным преимуществом данного метода является возможность получения устойчивых положительных результатов без использования медикаментозной терапии, что может стать эффективной и достаточной лечебно-реабилитационной альтернативой для данной категории пациентов. Полученный практический опыт проведения сенсорно-интегративной терапии с такими детьми доказал ее эффективность, что подтверждается снижением гиперактивности и отвлекаемости ребенка, нивелированием нейродинамических нарушений, улучшением произвольного самоконтроля, снижением эмоциональной лабильности и проявления негативизма и агрессии.

Предложенный лечебно-реабилитационный комплекс, наряду с ЭЭГ-БОС-тренингом и сенсорно-интегративной терапией, включал транскраниальную магнитотерапию с помощью бегущего импульсного магнитного поля (БИМП) с приставкой «оголовье», преимущества которой перед другими методиками связаны с высокой проникающей способностью магнитных волн, позволяющей воздействовать на глубинные структуры головного мозга, не оказывая при этом теплового воздействия, сосудорасширяющим, противовоспалительным эффектом, а также иммуномодулирующим, седативным, нейротропным, спазмолитическим, противоотечным действием, способствуя нормализации вегетативного статуса и реакции регулирующих структур ЦНС.

Ранее комплексное применение биологически обратной связи (БОС), сенсорно-интегративной терапии и психологопедической коррекции в сочетании с вышеуказанными физиотерапевтическими методами не использовалось. Это еще раз подчеркивает, что неотъемлемым условием проведения надлежащей эффективной реабилитации детей с СДВГ является сочетанный подход, обеспечивающий безопасность, доступность, приверженность лечению пациента. Именно такой подход к реабилитации данной группы детей позволяет достичь стабильного улучшения и возможного положительного эффекта, при этом являясь экономически выгодным для здравоохранения за счет сокращения продолжительности реабилитационного периода, исключения дорогостоящей медицинской аппаратуры и, что весьма значимо, медикаментозной терапии.

Следует обратить внимание, что в сочетанном применении предлагаемые к использованию методы не оказывают побочных и негативных влияний на организм ребенка. Совокупность их использования повысит эффективность терапии и уменьшит проявления СДВГ.

Необходимо указать на определенную сложность диагностики и терапии СДВГ, которые определяются неоднозначностью этиопатогенетических механизмов его развития.

Выделяют три основные группы факторов, которые могут служить причинами развития синдрома: медико-биологические, генетические и социально-экономические.

Вторая половина беременности, роды и первые 20 нед. постнатального периода характеризуются наиболее активным созреванием головного мозга и являются критическими вследствие того, что структуры ЦНС становятся наиболее чувствительными к воздействию повреждающих факторов, таких как гипоксия, ишемия, инфекции, интоксикации. При анализе данных анамнеза обследованных детей с СДВГ выявлена высокая частота перинатальных факторов риска, представленных заболеваемостью матерей, патологическим течением беременности и родов. В этой ситуации было закономерным развитие на первом месяце после рождения или отсроченно к 3–4 мес. жизни ишемически-гипоксической энцефалопатии, повторных острых заболеваний ребенка на первом году жизни. Наличие перинатальной патологии ЦНС у большинства детей с СДВГ не исключало ее резидуальную роль в формировании клинических проявлений неврологического дефекта. Анализ катамнестических данных выявил нарушения течения беременности и родов при развитии в последующем у детей гиперактивного расстройства с дефицитом внимания в 77,9% случаев.

Таким образом, роль перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС бесспорна. Однако молекулярные механизмы гестационной гипоксии в программировании нарушений мозга в послеродовой жизни не раскрыты полностью до настоящего времени [23, pp. 121–139].

В ряде обзоров суммировались открытия прошлых десятилетий о роли эпигенетических механизмов в развитии нервной системы и патогенезе неврологических расстройств. Результаты исследований на людях и животных показывают, что эпигенетические модификации служат памятью о событиях ранней жизни и вызывают долгосрочные изменения в профилях экспрессии генов, которые потенциально могут привести к заболеваниям в более позднем возрасте [24, 25].

Выявлено, что гены могут играть важную роль в этиологии СДВГ и его сопутствующей патологии с другими расстройствами [26], что мотивировало диагностический поиск предрасположенности к СДВГ. Исследования генетического сцепления показывают, что влияние вариантов ДНК, связанных с риском развития СДВГ, по отдельности невелико. Полногеномные ассоциативные исследования выявили несколько генетических локусов на полногеномном уровне статистической значимости

и распределение вариантов риска СДВГ по широкому диапазону частот аллелей и относительных рисков. Идентифицировано несколько распространенных вариантов одиночных нуклеотидов, которые увеличивают риск СДВГ на несколько процентов. Многие из зарегистрированных генов риска и вариантов числа копий являются общими с другими нервно-психическими расстройствами. В итоге предполагается, что примерно на треть наследуемость СДВГ связана с полигенным компонентом, включающим множество общих вариантов, каждый из которых имеет небольшие эффекты. Выявлено, что редкие вставки или делеции объясняют часть СДВГ наследственностью и указывают на новые биологические пути, которые могут иметь значение для разработки дополнительных методов лечения с включением геномной персонализированной лекарственной терапии при этом синдроме [27, 28].

Широкому кругу педиатров и детских неврологов необходимо знать, что СДВГ может сочетаться с распространенными или редкими соматическими заболеваниями, включая редкие нейрометаболические заболевания, которые могут влиять на нормальное развитие и функцию мозга. Некоторые генетические/метаболические синдромы, маскирующиеся под обычный СДВГ, могут привести к необратимому повреждению головного мозга, если их не выявить и не лечить должным образом в раннем детстве. Имеющийся в последние годы прогресс в области генетики СДВГ побуждает к обсуждению критических пробелов в знаниях и возможной перспективы использования этой информации для таргетной фармакотерапии. Предполагается, что методы лечения, управляемые геномом, могут вводиться постепенно, начиная с редких синдромов СДВГ с генами риска высокой пенетрантности. В случаях подозрения на нейрометаболические нарушения целесообразно диагностическое применение полноэкзомного секвенирования или всего генома в сочетании с метаболомическим скринингом и визуализацией головного мозга. Выявление и лечение пациентов с СДВГ с определенными нейрометаболическими аберрациями может стать первым шагом к персонализированному лечению СДВГ на основе генома.

ВЫВОДЫ

1. Метод нейробиоуправления ЭЭГ является специфическим средством лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью с более высокими и долгосрочными результатами.

2. Сеансы БОС по параметрам ЭЭГ оказывают влияние на механизмы активации, нормализуя их и улучшая кортикальную стабильность, что приводит к повышению функциональной способности головного мозга у детей с СДВГ дошкольного возраста.

3. Предложенный лечебно-реабилитационный комплекс может обеспечить более высокую эффективность лечения по сравнению с одной только БОС-терапией и более высокую клиническую эффективность по сравнению с медикаментозным лечением.

4. Для достижения кортикальной стабильности или отчетливой положительной динамики с целью предотвращения школьной и социальной дезадаптации на фоне СДВГ у детей необходимо раннее начало (с 5 лет, но, по нашему мнению, даже уже с 4,5 лет, поскольку в этом возрасте возможно проведение БОС-тренинга) и пролонгированный характер комплексной реабилитации повторными курсами ежегодно, включая не только дошкольный, но и младший школьный возраст.

5. Реабилитация детей с СДВГ и оценка ее результатов должны быть основаны на персонализированном и мультимодальном лечении с систематической оценкой его результатов.

6. СДВГ является гетерогенным состоянием с точки зрения тяжести, клинических особенностей и лежащей в его основе биологии и генетики, обуславливающих необходимость углубления современного взгляда на проблемы и концепции в структуре и механизмах СДВГ, что в перспективе наблюдения позволит строить дифференцированный диагностический подход, в значительной степени определяющий формирование персонализированной стратегии.

Поступила / Received 02.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2023
Принята в печать / Accepted 01.09.2023

Список литературы / References

1. Kuznetsova E, Veilahti AVP, Akhundzadeh R, Radev S, Konicar L, Cowley BU. Evaluation of Neurofeedback Learning in Patients with ADHD: A Systematic Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2023;48(1):11–25. https://doi.org/10.1007/s10484-022-09562-2.
2. Nermend M, Flaga-Gieruszyńska K, Kroplewski Z, Nermend K. Neurological Mechnisms of Diagnosis and Therapy in School Children with ADHD in Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13):7615. https://doi.org/10.3390/ijerph19137615.
3. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2019;24(4):562–575. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0.
4. Moreno-García I, Cano-Crespo A, Rivera F. Results of Neurofeedbackin. Treatment of Children with ADHD: A Systematic Review of Randomized Controlled. Trials. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2022;47(3):145–181. https://doi.org/10.1007/s10484-022-09547-1.
5. López-Vicente M, Agcaoglu O, Pérez-Crespo L, Estévez-López F, Heredia-Genestar JM, Mulder RH et al. Developmental Changes in Dynamic FunctionalConnectivity FromChildhood Into Adolescence. *Front Syst Neurosci.* 2021;15:724805. https://doi.org/10/3389/fnsys/2021.724805.
6. Kanarik M, Grimm O, Mota NR, Reif A, Harro J. ADHD co-morbidities: A review of implication of gene × environment effects with dopamine-related genes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;139:104757. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104757.
7. León-Barriera R, Ortegon RS, Chaplin MM, Modesto-Lowe V. Treating ADHD and Comorbid Anxiety in Children: A Guide for Clinical Practice. *Clin Pediatr (Phila).* 2023;62(1): 39–46. https://doi.org/10.1177/00099228221111.
8. Coubard OA. Attention deficit and hyperactivity disorder disrupts selective mechanisms of action. *Clin Neurophysiol.* 2022;140:145–158. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.06.003.
9. Rahmani E, Mahvelati A, Alizadeh A, Mokhayeri Y, Rahmani M, Zarabi H, Hassanvadi S. Is neurofeedback effective in children with ADHD? A systematic review and meta-analysis. *Neurocase.* 2022;28(1):84–95. https://doi.org/10.1080/13554794.2022.2027456.
10. Heinrich H, Gevensleben H, Becker A, Rothenberger A. Effects of neurofeedback on the dysregulation profile in children with ADHD: SCP NF meets SDQ-DP – a retrospective analysis. *Psychol Med.* 2020;50(2):258–263. https://doi.org/10.1017/S0033291718004130.

11. Glozman J. (ed.). *Understanding Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. New York: Nova Medicine and Health; 2020. 367 p. Available at: https://novapublishers.com/shop/understanding-children-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd.
12. Arns M, Clark CR, Trullinger M, deBeus R, Mack M, Aniftos M. Neurofeedback and Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD) in Children: Rating the Evidence and Proposed Guidelines. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2020;45(2):39–48. https://doi.org/10/1007/s10484-020-09455-2.
13. Beyreli I, Karakahya O, Cicek AE. DeepND: Deep multitask learning of gene risk for comord neurodevelopmental disorders. *Patterns (N Y)*. 2022;3(7):100524. https://doi.org/10/1016/ j.patter.2022.100524.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Menta Disorders*. 5th ed. DSM-5; 2013. 992 p. Available at: https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/ appi.books.9780890425787.
15. Luders H, Noachtar S (eds.). *Atlas and Classification of Electroencephalography*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. 203 p.
16. Дружинина ВН, Ушакова ДВ (ред.). *Когнитивная психология*. М.: ПЕРСЭ; 2002. Режим доступа: https://ihtika.ru/book/kognitivnaya-psihologiya-uchebnik-dlya-vuzov-pod-red-v-ndruzhinina-d-v-ushakova-m-per-se-2002-480-s.
17. Ясюкова ЛА. (ред.). *Оптимизация обучения и развития детей с ММД: тест Тулуз-Пьерона: методическое руководство*. СПб.: ИМАТОН; 2007. Режим доступа: https://lib.mgppu.ru/opacunicode/app/webroot/index.php?url=/notices/index/IdNotice:57432/Source:defaul.
18. Biederman J, Faraone SV. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Lancet*. 2005;366:237–248. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66915-2.
19. Barth B, Mayer-Carius K, Strehl U, Wyckoff SN, Haeussinger FB, Fallgatter AJ, Ehlis AC. A randomized-controlled neurofeedback trial in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2021;11(1):16873. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95928-1.
20. Aggensteiner PM, Brandeis D, Millenet S, Hohmann S, Ruckes C, Beuth S et al. Slow cortical potentialsneurofeedback in children with ADHD: comorbidity, self-regulation and clinicaloutcomes 6 months after treatment in a multicenter randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(8):1087–1095. https://doi.org/10.1007/s00787-018-01271-8.
21. Бережанская СБ, Вострых СБ, Голота АН, Созаева ДИ, Крыночкина МЮ, Логинова ИГ. Немедикаментозная коррекция нейродинамических и регуляторных нарушений у детей с последствиями гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):21–26. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-27-33.
Berezhanskaya SB, Vostrykh NN, Golota AN, Sozaeva DI, Krynochkina MY, Loginova IG. Non-drug correction of neurodynamic and regulatory disorders in children with the effects of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):27–33. (In Russ.) https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-27-33.
22. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivitydisorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450–462. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1.
23. Nikolaeva E. Genetics, Epigenetics and Psychophysiology of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Glozman J. (ed.). *Understanding Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. New York: Nova Medicine and Health; 2020. Available at: https://novapublishers.com/shop/understanding-children-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd.
24. Aye ILMH, Aiken CE, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Placental energy metabolism in health and disease-significance of development and implications for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S928-S944. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.005.
25. Grimm O, Kranz TM, Reif A. Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know? *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22(4):18. https://doi.org/10.1007/s11920-020-1141-x.
26. Скворцов ИА. *Детский аутизм в неврологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 592 с.
27. Haavik J. Genome Guided Personalized Drug Therapy in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2022;13:925442. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.925442.
28. Meng X, Zheng JL, Sun ML, Lai HY, Wang BJ, Yao J, Wang H. Association-between MTHFR (677C>T and 1298A>C) polymorphisms and psychiatric disorder: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2022;17(7):e0271170. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271170.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.Б. Бережанская**
Концепция и дизайн исследования – **С.Б. Бережанская, А.А. Афонин**
Написание текста – **Л.В. Кравченко**
Сбор и обработка материала – **Н.Н. Вострых, Н.Н. Попова**
Обзор литературы – **А.А. Афонин, Д.И. Созаева, Л.В. Кравченко**
Перевод на английский язык – **Д.И. Созаева, Н.Н. Вострых**
Анализ материала – **А.А. Лебеденко, Н.Н. Вострых, Н.Н. Попова**
Статистическая обработка – **Л.В. Кравченко, Н.Н. Попова**
Редактирование – **А.А. Лебеденко, А.А. Афонин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.Б. Бережанская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sofya B. Berezhanskaya**
Study concept and design – **Sofya B. Berezhanskaya, Alexandr A. Afonin**
Text development – **Larisa V. Kravchenko**
Collection and processing of material – **Natalya N. Vostrykh, Natalya N. Popova**
Literature review – **Alexandr A. Afonin, Diana I. Sozaeva, Larisa V. Kravchenko**
Translation into English – **Diana I. Sozaeva, Natalya N. Vostrykh**
Material analysis – **Alexander A. Lebedenko, Natalya N. Vostrykh, Natalya N. Popova**
Statistical processing – **Larisa V. Kravchenko, Natalya N. Popova**
Editing – **Alexander A. Lebedenko, Alexandr A. Afonin**
Approval of the final version of the article – **Sofya B. Berezhanskaya**

Информация об авторах:

Бережанская Софья Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; https://orcid.org/0000-0002-5810-3200; mazyar36@mail.ru

Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, руководитель педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; https://orcid.org/0000-0003-1078-8391; a.afonin@rniiap.ru

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, проректор по акушерству и педиатрии, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; https://orcid.org/0000-0003-4525-1500; leb.rost@rambler.ru

Вострых Наталья Николаевна, к.м.н., заведующая отделением, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; https://orcid.org/0000-0001-9665-257X; N.Vostrykh@rniiap.ru
Созаева Диана Измаиловна, д.м.н., научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; https://orcid.org/0000-0002-3941-5540; D.Sozaeva@rambler.ru
Кравченко Лариса Вахтанговна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; https://orcid.org/0000-0002-0036-4926; larakra@list.ru
Попова Наталья Николаевна, ассистент кафедры общей и клинической психологии, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; https://orcid.org/0009-0001-7881-398X; Natalipopova88@bk.ru

Information about the authors:

Sofya B. Berezhanskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Associate, Science Research Institute of Obstetrics and Paediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5810-3200; mazyar36@mail.ru
Alexandr A. Afonin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Paediatrics, Science Research Institute of Obstetrics and Paediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1078-8391; a.afonin@rniiap.ru
Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pro-Vice-Chancellor for Obstetrics and Paediatrics, Science Research Institute of Obstetrics and Paediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4525-1500; leb.rost@rambler.ru
Natalya N. Vostrykh, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Science Research Institute of Obstetrics and Paediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9665-257X; N.Vostrykh@rniiap.ru
Diana I. Sozaeva, Dr. Sci. (Med.), Research Associate, Department of Paediatrics, Science Research Institute of Obstetrics and Paediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3941-5540; D.Sozaeva@rambler.ru
Larisa V. Kravchenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Associate, Science Research Institute of Obstetrics and Paediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0036-4926; larakra@list.ru
Natalya N. Popova, Assistant, Department of General and Clinical Psychology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; https://orcid.org/0009-0001-7881-398X; Natalipopova88@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-359

Оригинальная статья / Original article

Структурные особенности сердца у детей с аритмическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Г.И. Нечаева, https://orcid.org/0000-0002-2255-128X, profnechaeva@yandex.ru
А.Н. Дакуко✉**,** https://orcid.org/0000-0001-8390-343X, doc-man85@mail.ru
Е.Н. Логинова, https://orcid.org/0000-0002-0601-7044, ekaterina.n.loginova@yandex.ru
И.В. Богатырев, https://orcid.org/0000-0003-4016-2023, ilyabogatyrev23339@icloud.com
Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Введение. Соединительная ткань представляет собой сложно организованную систему. Патология сердечно-сосудистой системы на фоне дисплазии соединительной ткани привлекает к себе внимание в связи с большим риском развития осложнений: нарушений ритма и проводимости, инфекционного эндокардита, тромбоэмболий сосудов и внезапной сердечной смерти. Именно поэтому в настоящее время внимание ученых сосредоточено на внедрении в практику методов ранней диагностики патологии, ассоциированной с высоким риском развития фатальных событий у лиц молодого возраста.

Цель. Изучить структурные особенности сердца и их взаимосвязь с процессом ремоделирования миокарда у детей с аритмическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы. Обследовано 65 детей, из них 40 человек имели аритмический синдром в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, а 25 человек – только минимальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани без аритмического синдрома. В диагностический алгоритм были включены такие современные методы, как оценка ремоделирования и продольной деформации миокарда, определение натрийуретического пептида.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование показало разнообразие фенотипических и висцеральных маркеров недифференцированой дисплазии соединительной ткани у детей с аритмическим синдромом: патология скелета, косметический синдром и нарушения зрения. Аритмический сидром у них проявлялся номотопными и гетеротопными нарушениями сердечного ритма, а структурные изменения сердца (пролапс митрального клапана разной степени выраженности и утончение стенок миокарда) сочетались с более частым повышением натрийуретического пептида. Speckle-tracking-эхокардиография показала достоверное снижение продольной деформации миокарда с преобладанием напряжения миокарда в переднем базальном сегменте у детей с аритмическим синдромом на фоне выраженной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которое, возможно, отражает электроанатомическое ремоделирование сердца, приводящее к развитию значимых нарушений ритма и проводимости сердца, в т. ч. жизнеугрожающих.

Выводы. Проведенное нами исследование показало разнообразие фенотипических и висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с аритмическим синдромом. Полученные данные требуют дальнейшего математического анализа и установления возможной взаимосвязи внешних проявлений заболевания с нарушениями ритма и проводимости сердца.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, диагностический протокол, Speckle-tracking-эхокардиография, натрийуретический пептид

Благодарности: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-20100. Коллектив авторов выражает благодарность за помощь в проведении исследования: Н.А. Кириченко, младшему научному сотруднику ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; В.В. Потапову, к.м.н., доценту, доценту кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; А.В. Зыкиной, доктору физико-математических наук, заведующей кафедрой «Прикладная математика и фундаментальная информатика» факультета информационных технологий и компьютерных систем ОмГТУ; И.В. Шаруну, старшему преподавателю кафедры «Прикладная математика и фундаментальная информатика» факультета информационных технологий и компьютерных систем ОмГТУ.

Для цитирования: Нечаева ГИ, Дакуко АН, Логинова ЕН, Богатырев ИВ. Структурные особенности сердца у детей с аритмическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Медицинский совет*. 2023;17(17):204–213. https://doi.org/10.21518/ms2023-359.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Нечаева ГИ, Дакуко АН, Логинова ЕН, Богатырев ИВ, 2023

Structural features of the heart in children with arrhythmic syndrome due to nonspecific connective tissue disorder

Galina I. Nechaeva, https://orcid.org/0000-0002-2255-128X, profnechaeva@yandex.ru
Anastasia N. Dakuko✉**,** https://orcid.org/0000-0001-8390-343X, doc-man85@mail.ru
Ekaterina N. Loginova, https://orcid.org/0000-0002-0601-7044, ekaterina.n.loginova@yandex.ru
Ilia V. Bogatyrev, https://orcid.org/0000-0003-4016-2023, ilyabogatyrev23339@icloud.com
Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract
Introduction. Connective tissue is highly organized system, its disorders are characterized by a pronounced polymorphism of morphological and clinical manifestations. The cardiovascular pathology in patients with nonspecific connective tissue disorder attracts attention due to the high risk of complications: rhythm and conduction disorders, infective endocarditis, vascular thromboembolism and sudden cardiac death. Therefore, it's very important to use up-to-date equipment and methods of early diagnosis of a high risk of fatal events in young.
Aim. To investigate the structural features of the heart and their relationship with the process of myocardial remodeling in children with arrhythmic syndrome and nonspecific connective tissue disorder.
Materials and methods. Sixty-five children were examined, 40 of them had arrhythmic syndrome in combination with nonspecific connective tissue disorder, and 25 had only minimal manifestations of nonspecific connective tissue disorder without arrhythmic syndrome. Such up-to-date methods as assessment of myocardial remodeling and longitudinal strain, natriuretic peptide assessment were included in the diagnostic algorithm.
Results and discussion. The study showed a variety of phenotypic and visceral markers of nonspecific connective tissue disorder in children with arrhythmic syndrome. Arrhythmic syndrome was manifested by monotopic and heterotopic heart rhythm disorders, and structural changes of the heart: mitral valve prolapse and myocardial wall thinning were correlated with a more frequent increase in natriuretic peptide. Speckle-tracking echocardiography showed a significant decrease in longitudinal myocardial strain with predominance of myocardial strain in the anterior basal segment in children with arrhythmic syndrome.
Conclusion. Our study showed a variety of phenotypic and visceral markers of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with arrhythmic syndrome. The data obtained require further mathematical analysis and the establishment of a possible relationship between the external manifestations of the disease and cardiac rhythm and conduction disturbances.

Keywords: children, nonspecific connective tissue disorder, diagnostic protocol, Speckle-tracking echocardiography, natriuretic peptide

Acknowledgments. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-20100. The team of authors would like to express their deepest gratitude for the assistance in conducting the study to N.A. Kirichenko, Junior Research Associate, Central Research Laboratory of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education – Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; V.V. Potapov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate Course), FSBEI HE Omsk State Medical University; A.V. Zykina, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Head of Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics, Faculty of Information Technologies and Computer Systems, FSBEI HE Omsk State Medical University; I.V. Sharun, Senior Lecturer of the Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics, Faculty of Information Technologies and Computer Systems, FSBEI HE Omsk State Medical University.

For citation: Nechaeva GI, Dakuko AN, Loginova EN, Bogatyrev IV. Structural features of the heart in children with arrhythmic syndrome due to nonspecific connective tissue disorder. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):204–213. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-359.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема распространенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в настоящее время является актуальной. Данному вопросу посвящено большое количество научных трудов в связи с высокой распространенностью признаков НДСТ среди детского населения[1] [1, 2]. НДСТ – это не нозологическая единица, а группа состояний, при которой набор клинических признаков не укладывается ни в одно из наследственных моногенных заболеваний соединительной ткани [3]. Недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани имеют под собой генетическую основу, но проявляются под действием средовых факторов [4, 5]. В основе развития как синдромных, так и несиндромных форм дисплазии соединительной ткани лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов экстрацеллюлярного матрикса,

[1] Генова ОА. *Распространенность и некоторые клинико-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: автореф. дис. … канд. мед. наук.* Хабаровск; 2011. 24 с. Режим доступа: https://medical-diss.com/medicina/rasprostranennost-i-nekotorye-kliniko-patogeneticheskie-aspekty-nedifferentsirovannoy-displazii-soedinitelnoy-tkani-u-pod.

нарушения фибриллогенеза [6–8]. Встречаемость НДСТ коррелирует с возрастом обследованных. Фены дисплазии манифестируют в течение жизни: у новорожденных выявление признаков минимально. Проявление фенотипических признаков имеет прогредиентность: в возрасте 4–5 лет манифестируют пролапсы клапанов, в 5–7 лет – воронкообразная и килевидная грудная клетка, деформация позвоночного столба, патология стопы, миопия, в подростковом возрасте – геморрагический синдром[2] [7–10], что связано с периодами усиленного роста, т. н. ростовыми скачками. Критическим периодом является подростковый, что связано с максимальным напряжением всех систем организма и увеличением общей массы соединительной ткани. В данный период прирост количества признаков дисморфогенеза может составлять более 300%. Как правило, накопление признаков дисплазии в более позднем возрасте встречается редко[3] [11, 12]. Так, в подростковом возрасте отдельные признаки НДСТ могут встречаться с частотой от 14 до 85% [8, 13]. При НДСТ широко распространены и весьма разнообразны сердечно-сосудистые изменения [14, 15]. Ряд исследователей отмечают значительную связь первичного пролапса митрального клапана с некоторыми генами гистосовместимости [16]. Для детей с НДСТ характерно смещение электрической оси сердца вправо, укорочение интервала PQ [17]. Развиваются нарушения сердечного ритма и проводимости – суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия, синдром удлиненного QT [18]. Аритмический синдром входит в группу синдромов, определяющих танатогенез у лиц с НДСТ [7, 19, 20]. Морфофункциональные изменения сердца и аритмический синдром, ассоциированные с НДСТ, привлекают пристальное внимание исследователей, что связано с их относительно частой встречаемостью в популяции, а также с высоким риском развития серьезных осложнений и наступления внезапной смерти. По данным патологоанатомических и судебно-медицинских исследований, на синдром внезапной сердечной смерти (ВСС) приходится 2,3% умерших в возрасте от 13 до 18 лет и 0,6% – в возрасте от 1 до 13 лет. В последние годы значительно возросли случаи ВСС детей, подростков и молодых лиц. ВСС составляет около 5% от всех случаев смерти детей (частота от 1,5 до 8,0 на 100 000 в год) [5, 7].

В связи с этим все более актуальным становится поиск возможностей ранней диагностики патологии сердечно-сосудистой системы и ассоциированных с ней осложнений, особенно у детей и подростков с НДСТ. Так, в ряде исследований была показана роль натрийуретического пептида (НУП) как ценного биомаркера, широко используемого в клинике для диагностики патологии сердечно-сосудистой системы (сердечная и почечная недостаточность, кардиотоксичность химиотерапевтических средств, ишемическая болезнь сердца и др.) [21–25]. Также отмечена взаимосвязь НУП с жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма. Так, у 13% пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) средний уровень НУП оказался значительно выше, чем у пациентов без ФП (2934 пг/мл vs 294 пг/мл, $p < 0,0001$). У пациентов без острой сердечной недостаточности (СН), но имеющих ФП, средний уровень НУП был значительно выше, чем у пациентов, не страдающих ФП (932 vs 121 пг/мл, $p = 0,02$) [26]. Исследование BACH (Biomarkers in ACute Heart Failure), включавшее 1 445 пациентов с острой одышкой, показало, что диагностическая значимость определения НУП при острой СН снижалась при наличии ФП [25]. Пороговое значение НУП, равное 100 пг/мл, имело специфичность 40 и 79% для диагностики острой СН, соответственно, у пациентов с ФП и без нее. У пациентов с ФП пороговый уровень 200 пг/мл приводил к заметному улучшению специфичности диагностики СН по сравнению с обычным пороговым уровнем 100 пг/мл с небольшой потерей чувствительности [23]. Между уровнем НУП и ФП отмечена и обратная связь, а именно – более высокие концентрации НУП являются фактором риска развития ФП [27]. Возможно, это происходит за счет уменьшения эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах предсердий [28]. По данным исследования Е.З. Голуховой и О.И. Громовой по изучению уровня НУП и частоты аритмических событий и жизнеугрожающих состояний, данный маркер обладал прогностической значимостью в отношении развития жизнеугрожающих аритмий (относительный риск (ОР) 2,2; 95% ДИ 1,2–4,3; $p < 0,01$)[4]. Уровень НУП ⩾ 158 пг/мл оказался одним из независимых предикторов злокачественных аритмий при многофакторном анализе (отношение шансов 18,5; 95% ДИ 2,9–116,8; $p < 0,01$). Что касается прогноза кардиальной смерти, то НУП также обладал достоверной значимостью при уровне более 580 пг/мл (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2; $p < 0,01$)[5]. Приведенные исследования отражают ценность определения НУП в качестве надежного скринингового теста для стратификации риска развития сердечной недостаточности преимущественно у взрослых, в детском возрасте дальнейшее изучение и уточнение корреляции высокого уровня НУП с кардиальной патологией, в т. ч. при НДСТ, представляет как клинический, так и исследовательский интерес.

Серьезные успехи в развитии сердечно-сосудистой визуализации с помощью ультразвука в последние десятилетия способствовали не только формированию интереса врачей к оценке функции миокарда, но и расширению представлений о физиологии сердца. Одной из таких ультразвуковых методик является Speckle-tracking-эхокардиография (STE), позволяющая оценивать деформацию миокарда (srtain), – изменение толщины сердечной мышцы от конечной диастолической до конечной систолической величины (отрицательная величина, измеряемая

[2] Шевнин ИА. *Особенности физического развития детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, проживающих в северном регионе: автореф. дис. … канд. мед. наук.* Санкт-Петербург; 2022. 132 с. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/osobennosti-fizicheskogo-razvitiya-detei-s-sindromom-nedifferentsirovannoi-displazii-soedini.

[3] Викторова ИА. *Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: дис. д-ра мед. наук.* Омск; 2005. 432 с. Режим доступа: http://www.dslib.net/kardiologia/metodologija-kuracii-pacientov-s-displaziej-soedinitelnoj-tkani-semejnym-vrachom-v.html.

[4] Громова ОИ. *Неинвазивные электрофизиологические и нейрогуморальные маркеры аритмических событий и жизнеугрожающих состояний у больных ишемической болезнью сердца: дис. … канд. мед. наук.* Москва; 2014. 172 с. Режим доступа: https://medical-diss.com/medicina/neinvazivnye-elektrofiziologicheskie-i-neyrogumoralnye-markery-aritmicheskih-sobytiy-i-zhizneugrozhayuschih-sostoyaniy-u-.

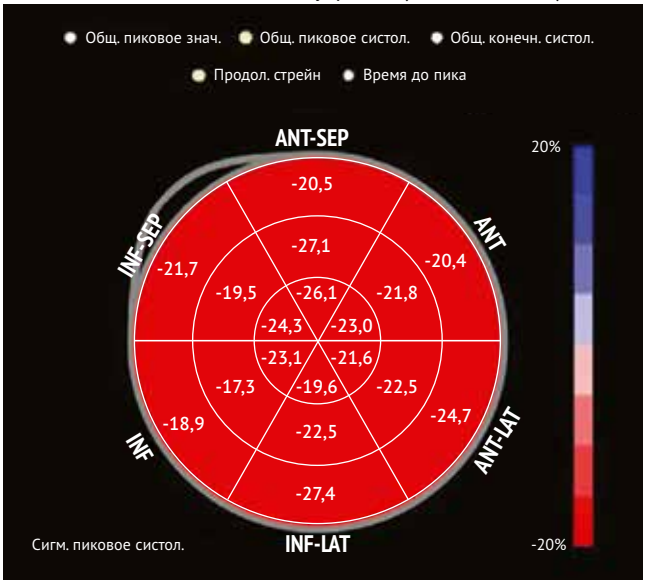
[5] Андриянова АВ. *Клинические особенности и нейрогуморальные механизмы развития манифестной сердечной недостаточности: инновационные аспекты диагностики и вторичной профилактики: дис. … канд. мед. наук.* Томск; 2015. 155 с. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/klinicheskie-osobennosti-i-neirogumoralnye-mekhanizmy-razvitiya-manifestnoi-serdechnoi-nedos/read.

в процентах). Различают продольную, циркулярную и радиальную (круговую) деформацию миокарда как трехмерного объекта (по A.E. Duncan, 2014). Продольная деформация (longitudinal strain) – деформация миокарда, направленная от основания до верхушки сердца, на сегодняшний день является наиболее информативной для оценки ремоделирования левого желудочка [29, 30]. В основе STE лежит отслеживание траектории движения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle) в серошкальном двухмерном ультразвуковом изображении [29]. Каждый участок ткани миокарда кодируется индивидуальным оттенком серого цвета. При этом формируется уникальный «рисунок акустических пятен» (speckle pattern), характерный для конкретного участка миокарда, который может быть отслежен с помощью специализированного программного обеспечения в течение сердечного цикла [30]. В результате компьютерной обработки траектории движения акустических пятен получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации и скорости деформации ЛЖ (глобальная деформация) и его сегментов (региональная деформация) (*рис. 1*).

К преимуществам STE следует отнести то, что наличие акустических маркеров позволяет более точно, по сравнению с тканевой доплерографией, оценивать механику отдельных участков миокарда [31]. Результаты STE хорошо коррелируют с анализом деформации с помощью магнитно-резонансной томографии [32]. В настоящее время в литературе описано широкое применение STE для оценки ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Снижение продольной глобальной деформации с помощью STE может быть использовано для отличия патологической гипертрофии ЛЖ от физиологических изменений миокарда, например, у здоровых спортсменов [33, 34]. Также есть возможности применения методики STE при сердечной недостаточности, клапанной патологии, при заболеваниях перикарда, для оценки кардиотоксичности при лечении онкопатолгии среди взрослых. Предпринимаются попытки применения STE для оценки функции левого предсердия [35, 36], перспективным может быть анализ деформации левого предсердия у лиц с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, гипертрофией ЛЖ у пациентов с фибрилляцией предсердий [36–38]. Необходимо дополнительное изучение возможности STE для более широкого практического применения в детской практике для ранней диагностики кардиальной патологии, в т. ч. при ДСТ и связанных с ней осложнений.

Рисунок 1. Количественные значения продольной деформации миокарда, представленные на диаграмме сегментов левого желудочка в виде мишени (bulls-eye) у ребенка с минимальными признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (вариант нормы)

Figure 1. Quantitative values of longitudinal myocardial strain given in the diagram showing left ventricular segments as targets (bulls-eye) in a child with minimal signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (normal variant)



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В связи с этим **целью** нашего исследования стало изучить структурные особенности сердца и их взаимосвязь с процессом ремоделирования миокарда у детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ с использованием современных методов лабораторной диагностики и визуализации.

На базе клиники ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России в 2022 г. проведено одномоментное сравнительное проспективное клиническое исследование с участием пациентов 10–17 лет с НДСТ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Протокол №7 от 6 апреля 2022 г.). До включения в исследование у всех родителей или иных законных представителей несовершеннолетнего получено информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии включения в исследование:* наличие внешних и/или внутренних признаков НДСТ либо по совокупности признаков показатель прогноза течения НДСТ 17 и более баллов в соответствии с диагностическим алгоритмом, разработанным на основании подсчета суммарного показателя диагностических коэффициентов отдельных признаков; указание на наличие аритмического синдрома в анамнезе; возраст 10–17 лет (детский возраст). *Критерии исключения:* наличие дифференцированных, наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса – Данло и т. д.); деформации скелета в результате травматических повреждений; наличие острых или обострение хронических соматических заболеваний; наличие заболеваний, способных оказать влияние на результаты исследования (артериальная гипертензия, систолическая дисфункции левого желудочка сердца, пороки сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение); использование препаратов, которые могут повлиять на результат исследования; невыполнение пациентом протокола исследования. В ходе исследования проводилась оценка клинико-анамнестических данных с углубленным изучением фенотипических особенностей и определением диагностического коэффициента

НДСТ [39, 40]. В группу контроля включались дети, сопоставимые по возрасту и полу, с единичными признаками НДСТ, либо малыми аномалиями развития, не соответствующими ни одному из фенотипов НДСТ. Согласно вышеперечисленным критериям отобрано 65 детей, которые были распределены в 2 группы: группа 1 (группа исследования) – 40 детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ, группа 2 (группа контроля) – 25 детей (без нарушений ритма и проводимости сердца) с единичными признаками НДСТ либо малыми аномалиями развития, не соответствующими ни одному из фенотипов НДСТ.

Наряду с анализом клинико-анамнестических данных, всем детям проводилось дополнительное лабораторно-инструментальное исследование: определялся НУП (референсный показатель 125 пг/мл), проводилась электрокардиография (ЭКГ) и 3-дневное мониторирование ЭКГ, что позволило подтвердить аритмический синдром и верифицировать нарушение сердечного ритма (НСР) у пациентов основной группы. Кроме того, всем исследуемым проведена трансторакальная ЭхоКГ с оценкой линейных размеров сердца: толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), конечного диастолического размера ЛЖ (КДР), которые использовались для оценки ремоделирования миокарда ЛЖ и его гипертрофии согласно рекомендациям, утвержденным в детской практике [10] с применением компьютерной программы UltraCor M (свидетельство о государственной регистрации №2023614132 от 27.02.2023) для расчета относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЖ), также оценивались показатели жесткости стенки ЛЖ (E/A) и фракция сердечного выброса (ФВ). Наряду с этим, всем детям была проведена STE с определением изменений продольной деформации миокарда левого желудочка (нижняя граница нормы для сканера Philips: -18%). Для оценки статистической достоверности использовались стандартные критерии Фишера ($p < 0,05$), критерий xi^2 ($p < 0,05$), тест Уилкоксона – Мана – Уитни при заданном уровне значимости $p < 0,05$, коэффициент корреляции Пирсона (r-Пирсона) для исследования взаимосвязи двух переменных ($p < 0,05$) с применением программного обеспечения SPSS v.13.0 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе обследовано 24 мальчика (60%) и 16 девочек (40%). Медиана возраста детей данной группы – 14 лет. Средний возраст – 13,2 года. В контрольной группе обследовано 16 мальчиков (66%) и 9 девочек (34%). Медиана возраста детей данной группы – 14 лет. Средний возраст – 13,4 года. Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

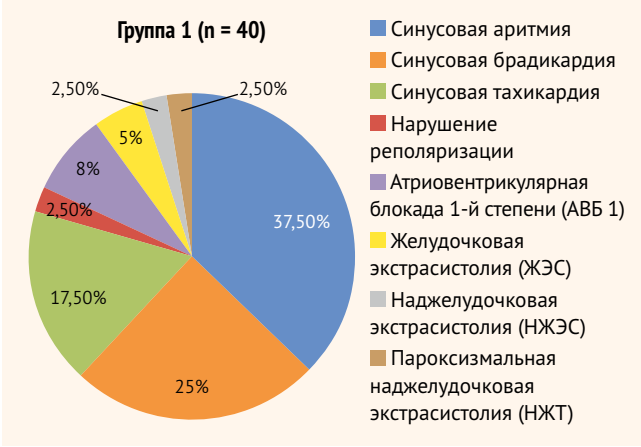
По результатам проведенной оценки признаков дисплазии соединительной ткани в двух группах были получены статистические различия. Среди фенотипических проявлений НДСТ у пациентов группы 1, по сравнению с группой 2, отмечена более частая встречаемость деформаций грудной клетки по типу астенической, килевидной и воронкообразной (87,5% vs 12,0%, $p < 0,05$), нарушения осанки по сколиотическому типу (77,5% vs 16,0%, $p < 0,05$), плоскостопия как продольного, так и поперечного (72,5% vs 8,0% соответственно, $p < 0,05$), нарушения прикуса (50,0% vs 8,0 % соответственно, $p < 0,05$). Обращало на себя внимание преобладание астенического телосложения у детей основной группы в 62,5% ($n = 25$) случаев, в группе контроля астеническое телосложение выявлено лишь в 20,0% ($n = 5$) случаев ($p < 0,05$). Среди других локомоторных признаков НДСТ только у детей 1-й группы были выявлены: гипермобильность суставов (27,5%, $p < 0,05$), долихостеномелия (45,0%, $p < 0,05$), арахнодактилия (50,0%, $p < 0,05$). При изучении анамнестических данных было выявлено, что в группе детей с признаками НДСТ преобладали нарушения рефракции по типу миопии и астигматизма (42,5% vs 2,5% соответственно, $p < 0,05$). Диагностический коэффициент НДСТ у всех пациентов основной группы превышал 23 балла, что свидетельствует в целом о неблагоприятном прогнозе в отношении инвалидизации и качества жизни, в группе контроля диагностический коэффициент составил менее 17 баллов ($p < 0,05$), что подтверждает отсутствие НДСТ в данной когорте и позволяет использовать обследованных детей как группу сравнения на следующих этапах исследования.

В ходе исследования выявить определенный фенотип у детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ не удалось, но стоит отметить, что преобладание таких локомоторных признаков НДСТ, как деформации грудной клетки и позвоночника, могут способствовать развитию аритмического синдрома и его прогрессированию у этой когорты детей [1].

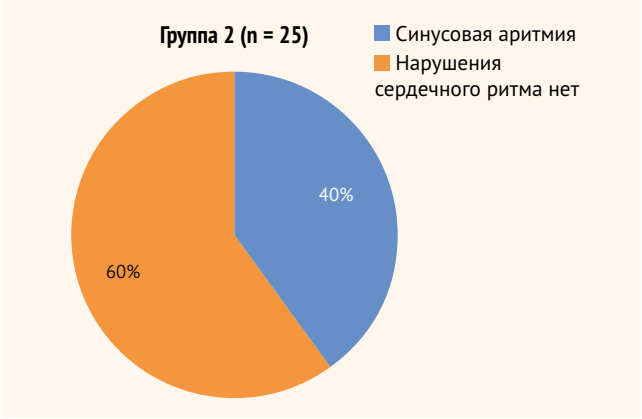
Анализ НУП у исследуемых детей показал его повышение больше референсных значений 125 пг/мл всего у 7 детей 1-й группы (17,5%) и у 2 детей 2-й группы (8%). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, стоит отметить, что среднее значение показателя НУП было выше у детей с большим накоплением признаков НДСТ (1-я группа) в сравнении с таковым значением у детей 2-й группы (44,7 пг/мл vs 33,1 пг/мл), что является статистически значимым по результатам теста Уилкоксона – Мана – Уитни ($p < 0,05$). Полученные данные вполне ожидаемы с учетом возраста исследуемых пациентов и прогредиентности течения самой дисплазии соединительной ткани, отсутствие более значимого повреждения кардиомиоцитов в настоящее время не исключает его появления в более позднем возрасте. В связи с этим полученные нами результаты могут иметь прогностическое значение [41].

По данным ЭКГ и трехдневного мониторирования ЭКГ, проведенным детям обеих групп, были установлены достоверные различия по вариантам аритмий ($p < 0,05$). На представленной диаграмме (*рис. 2*), отчетливо видно, что, наряду с номотопными нарушениями сердечного ритма (синусовая аритмия, брадикардия, тахикардия), у детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ (группа 1) определялись и гетеротопные нарушения сердечного ритма: желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), пароксизмальная наджелудочковая экстрасистолия (ПНЖТ) у одной пациентки с последующей успешной радиочастотной абляцией эктопического очага за время наблюдения. Также стоит

● ***Рисунок 2.*** Характеристика аритмического синдрома у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани
● ***Figure 2.*** Characteristics of arrhythmic syndrome in children with undifferentiated connective tissue dysplasia



● ***Рисунок 3.*** Характеристика сердечного ритма у детей с минимальными проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани
● ***Figure 3.*** Characteristics of heart rhythm in children with minimal signs of undifferentiated connective tissue dysplasia



отметить наличие нарушения процессов реполяризации в миокарде и проводимости в виде атриовентрикулярной блокады I ст. у пациентов данной когорты.

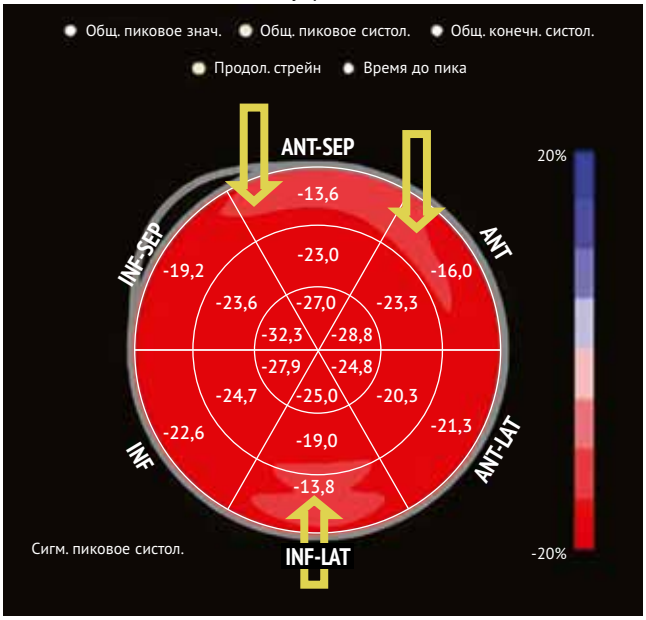
В свою очередь, гетеротопные аритмии, особенно ЖЭС и пароксизмальные нарушения сердечного ритма, ассоциированы с высоким риском ВСС и требуют динамического контроля [1]. У большинства детей группы 2 с минимальным количеством признаков НДСТ нарушения сердечного ритма отсутствовали, у 40% определялась синусовая аритмия, которая расценивается как вариант нормы в педиатрической практике (*рис. 3*).

По результатам трансторакальной ЭхоКГ статистических различий в группах по линейным показателям МЖП, ЗСЛЖ, КДР выявлено не было, однако расчетный показатель ИММЛЖ был снижен у детей 1-й группы в сравнении со 2-й (25,2 ± 7,02 vs 34,3 ± 9,7 г/м^{2,7}), наряду с этим, относительная толщина стенки ЛЖ также была ниже нормы у 75% детей 1-й группы, в то время как у детей 2-й группы этот показатель снижался лишь в 32,5% случаях, а у 1 ребенка (4%) он превышал возрастные значения ($p < 0,05$). Таким образом, несмотря на не очень высокую информативность линейных параметров трансторакальной ЭхоКГ в определении ремоделирования миокарда, использование расчетных формул для оценки геометрии левого желудочка в детской популяции позволяет выявить начальный этап гипертрофии или дилатации ЛЖ, что, в свою очередь, является прогностически значимым. Визуализация структурно-функциональных изменений клапанов у исследуемых детей показала наличие начальной степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах как в 1-й, так и во 2-й группах (65% vs 56%), что не является в целом значимой патологией для пациентов детского возраста и не всегда ассоциируется с ДСТ. В то же время нами выявлено наличие ПМК 1–2-й ст. у 26% пациентов группы 1, у детей группы 2 ПМК не определялся ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают ассоциацию ПМК с ДСТ многими исследователями и должны браться во внимание при стратификации риска ВСС [1].

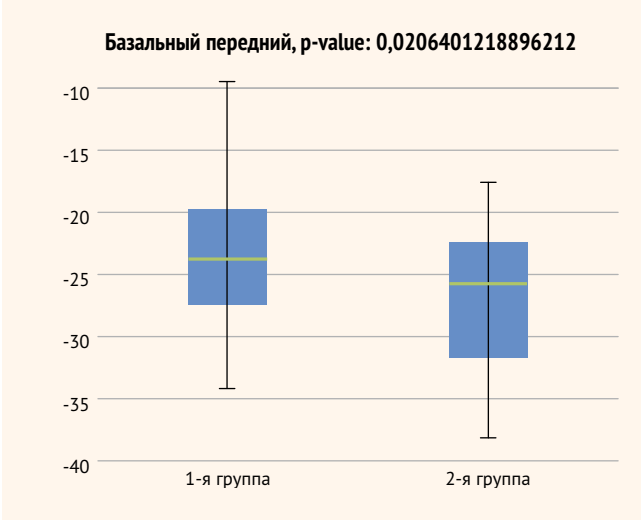
Включение в диагностический алгоритм у детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ более современного метода визуализации структуры сердца – STE позволило получить крайне интересные и совершенно новые для педиатрической практики результаты. Нам удалось зафиксировать у 60% пациентов 1-й группы (n = 24) напряжение стенки миокарда в отдельных сегментах (*рис. 4*), что на сегодняшний день демонстрирует надежность данного метода для раннего выявления структурных аномалий миокарда [42].

Так, в группе 1 было выявлено статистически значимое снижение показателя продольной деформации миокарда по переднему базальному сегменту (диапазон значений от -9% до -4,5%, Me -23,5% [-20%; -27,5%]) в сравнении с группой 2, где диапазон значений варьировал от -17,5%

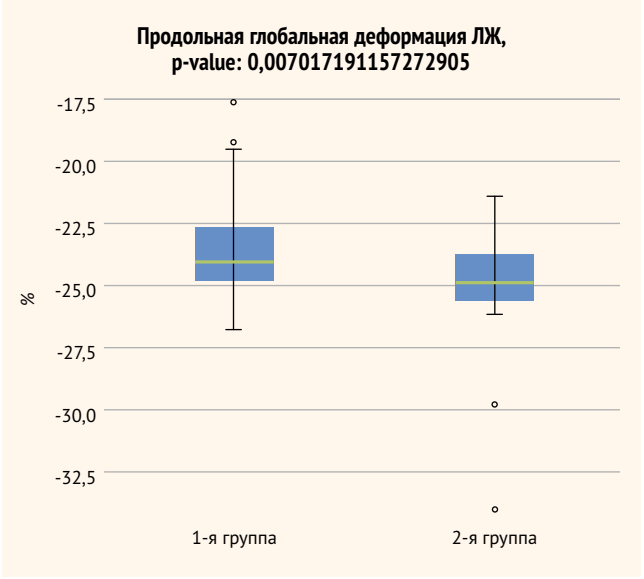
● ***Рисунок 4.*** Количественные значения деформации миокарда, представленные на диаграмме сегментов левого желудочка в виде мишени у ребенка с аритмическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани
● ***Figure 4.*** Quantitative values of myocardial strain given in the diagram showing left ventricular segments as a target in a child with arrhythmic syndrome with underlying undifferentiated connective tissue dysplasia



● ***Рисунок 5.*** Сравнительная оценка продольной деформации миокарда левого желудочка по переднему базальному сегменту у детей двух групп
● ***Figure 5.*** Comparative assessment of the left ventricular longitudinal myocardial strain in the anterior basal segment in children of two groups



● ***Рисунок 6.*** Сравнительная оценка глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у детей двух групп
● ***Figure 6.*** Comparative assessment of the left ventricular global myocardial longitudinal strain in children of two groups



до -38,5%, Me -26% [-22,5%; -32%] (p = 0,02) (*рис. 5*). Кроме того, у пациентов группы 1 также было выявлено значимое снижение глобальной продольной деформации миокарда (диапазон значений от -19,5% до -26,5%, Me -24% [-22,7%; -24,8%]) в сравнении с группой 2, где диапазон значений варьировал от -21,3% до -26,3%, Me -24,9% [-23,8%; -55,8%] (p = 0,007), отдельными точками на графике показаны «выбросы» значений показателя за пределами межквартильного размаха (*рис. 6*).

Выявленные изменения в миокарде у детей с выраженной ДСТ можно объяснить вероятной диспластикообусловленной деформацией экстрацеллюлярного матрикса за счет разрастания соединительной ткани, что, по сути, и отражается в появлении очагов фиброза, которые могут формировать электрическую нестабильность и аритмическую активность ткани, приводя в дальнейшем к серьезным нарушениям сердечного ритма [42, 43]. Данная гипотеза представляет определенный научный интерес и требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование показало разнообразие фенотипических и висцеральных маркеров НДСТ у детей с аритмическим синдромом, значимо чаще встречались скелетные нарушения (астеническое телосложение, деформации грудной клетки и позвоночника, разные формы плоскостопия, гипермобильный синдром), косметический синдром (нарушение прикуса), а также патология зрения с преобладанием миопии и астигматизма, пролапс митрального клапана, что отражалось в более высоком диагностическом коэффициенте НДСТ по сравнению с контрольной группой. Полученные данные требуют дальнейшего математического анализа и установления возможной взаимосвязи внешних проявлений НДСТ с нарушениями ритма и проводимости сердца.

Аритмический сидром у детей с обилием маркеров НДСТ включал не только номотопные нарушения сердечного ритма, но и гетеротопные (экстрасистолии, НЖТ), а также нарушения проводимости в виде АВБ, что является прогностически более значимым для качества жизни пациентов.

Несмотря на отсутствие достоверных признаков изменения геометрии камер сердца по линейным и расчетным показателям трансторакальной ЭхоКГ в группах исследуемых, у детей с выраженной НДСТ определялся ПМК разной степени выраженности и утончение стенок миокарда в сочетании с более частым повышением НУП в этой группе. Исследование STE показало достоверное снижение продольной деформации миокарда с преобладанием напряжения миокарда в переднем базальном сегменте у детей с аритмическим синдромом на фоне выраженной НДСТ.

Таким образом, внедрение новых методов неинвазивной диагностики нарушений ритма и проводимости сердца, ремоделирование его камер у детей при НДСТ (исследование уровня НУП, многосуточное мониторирование ЭКГ, speckle tracking-эхокардиография) становятся актуальными на сегодняшний день. Выявленное в ходе исследования локальное снижение продольной деформации миокарда левого желудочка, возможно, отражает электроанатомическое ремоделирование сердца на фоне НДСТ, приводящее к развитию нарушений ритма и проводимости сердца, в т. ч. жизнеугрожающих. Учитывая риск внезапной сердечной смерти при НДСТ, необходима своевременная диагностика аритмического синдрома с применением приведенных современных методов лабораторно-инструментального исследования с целью оптимизации прогноза пациентов.

Поступила / Received 16.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2023
Принята в печать / Accepted 05.10.2023

Список литературы / References

1. Арсентьев ВГ, Шабалов НП. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):59–65. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/oighgn.
Arsentiev VG, Shabalov NP. Connective tissue dysplasia in children as a constitutional basis for multiple organ disorders: classification issues, diagnostic criteria. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(5):59–65. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/oighgn.
2. Стяжкина СН, Князев АД, Минаханов ИИ. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике. *Современные инновации*. 2016;5(7):57–64. Режим доступа: https://scientificjournal.ru/images/PDF/2016/VNO-17/displaziya-soedinitelnoj-tkani.pdf.
Styazhkina SN, Knyazev AD, Minakhanov II. Connective tissue dysplasia in modern clinical practice. *Modern Innovations*. 2016;5(7):57–64. (In Russ.) Available at: https://scientificjournal.ru/images/PDF/2016/VNO-17/displaziya-soedinitelnoj-tkani.pdf.
3. Калаева ГЮ, Хохлова ОИ, Деев ИА, Самойлова ЮГ. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):373–379. Режим доступа: https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785.
Kalaeva GY, Khokhlova OI, Deev IA, Samoilova JG. The Incidence and Clinical Characteristics of the Connective Tissue Dysplasia in Adolescents. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):373–379. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785.
4. Аббакумова ЛН, Арсентьев ВГ, Кадурина ТИ, Копцева АВ, Краснова ЕЕ, Мамбетова АМ и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Педиатр*. 2016;7(4):5–36. Режим доступа: https://doi.org/10.17816/PED745-36.
Abbakumova LN, Arsentev VG, Kadurina TI, Kopceva AV, Krasnova EE, Mambetova AM, Nesterenko ZV, Chuhlovina ML. Multiorgan violations in connective tissue dysplasia in children. diagnostic and management standards. Russian draft recommendations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):5–36. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/PED745-36.
5. Пшеничная ЕВ. Внезапная сердечная смерть у детей. *Здоровье ребенка*. 2013;(1):135–139. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-serdechnaya-smert-u-detey-chast-1/viewer.
Pshenichnaya EV. Sudden cardiac death in children. *Child`s Health*. 2013;(1):135–139. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-serdechnaya-smert-u-detey-chast-1/viewer.
6. Кадурина ТИ, Аббакумова ЛН. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2010;(4):40–44. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2010/04/12839563.
Kadurina TI, Abbakumova LN. Principles of rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Lechaschi Vrach*. 2010;(4):40–44. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2010/04/12839563.
7. Шевнин ИА, Рагозина ОВ, Ильющенко НА, Рагозин ОН. Современное состояние проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (обзор литературы). *Научный медицинский вестник Югры*. 2022;31(1):22–30. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/vsjerx.
Shevnin IA, Ragozina OV, Ilyushchenko NA, Ragozin ON. Current status of the problem of undifferentiated connective tissue dysplasia in children and adolescents (literature review). *Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik Yugry*. 2022;31(1):22–30. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/vsjerx.
8. Кадурина ТИ, Гнусаев СФ. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(1):5–35. https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001.
Kadurina T, Gnusaev S. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children Algorithm of diagnosis. Management tactics. *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(1):5–35. (In Russ.) https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001.
9. Нечаева ГИ, Дрокина ОВ, Мартынов АИ, Логинова ЕН, Друк ИВ, Лялюкова ЕА, Вершинина МВ. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. *Терапия*. 2015;(1). Режим доступа: https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31356.
Nechaeva GI, Drokina OV, Martynov AI, Loginova EN, Druk IV, Lyalyukova EA, Vershinina MV. Fundamentals of treatment patients with connective tissue dysplasia in primary care. *Therapy*. 2015;(1). (In Russ.) Available at: https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31356.
10. Акатова ЕВ, Аникин ВВ, Арсентьев ВГ, Арутюнов ГП, Баранов АА, Бутолин ЕГ и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;(7):9–42. Режим доступа: https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42.
Akatova EV, Anikin VV, Arsentiev VG, Arutyunov GP, Baranov AA, Butolin EG et al. Undifferentiated connective tissue dysplasia (the project of guidelines). *Therapy*. 2019;(7):9–42. (In Russ.) Available at: https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42.
11. Зернова ЕС, Кравцов ЮА, Яворская МВ. Особенности клинического течения дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017;(4):21–25. Режим доступа: https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1007.
Zernova ES, Kravtsov YA, Yavorskaya MV. Clinical features of connective tissue dysplasia in infants. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2017;(4):21–25. (In Russ.) Available at: https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1007.
12. Тимофеева ЕП, Рябиченко ТИ, Скосырева ГА, Карцева ТВ. Здоровье детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в онтогенезе. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(3):20. Режим доступа: https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/111/112.
Timofeeva EP, Ryabichenko TI, Skosyreva GA, Kartseva TV. Health of children and teenagers with undifferentiated dysplasia of connecting tissue in ontogenesis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(3):20. (In Russ.) Available at: https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/111/112.
13. Сичинава ИВ, Шишов АЯ, Белоусова НА. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012;91(4):6–10. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/324/2012_4_3452.pdf.
Sichinava IV, Shishov AY, Belousova NA Features of manifestations of gastroduodenal pathology in children with connective tissue dysplasia. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2012;91(4):6–10. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/324/2012_4_3452.pdf.
14. Суменко ВВ, Лебедькова СЕ, Челпаченко ОЕ, Каган НН. Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печёночных вен. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;(9):123–127. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-ehograficheskie-osobennosti-sostoyaniya-serdechno-sosudistoy-sistemy-u-detey-s-pogranichnym-rasshireniem-pechyonochnyh-ven/viewer.
Sumenko VV, Lebedkova SE, Chelpachenko OE, Kagan NN. Clinical and echographic features of cardiovascular system in children with boundary expansion hepatic veins. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2013;(9):123–127. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-ehograficheskie-osobennosti-sostoyaniya-serdechno-sosudistoy-sistemy-u-detey-s-pogranichnym-rasshireniem-pechyonochnyh-ven/viewer.
15. Лялюкова ЕА. Структурно-функциональные особенности сосудов брюшной полости у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012;(4):21–25. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnye-osobennosti-sosudov-bryushnoy-polosti-u-patsientov-s-displaziey-soedinitelnoy-tkani-1/viewer.
Lyalyukova EA, Orlova NI, Aksenov SI. Abdominal vascular structural and functional features in patients with connective tissue dysplasia. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2012;(4):21–25. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnye-osobennosti-sosudov-bryushnoy-polosti-u-patsientov-s-displaziey-soedinitelnoy-tkani-1/viewer.
16. Mansourian M, Marateb HR, Kelishadi R, Motlagh ME, Aminaee T, Taslimi M et al. First growth curves based on the World Health Organization reference in a Nationally-Representative Sample of Pediatric Population in the Middle East and North Africa (MENA): the CASPIAN-III study. *BMC Pediatr*. 2012;12:149. https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-149.
17. Арсентьев ВГ, Баранов ВС, Шабалов НП. *Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей*. СПб.: СпецЛит; 2015. 231 с. Режим доступа: https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00617-9/978-5-299-00617-9.pdf.
18. Гнусаев СФ. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей. *Лечащий врач*. 2010;(8). Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2010/08/15404079?ysclid=lncs23p2pf25734401.
Gnusaev SF. Syndrome of connective tissue dysplasia of the heart in children. *Lechaschi Vrach*. 2010;(8). (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2010/08/15404079?ysclid=lncs23p2pf25734401.
19. Андрющенко ИВ, Малинина ЕВ. Нарушение ритма и проводимости при дисплазии соединительной ткани сердца у работников железнодорожного транспорта. *Лечащий врач*. 2015;(7). Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2015/07/15436256.
Andryushchenko IV, Malinina EV. Arrhythmias and conduction with connective tissue dysplasia heart the employees of railway transport. *Lechaschi Vrach*. 2015;(7). (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2015/07/15436256.
20. Яковлев ВМ. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при наследственной соединительнотканной дисплазии сердца: концептуальная модель электрогенеза. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;(2):18–21. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2008_2.pdf.
Yakovlev VM. Modern condition and prospects of development of the problem of hereditary connective tissue dysplasia: opinion of the clinical physician. *Medical News of North Caucasus*. 2008;(2):18–21. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2008_2.pdf.

21. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4S):4140. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140.
Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4140. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140.
22. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J.* 2004;147(6):1078–1084. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.01.013.
23. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2013;1(3):192–199. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.02.004.
24. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):823–837. https://doi.org/10.1002/phar.1629.
25. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016;102(17):1342–1347. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306775.
26. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, van Kimmenade RR, Chen AC, Baggish AL et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J.* 2007;153(1):90–97. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.005.
27. Mandalenakis Z, Eriksson H, Welin L, Caidahl K, Dellborg M, Rosengren A et al. Atrial natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation in a male population study. The Study of Men Born in 1913 and 1923. *Int J Cardiol*. 2014;171(1):44–48. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.042.
28. Simmers D, Potgieter D, Ryan L, Fahrner R, Rodseth RN. The use of preoperative B-type natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after thoracic surgery: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(2):389–395. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.05.015.
29. Никифоров ВС, Лебедев ДС, Свистов АС. Роль эхокардиографических методик в оптимизации электрофизиологической ресинхронизации работы сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2006;(4):118–128. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2006_4_118.
Nikiforov VS, Lebedev DS, Svistov AS.The Value of Echocardiographic Techniques in Optimization of Heart Electrophysiological Resynchronization in Patients with Chronic Heart Insufficiency. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2006;(4):118–128. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2006_4_118.
30. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, Oyenuga O, Jánosi RA, Winter S et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1690–1700. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq213.
31. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016;37(15):1196–1207. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv529.
32. Chang SA, Lee SC, Kim EY, Hahm SH, Jang SY, Park SJ et al. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography and auto-contouring algorithm for quantification of left ventricular volume: validation with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(8):853–859. https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.04.015.
33. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30(1):71–83. https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.1.71.
34. Abduch MC, Alencar AM, Mathias W Jr, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403–412. https://doi.org/10.5935/abc.20140041.
35. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10:4. https://doi.org/10.1186/1476-7120-10-4.
36. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, Jahangir A, Carerj S, Oreto L, Khandheria BK. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(12):973–984. https://doi.org/10.1093/ehjci/jes174.
37. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):10–15. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.813071.
38. Tsai WC, Lee CH, Lin CC, Liu YW, Huang YY, Li WT et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2009;26(10):1188–1194. https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.00954.x.
39. Мартынов АИ, Нечаева ГИ. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(1):137–209. https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037.
Martynov AI, Nechaeva GI. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(1):137–209. (In Russ.) https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037.
40. Александров АА, Кисляк ОА, Леонтьева ИВ. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. *Системные гипертензии.* 2020;17(2):7–35. Режим доступа: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/621.
Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension.* 2020;17(2):7–35. (In Russ.) Available at: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/621.
41. Алиева АМ. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2017;(1):26–30. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/natriyureticheskie-peptidy-ispolzovanie-v-sovremennoy-kardiologii-1/viewer.
Alieva AM. Natriuretic peptides: use in modern cardiology. *Atmosfera. Novosti Kardiologii*. 2017;(1):26–30. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/natriyureticheskie-peptidy-ispolzovanie-v-sovremennoy-kardiologii-1/viewer.
42. Lisi M, Cameli M, Mandoli GE, Pastore MC, Righini FM, D'Ascenzi F et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. *Heart Fail Rev.* 2022;27(5):1857–1867. https://doi.org/10.1007/s10741-022-10214-0.
43. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3102–3109. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.044.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Н. Дакуко**
Концепция и дизайн исследования – **Г.И. Нечаева**
Написание текста – **А.Н. Дакуко, Е.Н. Логинова**
Сбор и обработка материала – **А.Н. Дакуко, И.В. Богатырев**
Обзор литературы – **А.Н. Дакуко**
Перевод на английский язык – **И.В. Богатырев**
Анализ материала – **А.Н. Дакуко**
Статистическая обработка – **Е.Н. Логинова**
Редактирование – **Г.И. Нечаева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.И. Нечаева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anastasia N. Dakuko**
Study concept and design – **Galina I. Nechaeva**
Text development – **Anastasia N. Dakuko, Ekaterina N. Loginova**
Collection and processing of material – **Anastasia N. Dakuko, Ilia V. Bogatyrev**
Literature review – **Anastasia N. Dakuko**

Translation into English – **Ilia V. Bogatyrev**
Material analysis – **Anastasia N. Dakuko**
Statistical processing – **Ekaterina N. Loginova**
Editing – **Galina I. Nechaeva**
Approval of the final version of the article – **Galina I. Nechaeva**

Информация об авторах:

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; profnechaeva@yandex.ru
Дакуко Анастасия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; doc-man85@mail.ru
Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ekaterina.n.loginova@yandex.ru
Богатырев Илья Вячеславович, студент лечебного факультета, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ilyabogatyrev23339@icloud.com

Information about the authors:

Galina I. Nechaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine with the course additional professional education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; profnechaeva@yandex.ru
Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the course APE, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; doc-man85@mail.ru
Ekaterina N. Loginova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine with the course APE, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ekaterina.n.loginova@yandex.ru
Ilia V. Bogatyrev, Student of the Faculty of General Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ilyabogatyrev23339@icloud.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-361

Клиническое наблюдение / Clinical observation

Оценка клинической эффективности и безопасности вакцинации детей первого года жизни от пневмококковой инфекции

Т.Г. Маланичева[1], https://orcid.org/0000-0002-7027-0319, tgmal@mail.ru
Н.В. Зиатдинова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-4296-1198, ziatdin@mail.ru
Г.С. Гатауллина[2], guzel_gataullina@tatar.ru
Л.М. Мухаметзянова[3], dgp10.kzn@tatar.ru
[1] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
[2] Детская городская клиническая больница №7; 420037, Республика Татарстан, Казань, ул. Айдарова, д. 2а
[3] Детская городская поликлиника №10; 420110, Россия, Республика Татарстан, Казань, проспект Победы, д. 56

Резюме
По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция (ПИ) считается одной из самых опасных из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой заболеваний и до проведения вакцинации приводила к смерти до 1,6 млн человек в год, из которых от 0,7 до 1 млн приходится на детское население. В профилактике пневмококковой инфекции особое место занимает специфическая профилактика. Впервые в 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок включена прививка от пневмококковой инфекции – пневмококковой конъюгированной вакциной (ППК10, ППК13). Международная практика использования пневмококковой вакцины показала, что своевременная вакцинация может давать положительные результаты в борьбе с пневмококковой инфекцией. Под наблюдением находилось 55 детей, которые прививались от пневмококковой инфекции пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ. Выявлено, что поствакцинальные осложнения не встречались ни у одного ребенка. Отмечались общие поствакцинальные реакции в виде кратковременного повышения температуры, снижения аппетита и расстройства сна, а также местные реакции в виде отека, гиперемии, уплотнения в месте введения вакцины. Проведено изучение заболеваемости внебольничными пневмониями, острыми отитами и ОРЗ среди 55 детей первого года жизни, привитых в 2 и 4,5 мес. (основная группа), и 50 детей, по различным причинам не вакцинированных от пневмококковой инфекции (группа сравнения). Изучение отдаленных результатов 2-кратной вакцинации на первом году жизни и ревакцинации в 15 мес. от пневмококковой инфекции на основе наблюдения за детьми в течение двух лет показало, что дети основной группы в сопоставлении с группой сравнения в 3,3 раза реже болели внебольничными пневмониями, в 2,7 раза – острыми отитами и в 1,7 раза – ОРЗ ($p < 0,05$). Полученные данные показывают высокую эффективность и безопасность пневмококковой вакцины для детей при профилактике пневмококковой инфекции.

Ключные слова: внебольничная пневмония, пневмококковая инфекция, дети, специфическая профилактика, клиническое наблюдение

Для цитирования: Маланичева ТГ, Зиатдинова НВ, Гатауллина ГС, Мухаметзянова ЛМ. Оценка клинической эффективности и безопасности вакцинации детей первого года жизни от пневмококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2023;17(17):214–219. https://doi.org/10.21518/ms2023-361.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluating clinical effectiveness and safety of pneumococcal immunization of infants

Tatyana G. Malanicheva[1], https://orcid.org/0000-0002-7027-0319, tgmal@mail.ru
Nelli V. Ziatdinova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-4296-1198, ziatdin@mail.ru
Guzel C. Gataullina[2], guzel_gataullina@tatar.ru
Liliya M. Mukhametzanova[3], dgp10.kzn@tatar.ru
[1] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, the Republic of Tatarstan, Russia
[2] Children's City Clinical Hospital No. 7; 2a, Aidarov St., Kazan, 420073, the Republic of Tatarstan, Russia
[3] Children's City Outpatient Clinic No. 10; 56, Pobedy Ave., Kazan, 420110, the Republic of Tatarstan, Russia

Abstract
According to WHO, pneumococcal infection (PI) is considered one of the most dangerous of all vaccine-preventable diseases and, before vaccination, led to the death of up to 1.6 million people per year, of which from 0.7 to 1 million were children. In the prevention of PI, specific prevention occupies a special place. For the first time in 2014, vaccination against PI with pneumococcal conjugate vaccine was included in the national calendar of preventive vaccinations. International practice of using pneumococcal vaccine has shown that timely vaccination can produce positive results in the fight against PI. Under observation

© Маланичева ТГ, Зиатдинова НВ, Гатауллина ГС, Мухаметзянова ЛМ, 2023

were 55 children who were vaccinated against PI with the pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed), 13 valent according to the national calendar of preventive vaccinations of the Russian Federation. It was revealed that post-vaccination complications after vaccination did not occur in any child. General post-vaccination reactions were observed in the form of a short-term increase in temperature, loss of appetite and sleep disturbances, as well as local reactions in the form of edema, hyperemia, and hardening at the site of vaccine administration. We studied the incidence of community-acquired pneumonia (CAP), acute otitis media and acute respiratory infections among 55 children of the first year of life vaccinated at 2 months and 4.5 months (main group) and 50 children for various reasons not vaccinated against PI (comparison group). A study of the long-term results of 2-fold vaccination in the first year of life and revaccination at 15 months against PV based on observation of children for two years showed that children of the main group, compared with the comparison group, were 3.3 times less likely to suffer from PV, 2.7 times acute otitis and 1.7 times acute respiratory infections, $p < 0.05$. The data obtained show the high efficiency and safety of vaccinating children against PI with the pneumococcal vaccine.

Keywords: community-acquired pneumonia, pneumococcal infection, children, specific prevention, clinical observation

For citation: Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Gataullina GC, Mukhametzanova LM. Evaluating clinical effectiveness and safety of pneumococcal immunization of infants. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):214–219. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-361.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых эффективных способов предупреждения инфекционных заболеваний является вакцинация. Впервые в 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок включена прививка от пневмококковой инфекции (ПИ). По данным ВОЗ, ПИ считается одной из самых опасных из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой заболеваний и до проведения вакцинации приводила к смерти до 1,6 млн человек в год, из которых от 0,7 до 1 млн было детское население, что составило 40% смертности среди детей первых 5 лет жизни[1]. ПИ проявляется полиморфизмом клинических форм заболевания, таких как внебольничная пневмония, гнойный менингит, бронхит, отит, синусит, сепсис, эндокардит, артрит и др. [1, 2]. Среди ПИ особую опасность представляет пневмония, а частота пневмококковых пневмоний среди детей до 15 лет составляет 490 случаев на 100 тыс., в возрасте до 4 лет – 1 060 случаев на 100 тыс. [3–5]. Заболеваемость пневмококковым менингитом в Европе среди детей в возрасте до 2 лет колеблется, по данным разных авторов, от 3,8 до 15 случаев на 100 тыс. детей [6], а в РФ в среднем составляет 8 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 5 лет [3]. Доля пневмококковых средних отитов составляет от 28 до 55% всех зарегистрированных случаев, тогда как при остром синусите частота высева пневмококка достигает 60% [7]. При этом острый гнойный синусит, протекающий с отеком клетчатки орбиты, чаще всего обусловлен ПИ.

ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Streptococcus pneumoniae – грамположительный диплококк, вызывающий ПИ, которая поражает преимущественно детское население и нередко протекает с тяжелым течением. Основой клеточной стенки пневмококка является пептидогликан, а его полисахаридная капсула является главным фактором патогенности и вирулентности. Необходимо отметить, что выработка протективных специфических антител при развитии инфекционного процесса или в результате вакцинации происходит в отношении антигенов полисахаридной оболочки *Streptococcus pneumoniae*. В настоящее время в составе полисахаридной капсулы выделено 84 серотипа пневмококка, патогенных для человека. Серотип определяет вирулентность пневмококка, тяжесть течения и форму заболевания. При этом установлено, что более 80% особо тяжелых случаев ПИ обусловлены 20 серотипами пневмококка, а 13 из них вызывают до 70–75% данной патологии. Источником инфекции являются больные ПИ и носители пневмококка, а основным механизмом передачи заболевания является воздушно-капельный. Необходимо отметить, что восприимчивость человека к ПИ достаточно высокая, причем возможны вспышки заболевания не только среди членов семьи, но и в детских коллективах [8]. Группу риска по развитию ПИ составляют дети до двух лет, а также дети и взрослые с иммунодефицитными состояниями (хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, ВИЧ-инфицированные). Входные ворота для пневмококковой инфекции – это слизистые оболочки ротоглотки и дыхательных путей, где пневмококки могут длительное время персистировать, при этом не оказывая патогенного действия. Важную роль в развитии патологического процесса оказывает резистентность макроорганизма. Способствуют развитию заболевания переохлаждение, а также снижение мукозального иммунитета, которое может произойти в результате рекуррентных респираторных инфекций, стрессов, переутомления. Предварительный диагноз основывается на клинических данных, а отличить ПИ от заболеваний со схожей клинической картиной, которая вызвана другими бактериями, бывает непросто [9, 10]. Окончательный диагноз ставится только после лабораторного исследования.

[1] Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 г. Еженедельный бюллетень, 6 апреля 2012 г., 1987 г., №14. 2012;87:129–144. Режим доступа: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf.

ПРОФИЛАКТИКА

Среди профилактики ПИ особое место занимает специфическая профилактика, представляющая собой вакцинацию детей раннего возраста. В России зарегистрированы зарубежные и отечественные вакцины против пневмококковой инфекции. Оптимальной для применения в педиатрической практике стала пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина, содержащая 13 пневмококковых серотипов, основанная на химическом соединении полисахаридов пневмококков с носителем иммуногенного протеина [11]. В пневмококковых вакцинах отсутствуют возбудители, в них содержатся очищенные полисахариды наиболее часто встречаемых типов пневмококков, они не вызывают осложнений и являются высокоиммуногенными. Введение вакцины имеет лечебный эффект в виде санации от пневмококка дыхательных путей и снижения числа носителей пневмококка, они вводятся по разным схемам в зависимости от возраста, а иммунитет вырабатывается через 10–15 дней после введения и сохраняется в течение 5 лет и больше [12].

В настоящее время в детских поликлиниках проводится плановая иммунизация детей первого года жизни и старше против пневмококковой инфекции преимущественно вакциной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной, тринадцативалентной. Данная вакцина содержит 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F), индивидуально конъюгированных с белком-носителем CRM197, адсорбированных на фосфате алюминия[2]. Белковый конъюгат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества – алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат, вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

Вакцинацию против ПИ (ПКВ10/ПКВ13) рекомендуется проводить в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ по схеме из двух доз детям в возрасте 2 и 4,5 мес. жизни и ревакцинацией в 15 мес. [13, 14]. Также рекомендована вакцинация по эпидемическим показаниям детей 2–5 лет и взрослых из групп риска (Приказ МЗ РФ №125н от 21.03.2014 г.). Данная вакцина вводится внутримышечно в переднебоковую поверхность бедра (vastus lateralis) у детей первых 2 лет жизни или дельтовидную мышцу плеча у детей старше 2 лет и взрослых. Возможно подкожное введение ПКВ13 пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемофилия, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами). При нарушении графика первичной вакцинации ПКВ10/ПКВ13 минимальный интервал у детей в возрасте до 12 мес. составляет 4 нед. при схеме «3 + 1» и не менее 8 нед. при схеме «2 + 1»; при начале вакцинации в 12 мес. и старше – 8 нед. Ревакцинацию рекомендуется проводить не ранее чем через 6/4–6 мес. (ПКВ10/ПКВ13 соответственно) после последней прививки курса первичной вакцинации. Прерванный цикл прививок не требует повторения предыдущих доз.

Конъюгированные пневмококковые вакцины (ПКВ10, ПКВ13) можно вводить детям в один день с любыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок, кроме вакцины БЦЖ (БЦЖ-м), при этом вакцины необходимо ввести в разные участки тела [13].

Лицам из группы риска рекомендована вакцинация по эпидемиологическим показаниям. К группе риска по развитию тяжелой ПИ относятся пациенты с иммунодефицитными состояниями, в т. ч. с ВИЧ, онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплений; недоношенные дети; лица, находящиеся в особых организованных учреждениях: детских домах, интернатах, армейских коллективах; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациенты с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больные бронхиальной астмой; реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющие дети; пациенты, инфицированные микобактерией туберкулеза [13].

Противопоказания к проведению вакцинации: выраженные, тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции); гиперчувствительность к любому компоненту вакцины; острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания). Вакцинацию можно проводить через 1–2 нед. после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания. Перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации.

Впервые вакцинация против пневмококковой инфекции новорожденных и детей раннего возраста была внедрена в США в 2000 г. К концу 2009 г. она была включена в национальные календари прививок в 45 странах, что позволило снизить уровень госпитализации детей раннего возраста за счет пневмококковой пневмонии. Международная практика использования пневмококковой вакцины доказала ее эффективность и показала, что своевременная вакцинация может давать положительные результаты в борьбе с пневмококком и спасать тысячи детских жизней [14].

Нами проведено собственное клиническое наблюдение по эффективности вакцинации детей от пневмококковой инфекции.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 55 детей, которые прививались от ПИ вакциной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной, тринадцативалентной согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ. Исследование проводилось на базах детской поликлиники №10 и детской поликлиники при детской городской клинической больнице №7 г. Казани. Все

[2] Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/drugs/prevenar-13-vakcina-pnevmokokkovaya-polisaxaridnaya-konyugirovannaya-adsorbirovannaya-trinadcativalentnaya-42222.

дети были привиты на первом году в возрасте 2 и 4,5 мес. жизни и прошли ревакцинацию в 15 мес. Проведено изучение особенностей течения поствакцинального периода (наличие поствакцинальных реакций и осложнений), а также количества заболеваний внебольничной пневмонией, острым отитом и ОРЗ. В дальнейшем эти дети наблюдались в течение 2 лет (2021–2022 гг.) для изучения отдаленных результатов вакцинации в сравнении с детьми, по различным причинам не вакцинированными от ПИ.

Наблюдение за детьми показало, что поствакцинальных осложнений после вакцинации от ПИ не встречалось ни у одного ребенка. Отмечались общие поствакцинальные реакции в виде кратковременного повышения температуры, снижения аппетита и расстройства сна, а также местные реакции в виде отека, гиперемии, уплотнения в месте введения вакцины (*табл. 1*). Так, после введения первой дозы вакцины в возрасте 2 мес. общие реакции в виде повышения температуры тела и снижения аппетита отмечались у 21,8% (12 из 55 наблюдаемых) детей. Необходимо отметить, что температура тела повышалась в пределах 37,2–38,0 °С кратковременно в течение нескольких часов. Из 12 детей с температурной реакцией у 75% отмечалось кратковременное повышение температуры в день вакцинации, а 25% детей имели на 2-й день после нее. Нарушение сна в первые двое суток после введения прививки отмечено у 9,1% наблюдаемых детей.

После введения 2-й дозы вакцины в возрасте 4,5 мес. общие реакции наблюдались значительно реже. Так, повышение температуры тела от 37,1–38,0 °С отмечалось у 10,9% (у 6 из 55). У всех детей температура повышалась только в день вакцинации и имела кратковременный характер без снижения общего самочувствия и аппетита. Нарушение сна отмечалось лишь у 1,8% наблюдаемых детей.

У детей в возрасте 15 мес. после ревакцинации повышение температуры отмечалось только в 3,6% случаев (у 2 из 55) без нарушения аппетита и сна.

Таким образом, чаще всего общие реакции в виде кратковременного повышения температуры в два раза чаще встречались при введении первой дозы пневмококковой вакцины по сравнению со второй дозой и лишь в единичных случаях после ревакцинации.

Местные реакции в виде отека, гиперемии, уплотнения в месте введения вакцины отмечались у 20,0% детей после введения первой дозы, в 2,7 раза реже после введения второй дозы (у 7,3% детей) и только у одного ребенка (1,8%) после ревакцинации. Необходимо отметить, что купировались местные реакции у наблюдаемых за 2–3 дня.

Одновременно общие и местные реакции (сочетанные реакции) встречались после введения первой дозы вакцины у 7,3% детей, а после введения второй дозы – только у 3,6% и также купировались достаточно быстро, в течение 2–3 дней. После ревакцинации сочетанных реакций у наблюдаемых детей не отмечалось.

Клиническую эффективность вакцинации от ПИ у наблюдаемых детей оценивали на основе изучения заболеваемости, после проведения вакцинации на первом году жизни и после ревакцинации на втором-третьем годах жизни (*табл. 2*). Проводили изучение заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП), острым отитом и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) среди 55 детей 5–12 мес. жизни, которые привиты против ПИ двукратно – в 2 и 4,5 мес. (основная группа), и 50 детей, не вакцинированных от данной патологии (группа сравнения) по различным причинам: временные мед. отводы, отказы родителей. Выявлено, что среди детей основной группы заболеваемость ВП не встречалась ни у одного ребенка, тогда как в группе сравнения 2 из 50 детей (4%) заболели ВП в возрасте 5–12 мес. ($p < 0,05$). Острый отит на первом году жизни выявлен у одного ребенка (1,8%) из основной группы и у четырех детей (8%) из группы сравнения ($p < 0,05$). Количество ОРЗ в группе детей, вакцинированных против ПИ, за год составило в среднем 2,5 раза, тогда как не вакцинированных – 4,1 раза за год, что в 1,6 раза чаще ($p < 0,05$).

Изучение отдаленных результатов двукратной вакцинации на первом году жизни и ревакцинации в 15 мес. от ПИ на основе динамического наблюдения за детьми сравниваемых групп в течение двух лет показало, что дети основной группы в сопоставлении с группой сравнения в 3,3 раза реже болели ВП (1,8 и 6,0% соответственно, $p < 0,05$), в 2,7 раза – острыми отитами (3,6 и 10,0% соответственно, $p < 0,05$) и в 1,7 раза – ОРЗ (3,2 и 5,6 раза в год соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1. Поствакцинальные реакции у наблюдаемых детей на вакцину от пневмококковой инфекции
***Table* 1.** Post-vaccination reactions to pneumococcal vaccine in observed children

Возраст	Общие реакции		Местные реакции	Сочетанные реакции
	Повышение температуры	Нарушение сна	Гиперемия, отек, уплотнение	Общие и местные
Вакцинация 2 мес.	21,8%	9,1%	20,0%	7,3%
Вакцинация 4,5 мес.	10,9%	1,8%	7,3%	3,6%
Ревакцинация 15 мес.	3,6%	-	1,8%	-

Таблица 2. Клиническая эффективность вакцины от пневмококковой инфекции у наблюдаемых детей
***Table* 2.** Clinical effectiveness of the pneumococcal vaccine in observed children

Заболевания	Частота встречаемости			
	возраст 5–12 мес.		возраст 2–5 лет	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Внебольничная пневмония	-	4,0%	1,8%	6,0%
Острый отит	1,8%	8,0%	3,6%	10,0%
ОРЗ	2,3 раза за год	4,1 раза за год	3,2 раза за год	5,6 раза за год

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование по эффективности вакцинации детей от пневмококковой инфекции вакциной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной, тринадцативалентной в рамках Национального календаря профилактических приявивок РФ показало хорошую краткосрочную и пролонгированную клиническую эффективность, что проявилось в достоверном снижении заболеваемости внебольничной пневмонией, острым отитом и ОРЗ как на первом году жизни, так и на втором-третьем годах жизни. Изучение особенностей течения поствакцинального периода при введении конъюгированной пневмококковой вакцины показало ее безопасность, что подтверждается полным отсутствием у наблюдаемых детей поствакцинальных осложнений, а встречаемые общие и местные реакции после вакцинации были кратковременными и нетяжелыми. Учитывая высокую клиническую эффективность и безопасность вакцины, для вакцинации и ревакцинации детей от пневмококковой инфекции необходимо рекомендовать вакцину пневмококковую полисахаридную конъюгированную адсорбированную, тринадцативалентную к широкому использованию при проведении массовой вакцинации в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ и по эпидемиологическим показаниям.

Поступила / Received 02.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2023
Принята в печать / Accepted 02.10.2023

Список литературы / References

1. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Маянский НА, Куличенко ТВ, Полунина ТА, Лазарева АВ и др. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы В 2011–2012 гг. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(5):6–12. https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.816.
Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Mayanskiy NA, Kulichenko TV, Polunina TA, Lazareva AV et al. Role of *Streptococcus pneumoniae* in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.816.
2. Козлов РС, Кречикова ОИ, Муравьев АА, Миронов КО, Платонов АЕ, Дунаева ЕА и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(4):246–260. Режим доступа: https://cmac-journal.ru/publication/2013/4/cmac-2013-t15-n4-p246/cmac-2013-t15-n4-p246.pdf.
Kozlov RS, Krechikova OI, Muravyev AA, Mironov KO, Platonov AE, Dunaeva EA et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media in Children 0–5 Years in Russia and Role of *S. pneumonia* or *H. influenzae* in the Etiology of the Diseases. *Klinicheskaia Mikrobiologiia i Antimikrobnaia Khimioterapiia*. 2013;15(4):246–260. (In Russ.) Available at: https://cmac-journal.ru/publication/2013/4/cmac-2013-t15-n4-p246/cmac-2013-t15-n4-p246.pdf.
3. Геппе НА, Розинова НН, Волков ИК, Козлова ЛВ, Малахов АБ, Манеров ФК, Мизерницкий Ю.Л. *Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации*. М.: Оригинал-макет; 2015. 64 с. Режим доступа: https://studfile.net/preview/7385680/.
4. Геппе НА, Малахов АБ, Дронов ИА, Хабибуллина ЕА. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. *Доктор.Ру*. 2015;(13):28–30. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-detey-problemy-diagnostiki-lecheniya-i-profilaktiki/.
Geppe NA, Malakhov AB, Dronov IA, Khabibullina EA. Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnosis, Treatment and Prevention Challenges. *Doktor.Ru*. 2015;(13):28–30. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-detey-problemy-diagnostiki-lecheniya-i-profilaktiki/.
5. Ginsburg AS, Lenahan JL, Izadnegahdar R, Ansermino JM. A Systematic Review of Tools to Measure Respiratory Rate in Order to Identify Childhood Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1116–1127. https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2233CI.
6. Ежлова ЕБ, Мельникова АА, Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Зверев ВВ и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации. *Вакцинация*. 2011;1(2):36–47. Режим доступа: http://vaccination.su/article.php?what=122.
Ezhlova EB, Melnikova AA, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, Zverev VV et al. Vaccine epidemiology and infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. Methodological recommendations. *Vaccination*. 2011;1(2):36–47. (In Russ.) Available at: http://vaccination.su/article.php?what=122.
7. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7(10):e1000348. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000348.
8. Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):373–380. https://doi.org/10.2471/blt.07.048025.
9. Thomas J, Pociute A, Kevalas R, Malinauskas M, Jankauskaite L. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):4. https://doi.org/10.1186/s13052-020-0770-3.
10. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):71. https://doi.org/10.1186/s12890-019-0835-5.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010;126(1):186–190. https://doi.org/10.1542/peds.2010-1280.
12. Сидоренко С, Лобзин Ю, Харит С, Королева И, Таточенко В. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(1):62–69. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/829.
Sidorenko S, Lobzin Yu, Kharit S, Koroleva I, Tatochenko V. Pneumococcal infection and modern opportunities of its prophylaxis – epidemiological review of situation in the world and Russia. *Current Pediatrics*. 2010;9(1):62–69. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/829.
13. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Брико ВК, Лобзин НИ, Таточенко ЮВ, Харит ВК и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. Клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(5):550–558. https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1457.
Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, Lobzin YV, Tatochenko VK, Kharit SM et al. Vaccinal Prevention of Pneumococcal Infection in Children. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):550–558. https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1457.
14. Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Андреева ИВ, Бакрадзе МД, Вишнева ЕА и др. *Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации*. 2022-2023-2024. (18.01.2022). Режим доступа: https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/bfd/jnypib44ohjx7da51y-mksgbqqaq6odw9.pdf.

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:

Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., главный внештатный детский пульмонолог-эксперт г. Казани, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; tgmal@mail.ru

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

Гатауллина Гузель Сиреньевна, к.м.н., заместитель главного врача, Детская городская клиническая больница №7; 420037, Республика Татарстан, Казань, ул. Айдарова, д. 2а; guzel_gataullina@tatar.ru

Мухаметзанова Лилия Магсумовна, главный врач, Детская городская поликлиника №10; 420110, Россия, Республика Татарстан, Казань, проспект Победы, д. 56; dgp10.kzn@tatar.ru

Information about the authors:

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Chief Visiting Paediatric Pulmonology Expert for Kazan, Professor of Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, the Republic of Tatarstan, Russia; tgmal@mail.ru

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

Guzel C. Gataullina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Children's City Clinical Hospital No. 7; 2a, Aidarov St., Kazan, 420073 the Republic of Tatarstan, Russia; guzel_gataullina@tatar.ru

Liliya M. Mukhametzanova, Chief Medical Officer, Children's City Outpatient Clinic No. 10; 56, Pobedy Ave., Kazan, 420110, the Republic of Tatarstan, Russia; dgp10.kzn@tatar.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-254

Клинический случай / Clinical case

Клинический случай коарктации аорты в сочетании с септальным дефектом у новорожденного ребенка

Г.Р. Сагитова[1], https://orcid.org/0000-0002-8377-6212, sagitova-gulnara04@yandex.ru
И.В. Ткачев[2], https://orcid.org/0000-0002-4767-2088, john-tv@yandex.ru
А.А. Антонова[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-2581-0408, fduecn-2010@mail.ru
О.В. Давыдова[1], https://orcid.org/0000-0001-5616-7342, oksada2009@yandex.ru
[1] Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121
[2] Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414014, Россия, Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4

Резюме
Коарктация аорты представляет собой врожденный порок развития, характеризующийся наличием сужения аорты, которое может локализоваться на любом ее участке. В настоящей публикации мы приводим клинический случай коарктации аорты до и после хирургической коррекции у новорожденного. Ребенок поступил в кардиохирургический стационар в возрасте 6 дней. Пренатально диагностирован врожденный порок сердца невысокой категории сложности. После рождения состояние удовлетворительное. Через 3 ч отрицательная динамика за счет клиники дыхательной недостаточности. По данным эхокардиографии – гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты? Открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки. На 3-и сут. жизни выставлен диагноз «врожденная пневмония» и ребенок переведен в кардиохирургический стационар. При поступлении в Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани состояние расценено как тяжелое, обусловленное сердечной, дыхательной недостаточностью. Ребенок дообследован. На эхокардиографии выраженная предуктальная форма коарктации аорты. Гипоплазия проксимальной части дуги и перешейка. Открытый артериальный проток. Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Бивентрикулярная гипертрофия. Выраженная дилатация правых камер сердца. Относительная гипоплазия левого желудочка. Трикуспидальная регургитация. На 7-е сут. жизни выполнена хирургическая коррекция порока – пластика дуги и перешейка аорты, пластика ДМЖП. Ранний послеоперационный период протекал с клиникой умеренной дыхательной и сердечной недостаточности. На фоне расширения объема кормления выявлен хилоторакс, назначено дренирование правой плевральной полости. Энтеральное кормление заменено парентеральным питанием. Ребенок был экстубирован на 4-е сут. после операции. Однако отмечалась кислородозависимость. Плевральный дренаж был удален на 11-е сут. после операции. На 12-е сут. новорожденный переведен из отделения реанимации. Выписан из стационара на 20-е сут. после оперативного лечения. Спустя 4 мес. ребенок был осмотрен в стационаре. Общее состояние расценивалось как удовлетворительное. Данный клинический пример показывает сложность пренатальной диагностики обструктивной патологии дуги аорты и быструю манифестацию клинических проявлений после рождения на фоне неблагоприятного сочетания с большим септальным дефектом.

Ключевые слова: новорожденный, клинический случай, врожденный порок сердца, коарктация аорты, врожденная пневмония

Для цитирования: Сагитова ГР, Ткачев ИВ, Антонова АА, Давыдова ОВ. Клинический случай коарктации аорты в сочетании с септальным дефектом у новорожденного ребенка. *Медицинской совет.* 2023;17(17):220–224. https://doi.org/10.21518/ms2023-254.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of aortic coarctation in combination with a septal defect in a newborn child

Gulnara R. Sagitova[1], https://orcid.org/0000-0002-8377-6212, sagitova-gulnara04@yandex.ru
Ivan V. Tkachev[2], https://orcid.org/0000-0002-4767-2088, john-tv@yandex.ru
Alyona A. Antonova[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-2581-0408, fduecn-2010@mail.ru
Oksana V. Davydova[1], https://orcid.org/0000-0001-5616-7342, oksada2009@yandex.ru
[1] Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia
[2] Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414014, Russia

Abstract
Coarctation of the aorta is a congenital malformation characterized by the presence of narrowing of the aorta, which can be localized in any part of it. In this publication, we present a clinical case of coarctation of the aorta before and after surgical correction in a newborn. The child was admitted to the cardiosurgical hospital at the age of 6 days. Congenital heart disease of a low category of complexity was diagnosed prenatally. After birth, the condition is satisfactory. After 3 hours, the negative dynamics due to the clinic of respiratory failure. According to echocardiography – hypoplasia of the aortic arch, coarctation of the aorta? Open ductus arteriosus, ventricular septal defect. On the 3rd day of life, a diagnosis of congenital pneumonia was made and the child was transferred to a cardiosurgical hospital. Upon admission to the FCSSH in Astrakhan, the condition was

© Сагитова ГР, Ткачев ИВ, Антонова АА, Давыдова ОВ, 2023

regarded as severe, due to heart and respiratory failure. The child is examined. On echocardiography – Pronounced preductal form of coarctation of the aorta. Hypoplasia of the proximal arch and isthmus. Open ductus arteriosus. Ventricular septal defect. biventricular hypertrophy. Severe dilatation of the right chambers of the heart. Relative hypoplasia of the left ventricle. Tricuspid regurgitation. On the 7th day of life, surgical correction of the defect was performed - plasty of the arch and isthmus of the aorta, plasty of the VSD. The early postoperative period proceeded with a clinic of moderate respiratory and heart failure. Against the background of the expansion of the volume of feeding, chylothorax was detected, drainage of the right pleural cavity was prescribed. Enteral feeding has been replaced by parenteral nutrition. The child was extubated on the 4th postoperative day. However, oxygen dependence was noted. The pleural drainage was removed on the 11th day after the operation. On the 12th day, the newborn was transferred from the intensive care unit. Discharged from the hospital on the 20th day after surgical treatment. After 4 months the child was examined in the hospital. The general condition was regarded as satisfactory. This clinical example shows the complexity of prenatal diagnosis of obstructive pathology of the aortic arch and the rapid manifestation of clinical manifestations after birth against the background of an unfavorable combination with a large septal defect.

Keywords: newborn, clinical case, congenital heart disease, aortic coarctation, congenital pneumonia

For citation: Sagitova GR, Tkachev IV, Antonova AA, Davydova OV. A clinical case of aortic coarctation in combination with a septal defect in a newborn child. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(17):220–224. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-254.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коарктация аорты (КоА) – врожденный порок сердечно-сосудистой системы (ВПС), наиболее типично характеризующийся сужением в области перешейка аорты [1–3]. Частота встречаемости данного заболевания варьирует в диапазоне от 2 до 6 больных на 1000 живорожденных, что составляет 4–8% от всех ВПС и занимает 4-е место по частоте встречаемости. Среди новорожденных с ВПС частота КоА может достигать 20% [3–10].

У новорожденных с ювенильной (инфантильной) КоА кровоснабжение нижней половины туловища зависит от открытого артериального протока (ОАП). Если заболевание вовремя не диагностировано (т. е. до закрытия протока), то у новорожденных развивается кардиогенный шок. В младенчестве коллатерали не развиты и ишемия органов ниже места КоА после закрытия ОАП приводит к развитию почечной недостаточности и ацидозу. Одновременно увеличенная постнагрузка на левый желудочек становится причиной острой застойной сердечной недостаточности [2, 11–15].

Высокая смертность новорожденных при критических ВПС обусловлена сложностью пренатальной диагностики обструктивной патологии дуги аорты, ограниченностью времени для терапевтической коррекции и эффективностью хирургического вмешательства [1, 2, 10, 16–20].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок И. поступил в кардиохирургический стационар в возрасте 6 дней.

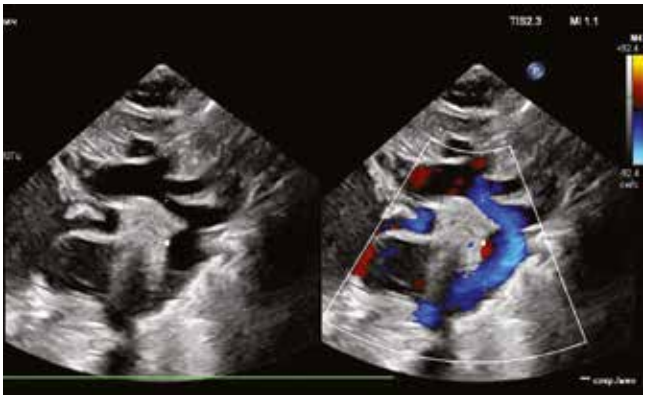
Из анамнеза. Мать пренатально обследована. На 20-й нед. подозрение на дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). С 21-й нед. выраженная диспропорция правых и левых отделов сердца с преобладанием правых. Подозрение на кистозно-аденоматозный порок развития легкого. На 21-й нед. проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) плода – патология легких исключена. Беременная консультирована детским кардиологом на 36-й нед., поставлен диагноз «ВПС невысокой категории сложности». После рождения состояние ребенка удовлетворительное. Через 3 ч отмечалась отрицательная динамика за счет клиники дыхательной недостаточности. В связи с чем новорожденный был переведен в ОРИТН, налажена подача увлажненного O_2. Однако к концу 1-х сут. отмечалась десатурация до 87%, назначена инфузия алпростана. По данным эхокардиографии заподозрена гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты? Открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки. На 3-и сут. жизни выставлен диагноз «врожденная пневмония». Новорожденный ребенок был транспортирован в кардиохирургический стационар.

Из анамнеза установлено, что ребенок от 3-й беременности на фоне анемии легкой степени тяжести, ожирения 1-й ст., хронического пиелонефрита в стадии ремиссии. От 2-х срочных родов на 40-й нед. Головное предлежание плода. Острая интранатальная гипоксия плода. Была проведена вакуум-экстракция плода. Вес при рождении 3500 г, рост 52 см. По шкале Апгар 7/8 баллов.

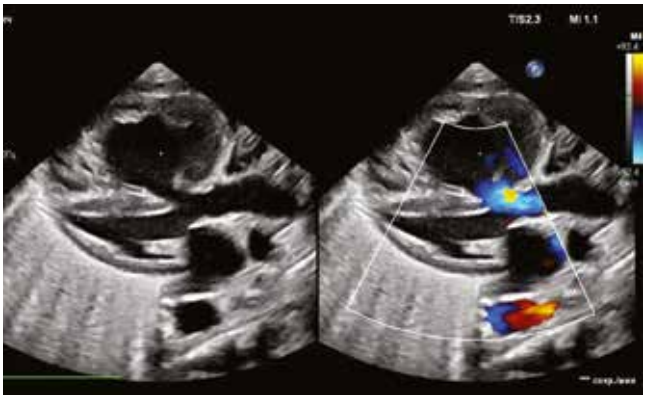
При поступлении в кардиохирургический стационар состояние расценено как тяжелое, обусловленное сердечной и дыхательной недостаточностью. Ребенок был в сознании. Сатурация на правой руке 97%, правой ноге – 86%. Отмечалась умеренная одышка в покое. Крепитация в нижних отделах слева. Перкуторно границы сердца были расширены вправо. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Неинтенсивный систолический шум вдоль левого края грудины с р. max. во 2-м межреберье. Живот не вздут, мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень на 2 см ниже реберной дуги, край ее острый, поверхность эластичная, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Диурез сохранен.

Ребенку в стационаре проведено инструментальное обследование. По данным эхокардиографии выявлена выраженная предуктальная форма коарктации аорты. Гипоплазия проксимальной части дуги и перешейка (*рис. 1*). Открытый артериальный проток 5–6 мм – сброс из легочной артерии в нисходящую аорту. Дефект межжелудочковой перегородки перимембранозный, субтрикуспидальный 6–7 мм, сброс право-левый (*рис. 2*).

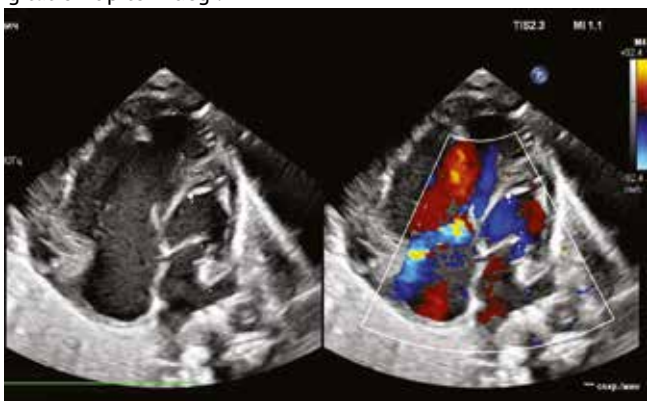
● ***Рисунок 1.*** Гипоплазия дуги аорты. Предуктальная коарктация аорты
● ***Figure 1.*** Hypoplasia of the aortic arch. Preductal coarctation of the aorta



● ***Рисунок 2.*** Субаортальный дефект межжелудочковой перегородки с право-левым сбросом
● ***Figure 2.*** Subaortic ventricular septal defect with right-left shunt



● ***Рисунок 3.*** Выраженная дилатация правых камер сердца, относительная гипоплазия левого желудочка, трикуспидальная регургитация до 2 ст.
● ***Figure 3.*** Severe dilatation of the right chambers of the heart, relative hypoplasia of the left ventricle, tricuspid regurgitation up to 2 degr.



Межпредсердное сообщение 5 мм, сброс лево-правый. Бивентрикулярная гипертрофия. Выраженная дилатация правых камер сердца. Относительная гипоплазия ЛЖ (*рис. 3*). Сократительная способность миокарда в норме. Трикуспидальная регургитация 1,5 ст.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием (*рис. 4*) установлено: аорта

● ***Рисунок 4.*** Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием, гипоплазия дистальной дуги аорты, предуктальная коарктация аорты
● ***Figure 4.*** Computed tomography of the chest with contrast, hypoplasia of the distal aortic arch, preductal coarctation of the aorta

на уровне синусов Вальсальвы 0,75 см, восходящая аорта 0,8 см. Проксимальные отделы дуги аорты 0,75 см, дистальные отделы дуги аорты гипоплазированы – 0,3 см. Вариант отхождения брахиоцефального ствола (БЦС) и левой общей сонной артерии (ЛОСА) от дуги аорты коротким единым устьем. Предуктальная коарктация аорты на уровне перешейка протяженностью около 0,4 см, диаметром 0,25 см. Нисходящая аорта на уровне проксимальной трети постстенотически расширена до 0,75 см, на уровне средней и нижней трети грудная аорта – 0,65 см. Открытый артериальный проток протяженностью около 0,8 см, диаметром у аортального края 0,8 см, у легочного края 0,45 см. Субаортальный дефект межжелудочковой перегородки 0,7 см. Межпредсердное сообщение 0,5 см. Инфильтративные изменения в нижнезадних отделах легких «застойного» характера.

На 7-е сут. жизни выполнена хирургическая коррекция порока – пластика дуги и перешейка аорты, пластика ДМЖП.

Ранний послеоперационный период протекал с клиникой умеренной дыхательной и сердечной недостаточности. На фоне расширения объема кормления выявлен хилоторакс, назначено дренирование правой плевральной полости. Энтеральное кормление заменено на парентеральное питание, назначен октреатид. Ребенок был экстубирован на 4-е сут. после операции. Однако отмечалась кислородозависимость. Плевральный дренаж удален на 11-е сут. после операции. На 12-е сут. новорожденный переведен из отделения реанимации. Выписан из стационара на 20-е сут. после оперативного лечения.

Перед выпиской проведена контрольная эхокардиография, где было видно, что ДМЖП закрыт герметично.

Максимальный систолический градиент на дуге 12 мм рт. ст. (норма), кровоток в брюшной аорте магистральный. Межпредсердное сообщение 3 мм, сброс лево-правый. Бивентрикулярная гипертрофия. Камеры сердца не расширены. Сократительная способность миокарда в норме. Трикуспидальная регургитация 1-й ст. Расчетное систолическое давление в правом желудочке 30 мм рт. ст.

Спустя 4 мес. после выписки ребенок осмотрен повторно. Общее состояние расценивалось как удовлетворительное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. На контрольной эхокардиографии после пластики дуги, перешейка и ДМЖП визуализировались следующие данные: дефект закрыт герметично. Максимальный систолический градиент на дуге 8 мм рт. ст. (норма), кровоток в брюшной аорте магистральный. Межпредсердное сообщение 2 мм, сброс лево-правый. Митральный клапан: передняя створка подтянута с формированием умеренно выраженного митрального стеноза с макс. диаст. гр. 7 мм рт. ст., средний – 4 мм рт. ст. Камеры сердца не расширены. Сократительная способность миокарда в норме. Трикуспидальная регургитация 0–1 ст. Расчетное систолическое давление в правом желудочке 17 мм рт. ст. Ребенок находится под амбулаторным наблюдением по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КоА является самым распространенным критическим ВПС, требующим незамедлительного хирургического вмешательства. Гемодинамическая нестабильность у новорожденных с КоА сопровождается высокой летальностью в результате стремительно развивающейся полиорганной недостаточности. Пренатальная диагностика КоА, несмотря на непрерывное совершенствование методики, сопровождается низкой чувствительностью и специфичностью. Изолированная патология дуги аорты имеет наименьшие шансы пренатального выявления. Трудность представляет своевременное установление точного диагноза и после рождения. Риск развития критического состояния при КоА увеличивается при поздней диагностике, наличии сопутствующих ВПС, ассоциированных аномалиях других органов.

Данный клинический пример показывает сложность пренатальной диагностики обструктивной патологии дуги аорты и быструю манифестацию клинических проявлений после рождения на фоне неблагоприятного сочетания с большим септальным дефектом.

Поступила / Received 09.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2023
Принята в печать / Accepted 07.08.2023

Список литературы / References

1. Сухарева ГЭ. Алгоритм диспансеризации детей с коарктацией аорты. *Практическая медицина.* 2019;17(2):105–110. https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-2-105-110.
Sukhareva GE. Algorithm for follow-up of children with coarctation of the aorta. *Practical Medicine.* 2019;17(2):105–110. (In Russ.) https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-2-105-110.
2. Борисков МВ, Петшаковский ПЮ, Серова ТВ. Коарктация аорты у новорожденных. Современное состояние проблемы. *Инновационная медицина Кубани.* 2016;(3):66–72. Режим доступа: https://www.innovmedkub.ru/jour/article/view/26.
Boriskov MV, Petshakovsky PJ, Serova TV. Aortic coarctation in newborns. Modern state of the problem. *Innovative Medicine of Kuban.* 2016;(3):66–72. (In Russ.) Available at: https://www.innovmedkub.ru/jour/article/view/26.
3. Пурсанов МГ, Абрамян МА, Бедин АВ, Пардаев ДБ. Редкий случай стентирования коарктации аорты у ребенка с массой тела менее 15 кг с помощью Covered CP Stent после анатомической коррекции транспозиции магистральных сосудов. *Эндоваскулярная хирургия.* 2019;6(1):52–57. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/whjyym.
Pursanov MG, Abramyan MA, Bedin AV, Pardaev DB. A rare case of stenting of the aortic coarctation with a covered CP Stent in a child weighing less than 15 kg after anatomical correction of transposition of the great vessels. *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2019;6(1):52–57. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/whjyym.
4. Ильин АС, Теплов ПВ, Сакович ВА. Коарктация аорты как патология сердечно-сосудистой системы. Наши возможности в хирургии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;111(3):24–33. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/koarktatsiya-aorty-kak-patologiya-serdechno-sosudistoy-sistemy-nashi-vozmozhnosti-v-hirurgii.
Ilin AS, Teplov PV, Sakovich VA. Aorta coarctation as a pathology of cardiovascular system. Our potential in surgery. *Siberian Medical Review.* 2018;111(3):24–33. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/koarktatsiya-aorty-kak-patologiya-serdechno-sosudistoy-sistemy-nashi-vozmozhnosti-v-hirurgii.
5. Ильинов ВН, Кривощеков ЕВ, Шипулин ВМ. Хирургическое лечение коарктации аорты в сочетании с гипоплазией дуги. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2014;29(3):80–86. Режим доступа: https://www.sibjcem.ru/jour/article/view/105?locale=ru_RU.
Ilyinov VN, Krivoshchekov EV, Shipulin VM. Surgical treatment of coarctation of the aorta with hypoplastic aortic arch. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2014;29(3):80–86. (In Russ.) Available at: https://www.sibjcem.ru/jour/article/view/105?locale=ru_RU.
6. Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890–1900. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7.
7. Сойнов ИА, Кулябин ЮЮ, Горбатых АВ, Войтов АВ, Омельченко АЮ, Горбатых ЮН и др. Паллиативное стентирование коарктации аорты у критических новорожденных. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2019;23(1):78–82. https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1-78-82.
Soynov IA, Kulyabin YuYu, Gorbatykh AV, Voytov AV, Omel'chenko AYu, Gorbatykh YuN et al. Palliative stenting of aortic coarctation in a critically ill newborn patient. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya.* 2019;23(1):78–82. (In Russ.) https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1-78-82.
8. Dyuzhikov AA, Duyzhikova AV, Zhivova LV, Likhachev-Mishchenko V. Ultrasound diagnostics for fetal aortic coarctation. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(3):537–539. https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14133.
9. Теплов ПВ, Титов АМ, Миллер АЮ, Спичак ЮЮ, Сакович ВА. Сравнение хирургических методов коррекции коарктации аорты у новорожденных детей. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(1):60–65. https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-60-65.
Teplov PV, Titov AM, Miller AYu, Spichak YuYu, Sakovich VA. Comparison of surgical methods for correcting aortic coarctation in new-borns. *Siberian Medical Review.* 2020;(1):60–65. (In Russ.) https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-60-65.
10. Левченко ЕГ, Свободов АА, Туманян МР, Андерсон АГ. Алгоритм своевременной диагностики критической коарктации аорты у новорожденных. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2020;17(3):198–204. https://doi.org/10.24022/1810-0686-2020-17-3-198-204.
Levchenko EG, Svobodov AA, Tumanyan MR, Anderson AG. Algorithm for timely diagnosis of critical coarctation in newborns. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov.* 2020;17(3):198–204. (In Russ.) https://doi.org/10.24022/1810-0686-2020-17-3-198-204.
11. Sreeram I, Sreeram N, Bennink G. Palliative stent implantation for coarctation in neonates and young infants. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012;5(2):145–150. https://doi.org/10.4103/0974-2069.99616.
12. Теплов ПВ, Титов АМ, Миллер АЮ, Спичак ЮЮ, Сакович ВА. Отдаленные результаты хирургического лечения коарктации аорты у новорожденных в сочетании с двухстворчатым аортальным клапаном. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2019;16(3):177–182. https://doi.org/10.24022/1810-0686-2019-16-3-177-182.
Teplov PV, Titov AM, Miller AYu, Spichak YuYu, Sakovich VA. Long-term results of the surgical treatment of coarctation aorta and bicuspid aortic valve in newborn patients. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov.* 2019;16(3):177–182. (In Russ.) https://doi.org/10.24022/1810-0686-2019-16-3-177-182.

13. Schultz AH, Localio AR, Clark BJ, Ravishankar C, Videon N, Kimmel SE. Epidemiologic features of the presentation of critical congenital heart disease: implications for screening. *Pediatrics.* 2008;121(4):751–757. https://doi.org/10.1542/peds.2007-0421.
14. Zhao QM, Liu F, Wu L, Ye M, Jia B, Ma XJ, Huang GY. Assessment of undiagnosed critical congenital heart disease before discharge from the maternity hospital. *Zhonghua er Ke Za Zhi.* 2017;55(4):260–266. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.04.006.
15. Bhat BV, Plakkal N. Management of shock in neonates. *Indian J Pediatr.* 2015;82(10):923–929. https://doi.org/10.1007/s12098-015-1758-7.
16. Head CEG, Jowett VC, Sharland GK, Simpson JM. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart.* 2005;91(8):1070–1074. https://doi.org/10.1136/hrt.2003.033027.
17. Gómez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Escribano D, Galindo A. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):298–305. https://doi.org/10.1002/uog.11228.
18. Quartermain MD, Hill KD, Goldberg DJ, Jacobs JP, Jacobs ML, Pasquali SK et al. Prenatal diagnosis influences preoperative status in neonates with congenital heart disease: an analysis of the society of thoracic surgeons congenital heart surgery database. *Pediatr Cardiol.* 2019;40(3):489–496. https://doi.org/10.1007/s00246-018-1995-4.
19. Hill GD, Block JR, Tanem JB, Frommelt MA. Disparities in the prenatal detection of critical congenital heart disease. *Prenat Diagn.* 2015;35(9):859–863. https://doi.org/10.1002/pd.4622.
20. Ковригина НА, Попов ВВ. Опыт ведения новорожденных с критической коарктацией аорты. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2007;3(30):30–31. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-vedeniya-novorozhdennyh-s-kriticheskoy-koarktatsiey-aorty.
Kovrigina NA, Popov VV. Experience in managing newborns with critical aortic coarctation. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2007;3(30):30–31. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-vedeniya-novorozhdennyh-s-kriticheskoy-koarktatsiey-aorty.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Г.Р. Сагитова, А.А. Антонова**
Написание текста – **Г.Р. Сагитова, А.А. Антонова**
Сбор и обработка материала – **И.В. Ткачев**
Перевод на английский язык – **О.В. Давыдова, А.А. Антонова**
Редактирование – **О.В. Давыдова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.Р. Сагитова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Gulnara R. Sagitova, Alyona A. Antonova**
Text development – **Gulnara R. Sagitova, Alyona A. Antonova**
Collection and processing of material – **Ivan V. Tkachev**
Translation into English – **Oksana V. Davydova, Alyona A. Antonova**
Editing – **Oksana V. Davydova**
Approval of the final version of the article – **Gulnara R. Sagitova**

Информация об авторах:

Сагитова Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; sagitova-gulnara04@yandex.ru
Ткачев Иван Владимирович, заведующий детским консультативно-диагностическим отделением, врач детский кардиолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414014, Россия, Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4; john-tv@yandex.ru
Антонова Алена Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; fduecn-2010@mail.ru
Давыдова Оксана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; oksada2009@yandex.ru

Information about the authors:

Gulnara R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; sagitova-gulnara04@yandex.ru
Ivan V. Tkachev, Head of the Children's Consultative and Diagnostic Department, Pediatric Cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414014, Russia; john-tv@yandex.ru
Alyona A. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; fduecn-2010@mail.ru
Oksana V. Davydova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; oksada2009@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-274

Сообщение / Report

Правовые аспекты, обязанности и возможности оказания экстренной медицинской помощи участковым педиатром на дому у пациента

Л.В. Сахно[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6818-6695, lvs_doc@mail.ru
Е. Г. Дубовая[2], https://orcid.org/0000-0001-9915-4795, elena-dubov@yandex.ru
И.В. Колтунцева[1], https://orcid.org/0000-0002-4327-1260, koltunceva@yandex.ru
А.В. Емельянова[1], https://orcid.org/0000-0001-6123-8168, aemeljanova24@gmail.com
Е.Ю. Макарова[1], https://orcid.org/0000-0001-9866-5892, Elizaveta.lap@gmail.com

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

[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Авторы поднимают вопросы о должностных обязанностях участкового педиатра при вызове к пациенту на дом и о стандартах укладки сумки с лекарственными средствами для оказания первой (неотложной) помощи. Приведены положения имеющихся правовых документов. Проанализированы материалы международных конвенций по вопросам оказания первичной медицинской помощи детскому населению, актуальные федеральные клинические рекомендации, стандарты и порядки оказания медицинской помощи детям, приказы Минздрава Российской Федерации (МЗ РФ). Уделено внимание опыту зарубежных стран, а также регионов Российской Федерации по оказанию экстренной медицинской помощи детскому населению. Проведено анкетирование среди участковых педиатров: 30 участковых педиатров (по 10 человек из 3 ДПО разных районов г. Санкт-Петербурга) отвечали на вопросы по алгоритму действий на квартирном вызове при необходимости оказания неотложной помощи. Результаты анкетирования и анализ существующих положений позволили установить, что участковый педиатр является ответственным за жизнь и здоровье своих пациентов, однако нет единого стандарта, регламентирующего обязанности по оказанию неотложной помощи ребенку участковым педиатром на дому, а также не установлен объем данной помощи. Ургентные состояния требуют незамедлительного оказания медицинской помощи непосредственно с момента их выявления врачом-педиатром на вызове до приезда бригады скорой медицинской помощи. В заключении авторы определили, что создание единых алгоритмов по оказанию экстренной медицинской помощи врачом-педиатром на вызове затрагивает ряд медико-этических и правовых аспектов. Разработка такого документа является безусловной необходимостью и требует взвешенного, продуманного подхода.

Ключевые слова: дети, участковый педиатр, экстренная педиатрическая помощь, догоспитальная помощь, амбулаторное звено

Для цитирования: Сахно ЛВ, Дубовая ЕГ, Колтунцева ИВ, Емельянова АВ, Макарова ЕЮ. Правовые аспекты, обязанности и возможности оказания экстренной медицинской помощи участковым педиатром на дому у пациента. *Медицинский совет*. 2023;17(17):225–230. https://doi.org/10.21518/ms2023-274.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Legal aspects, responsibilities and possibilities of providing emergency medical care by a district pediatrician at the patient's home

Larisa V. Sakhno[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6818-6695, lvs_doc@mail.ru
Elena G. Dubovaia[2], https://orcid.org/0000-0001-9915-4795, elena-dubov@yandex.ru
Inna V. Koltuntceva[1], https://orcid.org/0000-0002-4327-1260, koltunceva@yandex.ru
Anna V. Emeljanova[1], https://orcid.org/0000-0001-6123-8168, aemeljanova24@gmail.com
Elizaveta Yu. Makarova[1], https://orcid.org/0000-0001-9866-5892, Elizaveta.lap@gmail.com

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

[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The authors raise an issue of job responsibilities of a district paediatrician in case of a home visit, as well as of the standards for packing first-aid kits and emergency medical care kits. The provisions of the applicable legal acts are provided. The proceedings of international conventions on primary medical care for children, current federal clinical guidelines, paediatric medical

© Сахно ЛВ, Дубовая ЕГ, Колтунцева ИВ, Емельянова АВ, Макарова ЕЮ, 2023

care standards and procedures, orders of the Ministry of Health of the Russian Federation were analysed. We paid attention to the experience of foreign countries, as well as the regions of the Russian Federation in providing emergency medical care to the paediatric population. A survey among local paediatricians was conducted: 30 district paediatricians (10 persons from each of three children's outpatient departments in different districts of St. Petersburg) answered questions on the algorithm for activities during home visit if emergency care was required. The results of the survey and analysis of the applicable legal acts showed that the district paediatrician is responsible for the life and health of his/her patients. However, there is no single standard regulating the responsibilities to provide emergency care to the child by the district pediatrician during home visit, and the volume of this care has not been established. Urgent conditions require immediate medical care right when they are detected by a paediatrician on call, until an ambulance team arrives. In conclusion, the authors determined that the creation of unified algorithms for emergency medical care to be provided by a paediatrician on call encompasses a number of medical, ethical and legal aspects. The development of this document is certainly a necessity and requires a balanced, judicious approach.

Keywords: children, primary care pediatrician, emergency pediatric care, prehospital care, outpatient link

For citation: Sakhno LV, Dubovaia EG, Koltuntceva IV, Emeljanova AV, Makarova EYu. Legal aspects, responsibilities and possibilities of providing emergency medical care by a district pediatrician at the patient's home. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):225–230. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-274.

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

ВВЕДЕНИЕ

Развитие новых стратегий здравоохранения подразумевает использование новых ресурсов и механизмов для достижения главных целей – укрепления и сохранения здоровья населения [1]. В условиях цифровизации здравоохранения, улучшения транспортной доступности и расширения арсенала лабораторных и инструментальных исследований перед врачами и организаторами здравоохранения ежедневно стоят вопросы соответствия требований клинических рекомендаций, порядков и стандартов при оказании педиатрической медицинской помощи, которые определены приказами МЗ РФ, и обязанности оказания экстренной помощи на квартирном вызове у пациента. В научных медицинских статьях обсуждаются алгоритмы действий при различных экстренных ситуациях в педиатрической практике, и очень редко поднимаются вопросы о существующих противоречиях между действующими правовыми документами [2].

Авторы оценивают современные правовые нормы и практическую реализацию действий участкового врача-педиатра и его медицинской организации по оказанию экстренной помощи на дому у пациента.

АНКЕТИРОВАНИЕ ПЕДИАТРОВ

Проведен анализ правовой системы РФ, научной литературы и практики применения прав по вопросу оказания экстренной помощи участковым педиатром на квартирном вызове у пациента.

В сентябре-октябре 2022 проведено анкетирование 30 участковых педиатров (по 10 человек из 3 ДПО разных районов г. Санкт-Петербурга) по вопросу алгоритма действий на квартирном вызове при необходимости оказания неотложной помощи. Было предложено 3 варианта ответов: 1) оказание помощи с применением пероральных лекарственных средств, находящихся в домашней аптечке у родителей ребенка; 2) вызов неотложной или скорой помощи и оказание первой помощи до приезда бригады; 3) обеспечение помощи препаратами из укладки, выданной работодателем.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ

Опрос врачей показал, что на практике применяются следующие варианты решений: 1) оказание помощи с применением пероральных лекарственных средств, находящихся в домашней аптечке у родителей ребенка – 100% (30 чел.); 2) вызов неотложной или скорой помощи и оказание первой помощи до приезда бригады – 66,7% (20 чел.); 3) в поликлинике, где создан свой внутренний протокол, педиатры обеспечиваются укладками – 33,3% (10 чел.), оказывают неотложную помощь, используя лекарственные препараты укладки. В этом случае работодатель обеспечивает закупки, правильные условия хранения и обязывает участковых педиатров применять лекарственные средства, по сути, четко нерегламентированные на сегодня МЗ РФ. Статистические данные этого опроса не отражают реальную картину, т. к. нам неизвестен процент детских поликлиник, которые имеют подобные внутренние протоколы.

В соответствии со ст. 32 ФЗ №323[1], экстренная – медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента; неотложная – медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента. Амбулаторно-медицинская помощь оказывается в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения, в т. ч. на дому при вызове медицинского работника.

Согласно определению, впервые закрепленному в Алма-Атинской декларации 1978 г. и включенному в Астанинскую декларацию 2018 г.[2], первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) и услуги здравоохранения являются высококачественными, безопасными, всеобъемлющими, комплексными. ПМСП должна быть

[1] Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g.

[2] Астанинская декларация о первичной медико-санитарной помощи. 2018. Режим доступа: https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration-ru.pdf.

ориентирована на интересы людей и учитывать все медико-санитарные потребности с рождения и до конца жизни – от профилактики и укрепления здоровья до лечения, реабилитации и паллиативного сопровождения. Это определение подчеркивает ответственность государств за обеспечение физической и ценовой доступности качественных основных услуг здравоохранения.

Многопрофильная помощь – это модель, согласно которой работник, оказывающий первичную медико-санитарную помощь, принимает основную ответственность за оказание помощи и выступает ее координатором.

В педиатрической практике участковый врач при необходимости может направлять ребенка к врачам-специалистам, а также сотрудникам социальных служб, образовательных и общественных организаций, вовлекая различные секторы и предоставляя ребенку доступ ко всем видам помощи. Многопрофильная помощь позволяет семьям лучше справляться с проблемами здоровья детей. Все специалисты, работающие непосредственно с детьми или в интересах детей, обязаны уважать, защищать и соблюдать права ребенка[3].

В порядке оказания педиатрической помощи определено, что «скорая, в т. ч. скорая специализированная медицинская помощь оказывается в экстренной и неотложной формах вне медицинской организации, а также в амбулаторных и стационарных условиях»[4]. Участковый педиатр несет ответственность за жизнь пациентов. Следует помнить, что ухудшение состояния здоровья ребенка может развиться в очень короткие сроки, и лечащий врач, безусловно, должен быть готов оказать неотложную помощь. Среди трудовых действий в рамках трудовой функции A/01.7 в профессиональном стандарте «врач-педиатр участковый» указаны: «оценка клинической картины болезней и состояний, требующих оказания экстренной помощи детям», «оценка клинической картины болезней и состояний, требующих оказания неотложной помощи детям». В рамках трудовой функции A/02.7 в обязанности участкового педиатра входит: «Оказывать медицинскую помощь при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний с явными признаками угрозы жизни пациента, в т. ч. проводить мероприятия для восстановления дыхания и сердечной деятельности в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (протоколами лечения), порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи»[5]. При оказании медицинской педиатрической помощи закономерно возникает вопрос: обязательно ли наличие лекарственных средств в саквояже педиатра для оказания экстренной или неотложной помощи на дому?

Порядок оказания амбулаторной педиатрической помощи в настоящее время определен приказом Минздравсоцразвития №366н от 16.04.2012[6], в приложении №3 обозначен стандарт оснащения кабинета врача-педиатра участкового, где прописан набор врача-педиатра участкового с целью оказания медицинской помощи на дому, включающий лекарственные средства, не определенные списком.

Приказом №366н МЗ РФ[7] также определено, что в структуре медицинских организаций могут создаваться подразделения медицинской помощи, оказывающие помощь в неотложной форме. Наличие укладок для экстренной помощи и посиндромных укладок медикаментов и перевязочных материалов для оказания неотложной медицинской помощи регламентировано в прививочном, процедурном и кабинете неотложной помощи в поликлинике[8].

Приказом Минздрава №114н от 21.02.2020[9] внесены изменения в приложение №3 к порядку №366н следующего содержания: виды и количество медицинских изделий определяются в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». Однако последний утратил силу с 1.09.21 (Сан Пин 3.3686-21)[10].

Кроме того, такой список утвержден в Приложении 25 Приказа Минздрава СССР №60 от 19.01.1983 (изм. 5.05.1999)[11], большинство лекарственных средств из которого уже не внесены в стандарты оказания помощи на дому.

Приказом Минздрава России от 07.03.2018 №92н укладка лекарственных средств для педиатрической помощи на дому не определена[12]. Представленный в приказе Минздрава России от 28 октября 2020 г. №1165н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями

[3] Всемирная организация здравоохранения. Оказание первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам. Руководство по укреплению здоровья, профилактике и лечению заболеваний в период с рождения до подросткового возраста. 2023; Конвенция о правах ребенка. Принята резолюцией 44/25 Генеральной Ассамблеи от 20 ноября 1989 г. Режим доступа: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon.shtml.

[4] Приказ Минздравсоцразвития от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/9168-prikaz; Приказ Минздрава России от 20.06.2013 №388н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151082; Приказ Минздрава России от 07.03.2018 №92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям». Режим доступа: https://base.garant.ru/71925984.

[5] Приказ Минтруда и соцзащиты от 27 марта 2017 г. №306н «Об утверждении профессионального стандарта «врач-педиатр участковый». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215685.

[6] Приказ Минздравсоцразвития от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/9168-prikaz.

[7] Приказ Минздравсоцразвития от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/9168-prikaz.

[8] Приказ Минздравсоцразвития от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/9168-prikaz; Приказ Минздрава России от 07.03.2018 №92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» Режим доступа: https://base.garant.ru/71925984.

[9] Приказ Минздрава от 21 февраля 2020 г. №114н «О внесении изменений в отдельные приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ и Министерства здравоохранения РФ, утверждающие порядки оказания медицинской помощи». Режим доступа: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007280022.

[10] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ «Об утверждении санитарных правил и норм СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28.01.2021. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf.

[11] Приказ Минздрава СССР от 19 января 1983 г. №60 «О дальнейшем совершенствовании амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению в городах» (с изменениями на 5 мая 1999 г.). Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/901801769.

[12] Приказ Минтруда и соцзащиты от 27 марта 2017 г. №306н «Об утверждении профессионального стандарта «врач-педиатр участковый». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215685.

укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» перечень лекарственных препаратов является очень объемным для амбулаторной педиатрии[13].

Ургентные состояния с вероятностью летального исхода в течение ближайших десятка минут, т. е. требующие незамедлительного оказания неотложной помощи, представлены следующими нозологическими формами: клиническая смерть, наружное артериальное или внутреннее кровотечение из крупных кровеносных сосудов, острая асфиксия, анафилактический шок, массивная эмболия основного ствола легочной артерии, клапанный/напряженный пневмоторакс [3].

Можно предположить, что в задачи врача-педиатра, выявившего неотложное состояние на вызове у пациента до приезда бригады скорой медицинской помощи, должно входить обеспечение/восстановление/поддержание витальных функций. Задачи могут быть решены с применением таких способов, как базовая сердечно-легочная реанимация (ИВЛ, ЗМС); временная остановка наружного кровотечения; обеспечение проходимости дыхательных путей; правильное позиционирование и внешнее согревание пациента с нарушенной гемодинамикой. Для оказания неотложной медицинской помощи врачу необходимо иметь при себе средства индивидуальной защиты (перчатки, СИЗ для защиты дыхательных путей при проведении ИВЛ, жгут для остановки артериального кровотечения) [4].

В остальных случаях при неотложных состояниях с вероятностью летального исхода в течение нескольких часов роль педиатра на догоспитальном этапе состоит в поддержании витальных функций и наблюдении за их стабильностью до момента передачи пациента бригаде скорой медицинской помощи.

В медицинской практике известны понятия «золотой час», «платиновые или бриллиантовые минуты», т. е. всем понятна ценность корректных действий непосредственно и вскоре после наступления острого ухудшения состояния здоровья. С 1 января 2022 г. действует норма ст. 11 о «недопустимости отказа в оказании помощи», п. 2[14] содержит следующий текст: «медицинская помощь в экстренной форме оказывается медицинской организацией и медицинским работником гражданину безотлагательно и бесплатно. Отказ в ее оказании не допускается». Новых правил данная статья не предлагает, но в соответствии с названием декларирует запрет отказа.

В то же время в приказе МЗ №785 от 2020 г.[15] медицинская организация должна обеспечить оказание гражданам медицинской помощи в экстренной форме, включая проведение регулярного обучения (тренингов), наличие в медицинской организации лекарственных препаратов и медицинских изделий для оказания медицинской помощи в экстренной форме. При этом каждая медицинская организация работает на основании своего пакета документов, составляющего внутренний регламент. То есть, возвращаясь к участковому педиатру, остается неясным, какими конкретными действиями он сам и его работодатель, медицинская организация, должны реализовывать данное правило ст. 11. в экстренной ситуации на квартирном вызове.

Участковый педиатр должен обслуживать пациентов на дому с медицинской сумкой, оснащенной на свое усмотрение, или сформированной работодателем?

Правовая система РФ определяет понятие первой помощи до оказания медицинской помощи в ст. 31 ФЗ[16]. И называет лиц, обязанных оказывать такую помощь. Правовая система «Консультант» в названной ст. 31 дает ссылку на 14 других законов, перечисляющих лиц, уполномоченных и обязанных оказывать первую помощь. Это сотрудники полиции, ведомственной охраны, национальной гвардии и др.

Руководители названных служб обязаны организовывать обучение и совершенствование практических навыков по оказанию первой помощи. Приказ Минздравсоцразвития 2012 г.[17], действующий сегодня, утверждает перечень состояний, при которых оказывается первая помощь и перечень мероприятий по оказанию первой помощи. Важно также отметить, что обязательные аптечки для оказания первой помощи для разных служб на сегодняшний день содержат минимальный перечень медикаментов, т. е. пользуются ими лица без медицинского образования и оказывают помощь до приезда медработников.

Участковый педиатр на квартирном вызове имеет неопределенный статус в отношении обязанности оказать помощь. Как лицо с высшим медицинским образованием он мог бы оказать уже не первую, а медицинскую помощь. Тогда он должен быть и достаточно оснащен не только медикаментами, но и медицинскими изделиями, вероятно, аналогично оснащению сотрудникам службы неотложной помощи. Подробный анализ данного вопроса выявляет массу проблем правового и организационного характера. Авторы согласны с мнением [5], что обсуждаемой проблеме необходимо уделить значительное внимание и прийти к определенным, единообразным правилам.

Неопределенность правового режима обязанности участкового педиатра связана также и со сроком годности лекарств, необходимостью постоянного обновления перечня препаратов в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, потребностью организации безопасного их хранения врачом в любую погоду и дополнительной физической нагрузки на врача при перемещении по участку с сумкой лекарств. Кроме того, есть экономическая составляющая регулярного обновления набора лекарственных средств и утилизации неиспользованных в срок материалов.

[13] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. № 1165н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи». Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74859168.

[14] Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g.

[15] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. №785н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности». Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610282.

[16] Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g.

[17] Приказ Минздравсоцразвития РФ от 4 мая 2012 г. №477 н «Об утверждении перечня состояний, при которых оказывается первая помощь и перечня мероприятий по оказанию первой помощи». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129862.

Кто обязан обеспечить и понести эти расходы?

В большинстве зарубежных стран [6] модели оказания скорой и неотложной помощи предусматривают вызов этих бригад сразу, без посещения врачом на дому, или самостоятельное обращение законных представителей с ребенком в отделение неотложной помощи при больнице, работающее круглосуточно[18] [7, 8]. В зависимости от тяжести состояния пациент после осмотра госпитализируется или может быть отправлен домой с рекомендациями по лечению и контролем состояния по телефону (интернету). Врач-педиатр находится в офисе и осуществляет только прием пациентов в медицинском кабинете. Услуги врача предоставляются или на страховой, или на коммерческой основе. «Института» бесплатных квартирных вызовов участкового врача к остро заболевшему ребенку не существует.

Ввиду современных возможностей стационаров в экстренном порядке осуществлять инструментальные и лабораторные исследования и консультации узких специалистов срок постановки диагноза сокращается, своевременно назначается лекарственная терапия в экстренных случаях.

Заслуживает внимания опыт Московской области в 2018–2019 гг.[19] Расширение сети кабинетов неотложной помощи детям на базе детских поликлиник (детских поликлинических отделений) и смешанных поликлинических подразделений и формирование выездных бригад по оказанию неотложной помощи детям позволило в ряде районов организовать работу участковых педиатров без вызовов, только в условиях поликлиники. Маршрутизация пациентов, нуждающихся в экстренной или неотложной помощи в отделения скорой помощи детских многопрофильных стационаров в мегаполисах (Москва, Санкт-Петербург и др.), где ребенок находится в боксовом отделении 1–2 дня и выписывается домой по стабилизации состояния либо переводится на лечение в специализированное отделение, также доказало эффективность такой медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в связи с современным нормативно-правовым регулированием создается диссонанс на уровне первичной медико-санитарной помощи в вопросе оказания экстренной помощи на дому у пациента. Необходима юридическая определенность алгоритма действий участкового врача в ситуации, когда ребенок нуждается в экстренной помощи, и это совпадает с посещением квартиры участковым врачом. Сегодня этот вопрос решает работодатель участкового врача – поликлиника. На свое усмотрение выбирает между вторым и третьим вариантом. Логично предположить, что необходимо принять системное решение для единообразия практики педиатрической службы. Очевидно, что такое решение должно быть взвешенным и выверенным, с учетом интересов пациентов, но на основании финансовых и организационных возможностей системы здравоохранения РФ. В целях единообразного оказания качественной медицинской помощи в РФ уполномоченным федеральным органом исполнительной власти могут издаваться соответствующие разъяснения[20]. Создать его может МЗ РФ как регулятор и «главный распорядитель бюджетных средств» для здравоохранения[21].

Поступила / Received 03.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 09.08.2023
Принята в печать / Accepted 18.08.2023

[18] Приказ Минздрава России от 2 июня 2015 г. №290н. «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача акушера-гинеколога». Режим доступа: https://base.garant.ru/71169514.

[19] Региональная программа «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям в Московской области». 2019. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/045/546/original; Приказ Минздрава Московской области от 04.12.2018 №1931 «О совершенствовании организации первичной медико-санитарной помощи в неотложной форме населению Московской области». Режим доступа: https://base.garant.ru/49061664.

[20] Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g.

[21] Бюджетный кодекс Российской Федерации от 31.07.1998 №145-ФЗ (ред. от 19.12.2022), ст. 6. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19702.

Список литературы / References

1. Стародубов ВИ, Улумбекова ГЭ. Как анализировать системы здравоохранения и формировать Стратегии. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение*. 2016;(1):33–52. Режим доступа: https://www.vshouz.ru/journal/2016-god/formirovanie-strategii-razvitiya-zdravookhraneniya/?ysclid=llnlgvyfxe8636557.
Starodubov VI, Ulumbekova GE. How to analyze Healthcare Systems and generate Healthcare Development Strategy. *HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education*. 2016;(1). (In Russ.) Available at: https://www.vshouz.ru/journal/2016-god/formirovanie-strategii-razvitiya-zdravookhraneniya/?ysclid=llnlgvyfxe8636557.
2. Козлова ЕМ, Новопольцева ЕГ. Организация оказания экстренной помощи детям на амбулаторном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2021;(4):320–323. https://doi.org/10.15690/pf.v18i4.2300.
Kozlova EM, Novopoltseva EG. Organization of Emergency Care for Children on the Outpatient Stage. *Pediatric Pharmacology*. 2021;(4):320–323. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/pf.v18i4.2300.
3. Александрович ЮС, Пшениснов КВ. Сердечно-легочная реанимация в педиатрической практике: основы и изменения 2015 года. *Педиатр*. 2016;(1):5–15. Режим доступа: https://pediatr.gpmu.org/2016.
Alexandrovich YuS, Pshenisnov KV. Modern principles of cardiopulmonary resuscitation in pediatric pracrice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;(1):5–15. (In Russ.) Available at: https://pediatr.gpmu.org/2016.
4. Шайтор В.М. *Скорая и неотложная медицинская помощь детям: краткое руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 672 с. Режим доступа: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970459478.html.
5. Берчанский КА. Правовое регулирование первой помощи и уголовной ответственности за ее неоказание. *Актуальные проблемы российского права*. 2022;(4):86–101. https://doi.org/10.17803/1994-1471.2022.137.4.086-101.
Berchanskiy KA. Legal Regulation of First Aid and Criminal Liability for Failure to Provide it. *Actual Problems of Russian Law*. 2022;(4):86–101. (In Russ.) https://doi.org/10.17803/1994-1471.2022.137.4.086-101.
6. Демьянова ОВ, Липачева ПП, Шаехов МР. Зарубежный и отечественный опыт организации и стандартизации скорой медицинской помощи. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2019;(5–6):35–44. https://doi.org/10.26347/1607-2502201905-06035-044.
Demyanova OV, Lipacheva PP, Shaekhov MR. Foreign and domestic experience of organizing and standardising emergency medical service. *Health Care Standardization Problems*. 2019;(5–6):35–44. (In Russ.) https://doi.org/10.26347/1607-2502201905-06035-044.
7. Орел ВИ, Ким АВ, Катаева ИС, Сочкова ЛВ, Шарафутдинова ЛЛ, Гурьева НА, Смирнова ВИ. Актуальные проблемы нормативно-правового регулирования первичной медико-социальной помощи. *Медицина и организация здравоохранения*. 2022;(4):4–17. Режим доступа: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Medorganization/Medorganization_4_2022_RGB.pdf.
Orel VI, Kim AV, Kataeva IS, Sochkova LV, Sharafutdinova LL, Guryeva NA, Smirnova VI. Actual problems of law regulated primary health care. *Medicine and Health Care Organization*. 2022;(4):4–17. (In Russ.) Available at: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Medorganization/Medorganization_4_2022_RGB.pdf.
8. Игнатова ЛФ, Стан ВВ, Иванова НВ., Буркастова Л.Н., Костюкова Э.О., Симонова О.О. *Первичная медико-санитарная помощь детям. Дошкольный и школьный возраст*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 320 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Л.В. Сахно**
Концепция и дизайн исследования – **Л.В. Сахно, Е.Г. Дубовая**
Написание текста – **Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, Е.Г. Дубовая**
Сбор и обработка материала – **А.В. Емельянова, Е.Ю. Макарова, Л.В. Сахно**
Обзор литературы – Л**.В. Сахно, И.В. Колтунцева, А.В. Емельянова**
Перевод на английский язык – **Е.Ю. Макарова**
Анализ материала – **Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева**
Статистическая обработка – **А.В. Емельянова**
Редактирование – **И.В. Колтунцева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Larisa V. Sakhno**
Study concept and design – **Larisa V. Sakhno, Elena G. Dubovaia**
Text development – **Larisa V. Sakhno, Inna V. Koltuntceva, Elena G. Dubovaia**
Collection and processing of material – **Anna V. Emeljanova, Elizaveta Yu. Makarova, Larisa V. Sakhno**
Literature review – **Larisa V. Sakhno, Inna V. Koltuntceva, Anna V. Emeljanova**
Translation into English – **Elizaveta Yu. Makarova**
Material analysis – **Larisa V. Sakhno, Inna V. Koltuntceva**
Statistical processing – **Anna V. Emeljanova**
Editing – **Inna V. Koltuntceva**
Approval of the final version of the article – **Larisa V. Sakhno, Inna V. Koltuntceva**

Информация об авторах:

Сахно Лариса Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; lvs_doc@mail.ru
Дубовая Елена Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; elena-dubov@yandex.ru
Колтунцева Инна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; koltunceva@yandex.ru
Емельянова Анна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; aemeljanova24@gmail.com
Макарова Елизавета Юрьевна, ассистент кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; Elizaveta.lap@gmail.com

Information about the authors:

Larisa V. Sakhno, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pediatric Department named after Academician A.F. Tur, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; lvs_doc@mail.ru
Elena G. Dubovaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Expertise on Temporary Disability and Quality of Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; elena-dubov@yandex.ru
Inna V. Koltuntceva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pediatric Department named after Academician A.F. Tur, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; koltunceva@yandex.ru
Anna V. Emeljanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Pediatric Department named after Academician A.F. Tur, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; aemeljanova24@gmail.com
Elizaveta Yu. Makarova, Assistant Professor of the Pediatric Department named after Academician A.F. Tur, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Elizaveta.lap@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-269

Лекция / Lecture

Современный взгляд на дифференциальную диагностику ультразвуковых характеристик лимфатических узлов при мезадените у детей

С.С. Никитин[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-4920-1722, ssnikitin@yandex.ru
Н.Б. Гусева[3, 4, 5], https://orcid.org/0000-0002-1583-1769, guseva-n-b@yandex.ru
А.А. Карцева[1], https://orcid.org/0000-0003-0526-0090, lina.kartseva@yandex.ru
М.В. Леухин[2], https://orcid.org/0000-0002-5787-3887, leuhinm@mail.ru
И.В. Леписева[1], https://orcid.org/0000-0001-8989-6103, lepiseva@mail.ru

[1] Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

[2] Детская республиканская больница имени И.Н. Григовича; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

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

[4] Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29

[5] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Мезаденит (мезентериальный лимфаденит, мезентерит) является частой причиной острого болевого абдоминального синдрома у детей. При этом причину острого мезаденита далеко не во всех случаях удается установить. Диагностика мезентериального лимфаденита представляет определенную проблему. Всегда проводится дифференциальная диагностика с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, в первую очередь – с острым аппендицитом. Особое внимание при диагностике мезаденита уделяется ультразвуковому исследованию. Учитывая отсутствие статистически доказанных диагностических критериев изменений лимфатических узлов брюшной полости при мезадените, актуальным является определение их ультразвуковых характеристик. Статья представлена в форме лекции для практикующих врачей-педиатров на основе обзора литературы. Собраны из разных источников характеристики лимфатических узлов брыжейки при различных патологических процессах. Представлены особенности ультразвуковых характеристик мезентериальных лимфоузлов в норме и при остром мезадените при герпетической инфекции, коронавирусной инфекции, туберкулезе, а также особенности лимфоузлов при лимфогранулематозе. Разработана таблица, в которой указаны такие характеристики, как форма, количество лимфатических узлов в срезе, эхогенность, состояние кровотока, капсула, контур, а также дополнительные характеристики при некоторых состояниях (такие как склонность к формированию конгломератов или наличие кальцинатов в структуре лимфатических узлов при туберкулезном поражении). Подробное описание лимфатических узлов позволяет проводить предварительную дифференциальную диагностику мезаденита с помощью ультразвукового исследования, что дает возможность определить вектор дальнейшего диагностического поиска у детей с острым абдоминальным синдромом, а затем – к выбору патогенетически обоснованной лечебной тактики и проведению профилактических мероприятий.

Ключевые слова: острый неспецифический мезентериальный лимфаденит, дифференциальный диагноз, дети, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Никитин СС, Гусева НБ, Карцева АА, Леухин МВ, Леписева ИВ. Современный взгляд на дифференциальную диагностику ультразвуковых характеристик лимфатических узлов при мезадените у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(17):231–237. https://doi.org/10.21518/ms2023-269.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A modern view on the differential diagnosis of ultrasound characteristics of lymph nodes in mesadenitis in children

Sergei S. Nikitin[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-4920-1722, ssnikitin@yandex.ru
Natalia B. Guseva[3, 4, 5], https://orcid.org/0000-0002-1583-1769, guseva-n-b@yandex.ru
Alina A. Kartseva[1], https://orcid.org/0000-0003-0526-0090, lina.kartseva@yandex.ru
Mikhail V. Leukhin[2], https://orcid.org/0000-0002-5787-3887, leuhinm@mail.ru
Inga V. Lepiseva[2], https://orcid.org/0000-0001-8989-6103, lepiseva@mail.ru

[1] Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia

[2] Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia

© Никитин СС, Гусева НБ, Карцева АА, Леухин МВ, Леписева ИВ, 2023

[3] Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia
[4] Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia
[5] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract
Mesadenitis (mesenteric lymphadenitis, mesenteritis) is a common cause of acute abdominal pain syndrome in children. At the same time, the cause of acute mesadenitis is far from being established in all cases. Diagnosis of mesenteric lymphadenitis presents a certain problem. Differential diagnosis is always carried out with acute surgical diseases of the abdominal cavity, primarily with acute appendicitis. Special attention is paid to ultrasound examination in the diagnosis of mesadenitis. Given the absence of statistically proven diagnostic criteria for changes in abdominal lymph nodes in mesadenitis, it is relevant to determine their ultrasound characteristics. The article is presented in the form of a lecture for practicing pediatricians based on a literature review. The characteristics of mesentery lymph nodes in various pathological processes are collected from various sources. The features of ultrasound characteristics of mesenteric lymph nodes in normal and acute mesadenitis with herpes infection, coronavirus infection, tuberculosis, as well as features of lymph nodes with lymphogranuloma are presented. A table has been developed that indicates such characteristics as the shape, number of lymph nodes in the section, echogenicity, blood flow status, capsule, contour, as well as additional characteristics in some conditions (such as the tendency to form conglomerates or the presence of calcinates in the structure of lymph nodes in tuberculosis lesions). A detailed description of the lymph nodes makes it possible to conduct a preliminary differential diagnosis of mesadenitis using ultrasound, which makes it possible to determine the vector of further diagnostic search in children with acute abdominal syndrome, and then to select pathogenetically justified therapeutic tactics and preventive measures.

Keywords: acute nonspecific mesenteric lymphadenitis, differential diagnostics, children, ultrasound examination

For citation: Nikitin SS, Gusev NB, Kartseva AA, Leukhin MV, Lepiseva IV. A modern view on the differential diagnosis of ultrasound characteristics of lymph nodes in mesadenitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):231–237. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-269.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мезаденит, или мезентериальный лимфаденит, мезентерит, – заболевание, характеризующееся воспалением лимфатических узлов брыжейки тонкого кишечника. Это заболевание часто является причиной острого болевого абдоминального синдрома у детей.

Интерес клиницистов к этому заболеванию связан с необходимостью проведения дифференциальной диагностики с острым аппендицитом и другими ургентными заболеваниями брюшной полости. Впервые указание на воспаление мезентериальных лимфоузлов сделали P. Werner и C. Feller в 1784 г., в XIX и первой половине XX вв. ученые периодически возвращались к проблеме мезаденита, в некоторых исследованиях считая его самостоятельным заболеванием лимфатического аппарата тонкой кишки (N. Guleke и F. Heusser, 1924 г.), в ряде исследований мезаденит представлялся как неспецифическое поражение лимфоузлов (Бобров А.А., 1899 г., Бородулин Г.И., 1903 г., Bertien, 1909) г. [1, 2].

Лимфатические узлы (ЛУ) – важные органы иммунной системы. При любых нарушениях в организме лимфатические узлы склонны увеличиваться и воспаляться, что сразу сказывается на эффективности их работы. Одним из ведущих методов обнаружения патологии ЛУ является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое позволяет оценить размеры, форму, структуру, особенно не доступных пальпации, и обнаружить различные очаговые изменения [3, с. 104–106].

Диагностика мезаденита находится на стыке интересов педиатров и детских хирургов. Нередко специалисты сталкиваются с проблемами верификации этого заболевания, связанными с отсутствием единых диагностических критериев. Это подтверждает актуальность проблемы четких дифференциально-диагностических характеристик. Указанной проблеме посвящен представленный обзор. Исследование выполнено с использованием уникальной научной установки «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта» (регистрационный номер 2075518).

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Частая заболеваемость детей мезаденитом связана с возрастными анатомо-физиологическими особенностями пищеварительной системы и лимфатического аппарата кишечника. Слизистая оболочка тонкой кишки у детей относительно хорошо развита, имеет большое количество ворсинок, развитую сеть кровеносных и лимфатических капилляров большого диаметра, обладает повышенной проницаемостью и высокой всасывающей способностью. Повышенная проницаемость слизистой определяет наличие определенных ограничений в выполнении барьерной функции [2]. Лимфатические капилляры, начинаясь от верхушек ворсинок слизистой оболочки, ветвятся, образуют петлистые сплетения, увеличиваясь в диаметре у брыжеечного края кишки. Лимфа по отводящим сосудам направляется от тонкой кишки и правой половины толстой кишки в брыжейку, а затем в венозное русло.

Лимфатические сосуды заканчиваются мезентериальными лимфоузлами, располагающимися в четыре ряда, число их увеличивается по мере удаления от проксимального отдела тонкой кишки. Мезентериальные ЛУ у детей относительно крупнее, чем у взрослых, их размер составляет 5–8 мм, и они более многочисленны – их среднее количество составляет 180–200 [4, с. 205–212].

С возрастом изменяются гистологическая структура, васкуляризация, иннервация, количество и размер мезентериальных лимфоузлов: они становятся крупнее, многочисленнее, тесно прилежат друг к другу. К 5–7-летнему возрасту наблюдается максимальное развитие элементов лимфоидной ткани в организме и в брыжейке, что сопровождается повышением частоты заболевания неспецифическим мезаденитом. В возрасте 9–15 лет количество лимфоузлов уменьшается. Лимфатическая система тонкой кишки выполняет в организме важные функции: проводниковую, лимфопоэтическую, барьерную, в ней всасываются жир и вода. Наибольшую функциональную нагрузку имеет дистальный отдел подвздошной кишки. В нем замедляется продвижение пищевых масс, нередко возникают стазы, чему способствует и слабое развитие илеоцекального клапана. При заболеваниях кишечника создаются благоприятные условия для обратного заброса химуса из слепой кишки и всасывания токсических веществ в дистальных отделах подвздошной кишки. Активный удар принимают на себя регионарные лимфоузлы, выполняющие барьерную функцию. Таким образом, развитие мезаденита связано с проникновением инфекции, токсинов в ЛУ [5].

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

УЗИ брюшной полости является золотым стандартом диагностики мезаденита. В норме неизмененные (не увеличенные) ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства у здоровых детей визуализируются с 1 мес. жизни. По данным исследований у здоровых детей в возрастном интервале от 1 мес. до 17 лет максимальные размеры неизмененных ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства составляют в длину 9 мм и ширину 4 мм ($p < 0{,}001$). ЛУ определяются как единичные, овальной формы образования, расположенные в воротах паренхиматозных органов или в определенной анатомической области, вблизи крупного сосуда. ЛУ имеют четкий ровный контур, капсула их представлена как тонкий эхогенный ободок или не визуализируется (в 34% наблюдений). Структура ЛУ однородная, средней эхогенности, архитектоника не нарушена. Корковый слой не дифференцирован, мозговой слой однородный, средней эхогенности[1] [6].

В современной литературе имеется довольно большое количество исследований по мезаденииту у детей. Клинические данные, ультразвуковые характеристики, связь с инфекционными и опухолевыми процессами представлены очень широко [7–10] и в настоящей работе останавливаться на этих сведениях считаем нецелесообразным. В работе В.М. Тимербулатова и соавт. представлена также полная классификация синдрома увеличенных мезентериальных ЛУ, которая отражает этиологию мезаденитов [11]. Среди этиологических факторов выявляются инфекции – неспецифические (вирусные, бактериальные) и специфические (туберкулез, сифилис, туляремия), паразитарные (эхинококкоз, альвеококкоз), аутоиммунные (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) и онкогематологические болезни (лейкоз, лимфомы Ходжкина и неходжкинские). Кроме того, встречаются мезентериальные лимфаденопатии аллергического, токсического и медикаментозного происхождения (вызванные приемом цефалоспоринов, пенициллинов, сульфаниламидов, атенолола, каптоприла и других медикаментов). Нашей задачей являлось определить, насколько возможно при помощи УЗИ провести первичную дифференциальную диагностику мезаденита.

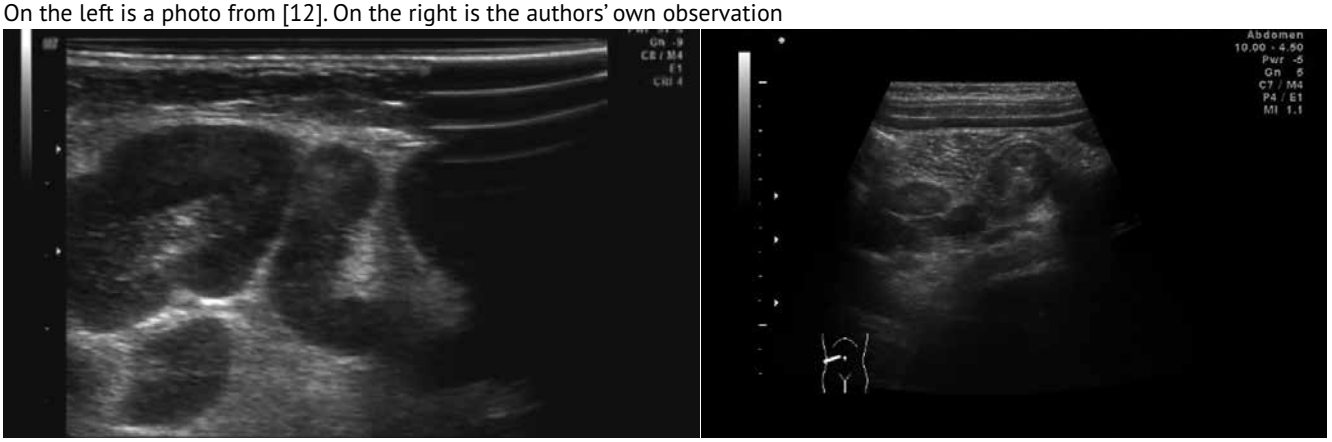
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОИЗМЕНЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В 2013 г. М.И. Пыков и соавт. провели исследование пациентов с абдоминальным синдромом (433 ребенка в возрасте от 6 мес. до 17 лет), у которых при УЗИ обнаружены множественные увеличенные (гиперплазированные) мезентериальные ЛУ. В большинстве случаев (83,4%) эти ЛУ являлись единственной ультразвуковой находкой и, возможно, единственной причиной возникновения острого абдоминального синдрома у пациентов при отсутствии хирургической патологии. Показана следующая эхосемиотика гиперплазированного мезентериального ЛУ: он сохранял овальную форму в 100% наблюдений; отношение длины и толщины не превышало 1:2; контуры лимфоузла – четкие, ровные, архитектура узла не изменена, капсула тонкая, гиперэхогенная; структура гипо- или гиперэхогенная с тонким гипоэхогенным ободком, занимающим около 1/3 узла (корковый слой); выявлялся гиперэхогенный центр (жировая инфильтрация мозгового слоя), который занимал около 2/3 лимфоузла (*рис. 1, 2*). Ворота гиперплазированного ЛУ не деформированы, в В-режиме представляли собой изо- или гиперэхогенную структуру неправильной треугольной формы. При ЦДК сосудистый рисунок в периферических отделах упорядочен, в области ворот видны два сосуда – артерия и вена. Ход сосудов в увеличенных ЛУ – до 16 мм в длину ($n = 321$; 89%) – оставался прямым от ворот и радиально к периферии до 1/3 толщины узла. При длине ЛУ свыше 16 мм ($n = 40$) определялся древовидный ход сосудов в 100% наблюдений (*рис. 3*) [12].

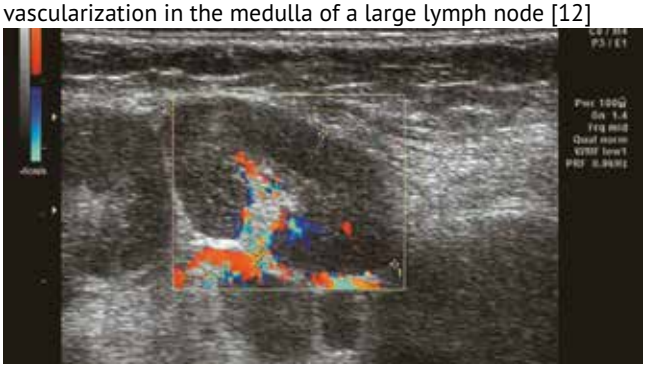
В литературе описаны несколько клинических случаев мезаденита при герпетической инфекции у детей с детализацией ультразвуковых характеристик. В одном из наблюдений, по данным УЗИ, на фоне выраженного метеоризма, у ребенка с подтвержденной герпетической инфекцией, определялась свободная жидкость однородного характера до 24 мм. У нижнего края правой доли печени и в правом латеральном кармане множественные ЛУ (до 11–13 и 10 мм соответственно) пониженной эхогенности и однородной структуры, часть из них

[1] Балашов ВВ. *Ультразвуковая диагностика лимфаденопатии у детей с острым абдоминальным синдромом: автореф. дис. … кан-та мед. наук.* Москва, 2013. 23 с.

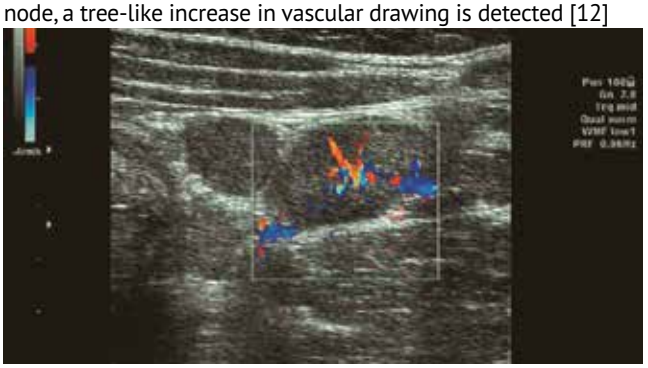
● ***Рисунок 1.*** Мезаденит: скопление крупных лимфоузлов пониженной эхогенности, неправильно-овальной формы с жировой инфильтрацией в мозговом слое
Слева – фото из статьи [12], справа – собственное наблюдение авторов
● ***Figure 1.*** Mesadenitis: accumulation of large lymph nodes of reduced echogenicity, irregular-oval shape with fatty infiltration in the brain layer
On the left is a photo from [12]. On the right is the authors' own observation



● ***Рисунок 2.*** Эхографическая картина жировой инфильтрации и гиперваскуляризации в мозговом слое крупного лимфатического узла [12]
● ***Figure 2.*** Echographic picture of fat infiltration and hypervascularization in the medulla of a large lymph node [12]



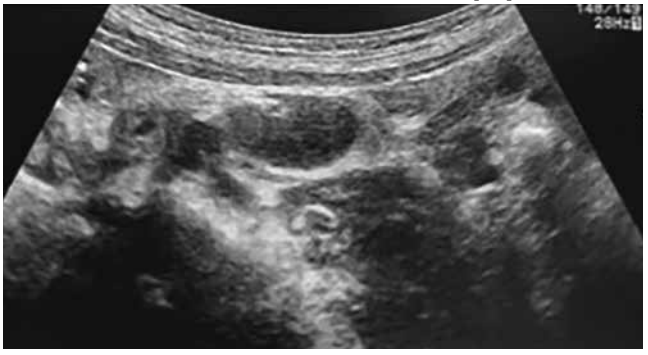
● ***Рисунок 3.*** Цветовое допплеровское сканирование: в крупном мезентериальном лимфоузле выявляется древовидное усиление сосудистого рисунка [12]
● ***Figure 3.*** Color Doppler scanning: in a large mesenteric lymph node, a tree-like increase in vascular drawing is detected [12]



сгруппирована в пакеты размером 20 × 45 мм [13]. В другом наблюдении 7 из 29 (24,1%) пациентов из группы с выявленным крупным мезентериальным лимфатическим узлом после выписки из стационара провели лабораторный анализ на определение хронической инфекции, в результате которого у всех больных выявлены антитела класса IgG к антигенам вируса Эпштейна–Барр [14].

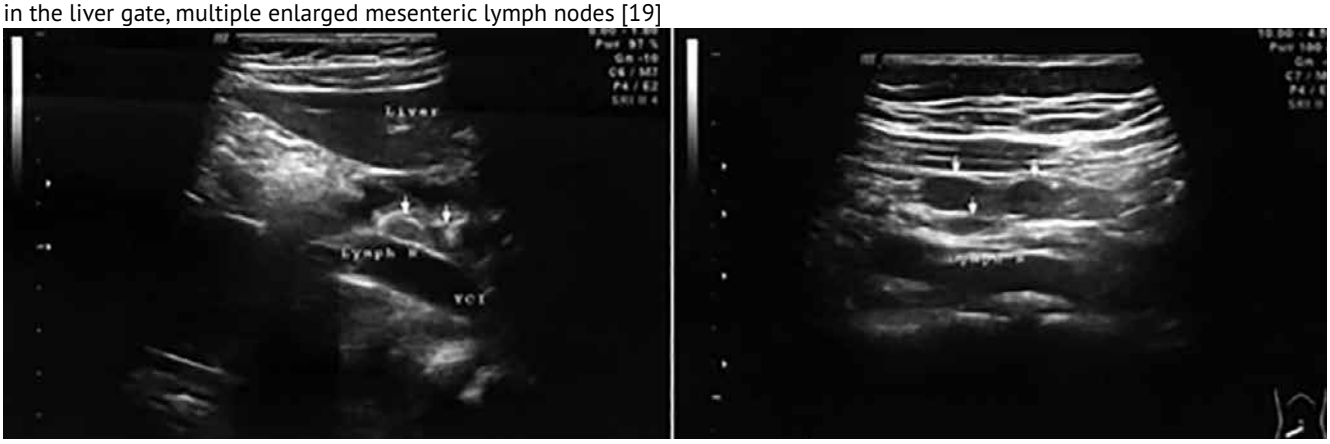
Отличный от других инфекций внешний вид ЛУ показан при подтвержденной COVID-19-инфекции с абдоминальным синдромом. Речь идет о таких клинических формах коронавирусной инфекции, которые проявлялись нарушением функции желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота/рвота, боли в животе) [15–17]. Обращали на себя внимание значительно увеличенные размеры узлов – более 15 мм, наличие множественных узлов в «срезе» – более 5, собирающихся в конгломерат, форма ЛУ ближе к округлой, а при допплерографии выявлялся усиленный кровоток (*рис. 4*). Кроме того, выявлена реакция брюшины – ее утолщение и наличие свободной жидкости в брюшной полости в количестве 30–50 мл, распределенной равномерно. Данные признаки отличали поражение лимфоузлов от банального мезаденита при ОРВИ или кишечной инфекции [18].

● ***Рисунок 4.*** УЗИ органов брюшной полости пациентки 9 лет с COVID-19-инфекцией: мезаденит [18]
● ***Figure 4.*** Ultrasound of the abdominal organs of a 9-year-old patient with COVID-19 infection: mesadenitis [18]

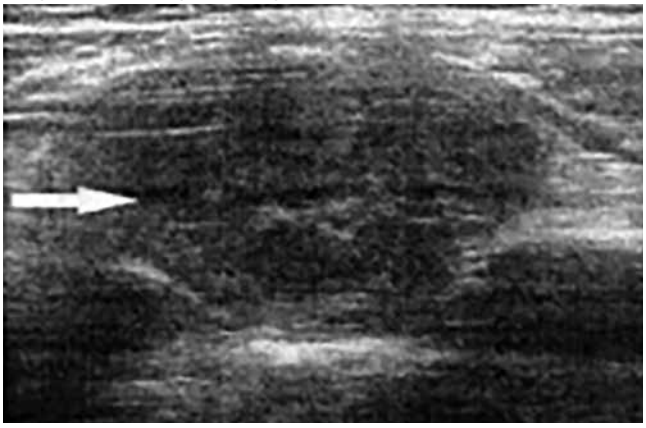


При лимфогранулематозе чаще всего (до 90%) поражаются лимфатические узлы, расположенные выше диафрагмы (шейные, над- и подключичные, подмышечные). Однако инструментальные методы исследования выявляют также поражение и внутрибрюшных лимфоузлов, в 20–35% случаев. В литературе описан клинический случай ребенка с подтвержденным диагнозом «лимфогранулематоз». При выполнении УЗИ органов брюшной полости выявлены

● ***Рисунок 5.*** Результаты ультразвукового исследования брюшной полости у пациентки с лимфогранулематозом – увеличенные лимфоузлы в воротах печени, множественные увеличенные мезентериальные лимфоузлы [19]
● ***Figure 5.*** The results of ultrasound of the abdominal cavity in a patient with lymphogranulomatosis – enlarged lymph nodes in the liver gate, multiple enlarged mesenteric lymph nodes [19]



● ***Рисунок 6.*** Абдоминальная форма туберкулеза. Поперечное сканирование в мезогастральной области
● ***Figure 6.*** Abdominal form of tuberculosis. Transverse scanning in the mesogastric region



гепатомегалия, увеличенные до 1,2 см лимфоузлы в воротах печени, множественные мезентериальные лимфоузлы размером до 1,5 см (*рис. 5*) [19].

Ультразвуковое исследование используется в диагностическом комплексе методов и при различных кишечных инфекциях. В литературе описаны явления мезаденита бактериальной и вирусной этиологии данных заболеваний. Известно, что при вирусных диареях явления мезаденита менее выражены, чем при бактериальных инфекциях. Чаще мезаденит выявляется при сальмонеллезе и иерсиниозе, реже при шигеллезах [20, 21].

В дифференциальной диагностике лимфаденопатии у детей при остром абдоминальном синдроме актуально выявление ультразвуковых симптомов туберкулезного поражения органов брюшной полости[2] [22–24]. В литературе описано наблюдение 5 больных с туберкулезом внутригрудных ЛУ, которые госпитализированы с острым абдоминальным синдромом. При УЗИ выявлены и увеличенные, структурно измененные мезентериальные ЛУ. В 100% наблюдений ЛУ теряли свою привычную овальную форму и становились округлыми. Определялся нечеткий, неровный контур, капсула не визуализировалась. ЛУ резко увеличивались в размерах – до 30 мм в диаметре. Эхогенность ЛУ являлась пониженной, структура неоднородной за счет анэхогенных участков. Нарушение архитектоники определялось за счет деформации контуров ЛУ, отсутствием дифференцировки ворот, мозгового и коркового слоев. В режиме ЦДК кровоток не регистрировался, что свидетельствовало о наличии деструктивных изменений (*рис. 6*)[3].

При мезадените туберкулезной этиологии имеются указания на формирование «пакетов» лимфоузлов, в некоторых узлах – кальцинаты. При этом может определяться вовлечение в процесс брюшины и наличие выпота в брюшной полости [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как правило, неизмененные ЛУ при УЗИ не визуализируются из-за их небольших размеров и схожих акустических свойств с окружающими тканями. Минимальный размер составляет до 9 мм и чаще всего они визуализируются по ходу магистральных сосудов, либо в воротах органов. При их небольших размерах они обычно представляют собой гипоэхогенные овальные образования с четким, ровным контуром. Важно отметить, что выявленное при УЗИ ЛУ даже небольшое увеличение их размеров считается патологическим изменением и требует проведения дальнейших диагностических исследований. По мере прогрессирования патологического процесса разного генеза, размеры ЛУ увеличиваются, их структура становится неоднородной, меняется их эхогенность – она может как повышаться, так и понижаться, контуры становятся нечеткими и появляется тенденция к слиянию в конгломераты. При использовании ультразвуковых технологий без предварительной подготовки с высокой степенью достоверности можно определить характеристики мезентериальных ЛУ.

В своей практике врачи-педиатры и детские хирурги часто сталкиваются с многогранностью клинических про-

[2] Балашов ВВ. *Ультразвуковая диагностика лимфаденопатии у детей с острым абдоминальным синдромом: автореф. дис. … канд. мед. наук. М.;* 2013. 23 с.

[3] Там же.

● ***Таблица.*** Дифференциальные ультразвуковые характеристики брыжеечных лимфоузлов
● ***Table.*** Differential ultrasound characteristics of mesenteric lymph nodes

Признак	Нормальный абдоминальный лимфатический узел	Лимфатический узел при COVID-19-инфекции	Лимфатический узел при герпетической инфекции	Лимфатический узел при ОРВИ	Лимфатический узел при лимфогранулематозе	Лимфатический узел при туберкулезе
Размер, мм	Менее 9	Более 15	До 11–13	До 10–13	До 15	До 30
Эхогенность	Средняя	Понижена	Понижена	Понижена	Понижена	Понижена
Кровоток	Нормальный	Усилен	Усилен	Усилен	Усилен	Не регистрируется
Количество ЛУ в срезе	1	Более 5	Более 1	Более 1	Более 1	1 и пакеты ЛУ
Форма	Овальная	Ближе к округлой	Ближе к округлой	Ближе к округлой	Округлая	Округлая
Контур ЛУ	Четкий, ровный	Неравномерный	Неравномерный	Неравномерный	Неравномерный	Неравномерный
Капсула ЛУ	Тонкий эхогенный ободок или не визуализируется	Расширение	Расширение	Расширение	Расширение	Не визуализируется
Дополнительно		Тенденция к формированию конгломерата	Часть ЛУ сгруппирована в пакеты	Часть ЛУ сгруппирована в пакеты	Конгломерат общим размером до 5 см	Отсутствие дифференцировки ворот, мозгового и коркового слоев, могут выявляться кальцификаты

явлений мезаденита, вынуждены проводить дифференциальную диагностику его причин. В выборе вектора диагностического поиска большую помощь оказывает подробное описание состояния ЛУ при проведении УЗИ. На основании анализа представленных выше литературных сведений, дифференциальная диагностика ультразвуковых характеристик брыжеечных ЛУ при различных патологических процессах отчасти возможна, обобщенные данные представлены в *таблице*.

Поступила / Received 27.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 09.08.2023
Принята в печать / Accepted 24.08.2023

Список литературы / References

1. Кущ НЛ, Ткаченко ЛИ. *Неспецифический мезентериальный лимфаденит у детей*. Киев: Здоров'я; 1984. 80 с. Режим доступа: https://djvu.online/file/o8Yu5iMaeN1rH.
2. Сологуб ЭА, Карасева ОВ, Тимофеева АГ. Неспецифический мезаденит у детей (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(1):18–25. https://doi.org/10.15690/pf.v10i1.585.
Sologub EA, Karaseva OV, Timofeeva AG. Nonspecific mesadenitis in children (literature review). *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(1):18–25. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/pf.v10i1.585.
3. Дёмина АМ, Новикова АА, Юрчук ЯС. Увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов у детей по данным УЗИ органов брюшной полости. В: *Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых: в 9 томах. Гомель, 6–7 мая 2021* г. Гомель: ГомГМУ; 2021. Т. 5.
4. Жданов ДА. *Общая анатомия и физиология лимфатической системы*. Ленинград: Медгиз, Ленингр. отд-ние; 1952. 336 с.
5. Барденикова СИ, Шавлохова ЛА, Шувалов МЭ. Острый мезаденит: взгляд педиатра. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(5):2–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Ostryy_mezadenit_vzglyad_pediatra/.
Bardenikova SI, Shavlokhova LA, Shuvalov ME. Acute mesadenitis: a pediatrician's view. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(5):2–10 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Ostryy_mezadenit_vzglyad_pediatra/.
6. Karmazyn B, Werner EA, Rejaie B, Applegate KE. Mesenteric lymph nodes in children: what is normal? *Pediatr Radiol*. 2005;3(88):774–777. https://doi.org/10.1007/s00247-005-1462-2.
7. Вакуленко МВ, Анастасов АГ, Харагезов АМ, Стрионова ВС. Диагностическая и лечебная тактика при мезадените у детей. *Университетская клиника*. 2017;(3-2):20–22. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/zwuiop
Vakulenko MV, Anastasov AG, Haragezov AM, Strionova VS. Diagnostic and therapeutic management limphadenitis in children. *University Clinic*. 2017;(3-2):20–22. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/zwuiop.
8. Окунева АИ, Окунев НА, Кемаев АБ, Солдатов ОМ. Мезаденит в структуре острого живота у детей. *Детская хирургия*. 2019;23(1S3):47. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/pnrqzn.
Okuneva AI, Okunev NA, Kemaev AB, Soldatov OM. Mesadenitis in the structure of the acute abdomen in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2019;23(1S3):47. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/pnrqzn.
9. Ольхова ЕБ, Щитинин ВЕ. Абдоминальный болевой синдром у детей: эхографические варианты. *SonoAceIntern*. 2004;(12):74–93. Режим доступа: https://www.medison.ru/si/art182.htm.
Olkhova EB, Shchitinin VE. Abdominal pain syndrome in children: echographic variants. *SonoAceIntern*. 2004;(12):74–93. (In Russ.) Available at: https://www.medison.ru/si/art182.htm.
10. Ольхова ЕБ, Шумейко НК, Фомичев МЮ. Мезаденит у детей с острым абдоминальным болевым синдромом. Клинико-эхографические параллели. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2011;(3):45–48. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/mezadenit-u-detey-c-ostrym-abdominalnym-bolevym-sindromom-kliniko-ehograficheskie-paralleli-1/viewer.
Olkhova EB, Shumeiko NK, Fomichev MYu. Mesadenitis in children with acute abdominal pain syndrome. Clinical and echographic parallels. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2011;(3):45–48. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/mezadenit-u-detey-c-ostrym-abdominalnym-bolevym-sindromom-kliniko-ehograficheskie-paralleli-1/viewer
11. Тимербулатов ВМ, Фаязов РР, Сахаутдинов РМ, Тимербулатов ШВ, Сагитов РБ, Чанышев БФ. Острый мезентериальный лимфаденит в хирургической практике. *Анналы хирургии*. 2009;(1):34–40. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/kwsbhb.
Timerbulatov VM, Fayazov RR, Sahautdinov RM, Timerbulatov ShV, Sagitov RB, Chanyshev BF. Acute mesenterial lymphadenitis in surgical practice. *Annaly Khirurgii (Annals of Surgery, Russian Journal)*. 2009;(1):34–40 (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/kwsbhb.
12. Пыков МИ, Соколов ЮЮ, Балашов ВВ, Коровин СА. Ультразвуковая оценка состояния лимфатических узлов брюшной полости у детей в норме и при остром абдоминальном синдроме. *Детская больница*. 2013;(1):28–37. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/sdylmv.
Pykov MI, Sokolov YuYu, Balashov VV, Korovin SA. Ultrasonic evaluation of the state of abdominal lymph nodes in children normally and in acute abdominal syndrome. *Children's Hospital*. 2013;(1):28–37. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/sdylmv.
13. Фаткуллина ГР, Анохин ВА. Мезаденит и герпетические инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(5):167–170. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-5-167-170.
Fatkullina GR, Anokhin VA. Mesadenitis and herpetic infections. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(5):167–170. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-5-167-170.

14. Пыков МИ, Соколов ЮЮ, Балашов ВВ, Коровин СА. Ультразвуковая диагностика мезаденита у детей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2012;(6):49–55. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/qbaaqv.
Pykov MI, Sokolov YuYu, Balashov VV, Korovin SA. Ultrasound diagnostics of mesenteric lymphadenitis in children. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2012;(6):49–55. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/qbaaqv.
15. Jimenez DG, Rodriguez-Belvis MV, Gonzalez PF, Ortega GD, Segarra O, Benitez EM et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations are independent predictors of PICU admission in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e459–e462. https://doi.org/0.1097/INF.0000000000002935.
16. Harwood R, Partridge R, Minford J, Almond S. Paediatric abdominal pain in the time of COVID-19: a new diagnostic dilemma. *J Surg Case Rep*. 2020;(9):rjaa337. https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa337.
17. Noda S, Ma J, Romberg EK, Hernandez RE, Ferguson MR. Severe COVID-19 initially presenting as mesenteric adenopathy. *Pediatr Radiol*. 2021;51(1):140–143. https://doi.org/10.1007/s00247-020-04789-9.
18. Никитин СС, Пяттоев ЮГ, Гусева НБ, Леухин МВ, Вишневская АВ. Особенности ультразвуковых характеристик состояния мезентериальных лимфатических узлов при COVID-19-инфекции у детей с острым абдоминальным синдромом: описание клинических наблюдений. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;100(6):178–181. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-6-178-181.
Nikitin SS, Pyattoev YuG, Guseva NB, Leukhin MV, Vishnevskaya AV. Features of ultrasonic characteristics of mesenteric lymph nodes in COVID-19 in children with acute abdominal syndrome: description of clinical cases. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2021;100(6):178–181. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-6-178-181.
19. Сорокина ЕВ, Руднева АЕ, Костюченко МВ, Сорокина АА, Соколова ЛВ, Смирнова НВ, Мизерницкий ЮЛ. Болезнь Ходжкина. Клинические наблюдения в педиатрической пульмонологической клинике. *Земский врач*. 2012;(5):5–11. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/petmxl.
Sorokina EV, Rudneva AE, Kostuchenko MV, Sorokina AA, Sokolova LV, Smirnova NV, Mizernitsky YuL. Hodzhkin's lymphoma. Case reports from pediatric pulmonology. *Zemskiy Vrach*. 22012;(5):5–11. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/petmxl
20. Елков АЮ, Флигиль АЭ, Тарасова АА, Лазарев ВВ, Корсунский АА. Роль ультразвукового исследования у детей с острыми кишечными инфекциями. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;(1):72–80. Режим доступа: https://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2015_1_72.
Elkov AYu, Fligil AE, Tarasova AA, Lazarev VV, Korsunsky AA. Role of Ultrasound in Children with Acute Intestinal Infections. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015;(1):72–80. Available at: https://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2015_1_72.
21. Lee CC, Su CP, Chen SY, Chen S-C, Chen W-J. Mesenteric adenitis caused by Salmonella enterica serovar Enteritidis. *J Formos Med Assoc*. 2004;103(6):463–466. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15278192/.
22. Яровая ЮА, Лозовская МЭ, Побежимова ЮА, Васильева ЕБ, Клочкова ЛВ, Степанов ГА, Шибакова НД. Изменения органов брюшной полости у детей с туберкулезной инфекцией, выявляемые с помощью ультразвуковой диагностики. *Педиатр*. 2022;13(6):26–34. https://doi.org/10.17816/PED13626-34.
Yarovaya YA, Lozovskaya ME, Pobezhimova YA, Vasilieva EB, Klochkova LV, Stepanov GA, Shibakova ND. Changes of abdominal organs in children with tuberculosis infection detected by ultrasound diagnostics. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2022;13(6):26–34. https://doi.org/10.17816/PED13626-34.
23. Ленский ЕВ. Абдоминальный туберкулез: трудности диагностики и лечения. *ССибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2006;59(1):5–11. Режим доступа: hhttps://www.elibrary.ru/jshzvj.
Lensky EV. Abdominal tuberculosis: difficulties in diagnosis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 22006;59(1):5–11. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/jshzvj.
24. Ghazinoor S, Desser T, Jeffrey RB. Increased through-transmission in abdominal tuberculous lympadenitis. *J Ultrasound Med*. 2004;23(6):837–841. https://doi.org/10.7863/jum.2004.23.6.837.
25. Арямкина ОЛ, Савоненкова ЛН. *Абдоминальный туберкулез: патоморфология, патогенез, классификация, клиника, диагностика*. Ульяновск: УлГУ; 2010. 83 с. Режим доступа: https://www.ulsu.ru/media/documents/Абдоминальный_туберкулез.pdf

Вклад авторов. Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.
Authors' contributions. All authors contributed equally to the manuscript, reviewed and approved its final version to be published, and agreed to its submission to publication.

Информация об авторах:

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор центра последипломного образования медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; заведующий хирургическим отделением и центром детской урологии, андрологии и нефрологии, Детская республиканская больница имени И.Н. Григовича; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ssnikitin@yandex.ru

Гусева Наталья Борисовна, д.м.н., руководитель центра урологии-андрологии и патологии тазовых органов, Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; главный научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; профессор кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; guseva-n-b@yandex.ru

Карцева Алина Андреевна, клинический ординатор кафедры педиатрии и детской хирургии медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; lina.kartseva@yandex.ru

Леухин Михаил Викторович, врач ультразвуковой диагностики, Детская республиканская больница имени И.Н. Григовича; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; leuhinm@mail.ru

Леписева Инга Владимировна, главный врач, Детская республиканская больница имени И.Н. Григовича; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; lepiseva@mail.ru

Information about the authors:

Sergei S. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Center for Postgraduate Education of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia; Head of the Surgical Department and of the Center for Pediatric Urology, Andrology and Nephrology, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia; ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Moscow City Center of Pediatric Urology, Andrology and Pathology of Pelvic Organs, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow,123317, Russia; Chief Researcher of the Department of Pediatric, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Professor of the Department of Pediatric named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; guseva-n-b@yandex.ru

Alina A. Kartseva, Clinical Resident of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia; lina.kartseva@yandex.ru

Mikhail V. Leukhin, Ultrasound Diagnostics Doctor, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia; leuhinm@mail.ru

Inga V. Lepiseva, Chief Physician, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia; lepiseva@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-275

Оригинальная статья / Original article

Особенности эндоскопическойи гистологической картины гастродуоденальной зоны у детей при инфицировании CagA-штаммом *Helicobacter pylori*

М.В. Шубина[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6724-1058, marg-shubina@mail.ru

С.Ю. Терещенко[1], https://orcid.org/0000-0002-1605-7859, legise@mail.ru

Н.Н. Горбачева[1], https://orcid.org/0000-0003-3920-0694, n-n-gorbacheva@yandex.ru

Е.Н. Анисимова[2,3], https://orcid.org/0000-0002-6120-159X, oi-543@mail.ru

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

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

[3] Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1; 660099, Россия, Красноярск, ул. Брянская, д. 79

Резюме

Введение. В условиях высокой распространенности инфицирования *Helicobacter pylori*, в т. ч. у детей, у которых еще не сформировались тяжелые органические изменения слизистой гастродуоденальной области, представляется актуальным уточнение показаний к эрадикации. При этом известно, что наличие CagA-гена у *Helicobacter pylori* ассоциировано с ее повышенной патогенностью. Однако у детей исследований, посвященных воздействию данного штамма на слизистую желудка, недостаточно.

Цель. Изучить влияние различных штаммов *Helicobacter pylori* на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки у детей для оптимизации показаний к эрадикации.

Материалы и методы. Обследовано 397 подростков (169 мальчиков и 227 девочек) в возрасте 11–18 лет на базе гастроэнтерологического отделения стационара: определялось содержание антител к CagA-штамму *Helicobacter pylori* методом иммуноферментного анализа, проводилась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки желудка и определением степени обсемененности бактериями *Helicobacter pylori*, а также выявление гена *Helicobacter pylori* в кале. Согласно полученным результатам все дети были разделены на 3 группы: 131 ребенок (57 мальчиков и 74 девочки), инфицированный CagA-негативными штаммами (CagA « - »); 119 детей (52 мальчика и 67 девочек), инфицированных CagA-позитивными штаммами (CagA « + »); 94 ребенка (36 мальчиков и 57 девочек), не инфицированных (HP « - »).

Результаты. При анализе эндоскопически-гистологической картины слизистой желудка в группе CagA « + », в отличие от CagA « - », было установлено повышение шансов развития большей обсемененности бактериями в 4,7 раза; 2-й и 3-й ст. активности гастрита – в 6,6 раза, хронического воспаления – в 2,6 раза; гиперпластического гастрита – в 2,8 раза; эрозивного гастрита или дуоденита – в 2,7 раза; язвенной болезни – в 3,6 раза, а также признаков сопутствующего кандидоза (наличие структурных элементов гриба рода *Candida*) – в 4,1 раза.

Выводы. Таким образом, всем детям с гастродуоденальной патологией целесообразно рекомендовать обследование на выявление CagA-антигена *Helicobacter pylori* с последующей эрадикацией.

Ключевые слова: CagA-штамм *Helicobacter pylori*, подростки, эзофагогастродуоденоскопия, гистологическое исследование, язвенная болезнь, гипертрофический гастрит

Для цитирования: Шубина МВ, Терещенко СЮ, Горбачева НН, Анисимова ЕН. Особенности эндоскопической и гистологической картины гастродуоденальной зоны у детей при инфицировании CagA-штаммом *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2023;17(17):238–245. https://doi.org/10.21518/ms2023-275.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endoscopic and histological features of the gastroduodenal zone in children with the CagA *Helicobacter pylori* infection

Margarita V. Shubina[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6724-1058, marg-shubina@mail.ru

Sergey Yu. Tereshchenko[1], https://orcid.org/0000-0002-1605-7859, legise@mail.ru

Nina N. Gorbacheva[1], https://orcid.org/0000-0003-3920-0694, n-n-gorbacheva@yandex.ru

Elena N. Anisimova[2,3], https://orcid.org/0000-0002-6120-159X, foi-543@mail.ru

[1] Research Institute for Medical Problems in the North-Division; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

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

[3] Krasnoyarsk Regional Skin and Venereological Dispensary No. 1; 79, Bryansk St., Krasnoyarsk, 660099, Russia

© Шубина МВ, Терещенко СЮ, Горбачева НН, Анисимова ЕН, 2023

Abstract

Introduction. It is known that the presence of the CagA gene in *Helicobacter pylori* is associated with its increased pathogenicity. However, in children, studies on the effects of this strain on the gastric mucosa are insufficient.

Aim. To compare effects of different *Helicobacter pylori* (HP) strains on the gastric and duodenum mucosa in children to optimize indications for eradication.

Materials and methods. 397 adolescents (169 boys and 227 girls) aged 11–18 were examined on the basis of the hospital gastroenterological department: the content of antibodies to the CagA strain of HP was determined by ELISA, esophagogastroduodenoscopy (EFGDS) was performedwith a biopsy of the gastric mucosa and determination of the HP contamination degree, and also HP gene was detected in the feces.According to the results obtained, all children were divided into 3 groups: 131 children (57 boys and 74 girls) infected with CagA by negative HP strains (CagA "-"); 119 children (52 boys and 67 girls) infected with CagA positive HP strains (CagA "+"); 94 children (36 boys and 57 girls) who are not infected with HP (HP "-").

Results. When we analyzed the endoscopic-histological picture of the gastric mucosa in the CagA "+" group, in contrast to the CagA "-" group, it was found that the chances of developing highbacteria contamination of the mucosa increased 4.7 times, II and III degree of gastritis activity – 6.6 times, chronic inflammation – 2.6 times, hyperplastic gastritis – 2.8 times, erosive gastritis or duodenitis – 2.7 times, peptic ulcer – 3.6 times, andalso signs of concomitant candidiasis (the presence of structural elements of the Candida fungus) – 4.1 times.

Conclusion. Thus, it is advisable for all children with gastroduodenal pathology to recommend an examination for the detection of the CagA HP antigen with subsequent eradication.

Keywords: CagA strain *Helicobacter pylori*, adolescents, esophagogastroduodenoscopy, histological examination, peptic ulcer, hypertrophic gastritis

For citation: Shubina MV, Tereshchenko SYu, Gorbacheva NN, Anisimova EN. Endoscopic and histological features of the gastroduodenal zone in children with the CagA *Helicobacter pylori* infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):238–245. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-275.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Маастрихтскому консенсусу V *Helicobacter pillory* (HP) вызывает хронический активный гастрит у всех инфицированных пациентов. В дальнейшем он потенциально может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, раку желудка и MALT-лимфоме, а эрадикация HP значительно снижает риск развития данных нозологий [1, 2], т. е. роль HP в развитии язвенной болезни не вызывает сомнений. Однако до сих пор не установлено, почему далеко не в каждом случае при инфицировании HP развивается язва. На этот счет высказываются различные предположения, которые можно разделить на две группы. Это либо различная предрасположенность к болезни, т. е. чувствительность организма к возбудителю, либо различная патогенность разных штаммов возбудителя. Решение этого вопроса имеет наибольшую актуальность у детей, т. к. именно у них существует возможность еще на ранних стадиях предотвратить развитие грозных осложнений, связанных с этой инфекцией. Необходимо только понимать, кому следует проводить эрадикацию HP, т. к. негативной стороной широкого применения последней является проблема постоянно возрастающей резистентности к используемым антибиотикам. Особенно это касается регионов с высоким уровнем инфицированности HP среди населения. Таким образом, все большее внимание придается показаниям к эрадикации HP. Если обязательные показания остаются неизменными, то целесообразные постоянно пересматриваются и дополняются. При этом очевидно, что у детей чаще отмечается вторая группа показаний. Учитывая это, представляется важным поиск причин, повышающих риск прогрессирования патологического процесса, вызванного HP.

Известно, что наличие *CagA*-гена у HP ассоциировано с ее повышенной патогенностью. Механизм его действия следующий: после проникновения в эпителиальную клетку CagA фосфорилируется и связывается с SHP-2 тирозинфосфатазой, что вызывает клеточный ответ, схожий с воздействием факторов роста (избыточная клеточная пролиферация) и продукции цитокинов (воспаление) [3–5]. Локус CagA вызывает индукцию воспаления путем стимуляции продукции интерлейкина-8 эпителиальными клетками. Это ассоциируется с такими заболеваниями, как язвенная болезнь, рак желудка, лимфома желудка [6]. Воздействие CagA на эпителиоциты проявляется в инфильтрации стенки желудка нейтрофилами и моноцитами, причем выраженность воспаления коррелирует с наличием у штаммов островка патогенности (CagA) [7]. Благодаря синтезу матричной РНК циклооксигеныз-2 увеличивается окислительное повреждение ДНК, что способствует росту мутаций и гиперпролиферации эпителиоцитов. Риск кишечной метаплазии повышается в 12 раз [8]. Отмечается также способность CagA-позитивных штаммов тормозить фагоцитоз [9]. Однако результаты проводимых исследований, изучающих роль CagA-штаммов в развитии гастродуоденальной патологии, неоднозначны, а у детей такие исследования еще и малочисленны.

Цель настоящего исследования состояла в изучении эндоскопических и гистологических особенностей эзофагогастродуоденальной зоны у детей, инфицированных CagA-штаммами HP.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 397 подростков (169 мальчиков и 227 девочек) в возрасте от 11 до 18 лет (152 – с 11 до 14 лет и 243 – с 15 до 18 лет) на базе гастроэнтерологического отделения стационара. Всем было проведено обследование на содержание антител к CagA-штамму HP

методом ИФА. Из них у 289 (118 мальчиков и 171 девочка) была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) с биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ) и определением степени обсемененности HP. Кроме того, у 231 ребенка (105 мальчиков и 126 девочек) было определено содержание гена HP в кале. Согласно полученным результатам, все дети были разделены на 3 группы. Первую группу – 131 ребенок (57 мальчиков и 74 девочки) – составили дети, у которых хотя бы 1 из 3 методов определения HP имел положительный результат при отрицательном результате ИФА к CagA-антигену (т. е. отсутствие антител к CagA-антигену), что косвенно указывает на отсутствие у них CagA- штамма HP с повышенной патогенностью (CagA « - »). Во вторую группу вошли 119 детей (52 мальчика и 67 девочек), у которых также хотя бы 1 из 3 методов определения HP имел положительный результат, но уже при положительном результате ИФА на антитела к CagA-штамму HP (CagA « + »). Контрольную группу составили 94 ребенка (36 мальчиков и 57 девочек), у которых результаты всех 3 либо 2 методов определения HP (если у них использовалось только 2 метода с обязательным включением ИФА к CagA-гену HP) были отрицательны (HP « - »).

Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа Statistika 8. Результаты выражены в виде процентных долей с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Для определения достоверности различий качественных признаков использовался Difference test between two proportions. Для выявления ассоциации эндоскопически-гистологических признаков поражения СО желудка и ДПК с наличием CagA-антигена использовался расчет отношения шансов (ОШ) обнаружения антигена в группе инфицированных HP детей с наличием исследуемого признака (например, 2-й и 3-й ст. активности гастрита) к шансам его обнаружения в группе инфицированных HP детей с отсутствием данного признака. При ОШ > 1 роль CagA-антигена как фактора риска в развитии исследуемого патологического признака поражения СОЖ считалась значимой. Для более точной интерпретации результатов рассчитывался 95%-ный доверительный интервал, результаты считались достоверными, если диапазон его значений не включал в себя единицу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как и следовало ожидать, при инфицированности CagA-штаммами HP отмечается более выраженная обсемененность бактериями СОЖ по результатам гистологического обследования биоптата, причем наблюдается прямая зависимость степени выраженности обсемененности от титра антител к CagA-антигену HP (*табл. 1*). Отсутствие обсемененности (HP « - ») у 17,3–28,8% детей, у которых была установлена инфицированность HP другими методами, возможно, связано с тем, что взятие биопсии производилось только из одного участка СОЖ, а распространение HP еще не затронуло все отделы желудка. При более высоких титрах антител (CagA « ++ ») отсутствие обсемененности СОЖ встречается в полтора раз реже, чем при инфицированности другими штаммами HP.

Таблица 1. Степень обсемененности слизистой оболочки желудка HP в зависимости от наличия CagA-штамма (определенного с помощью ИФА на выявление антител к CagA-антигену), % (95% ДИ)

Table 1. The HP contamination degree of the gastric mucosa, depending on the CagA strain presence (determined by ELISA when detecting antibodies to the CagA antigen),% (95% CI)

ИФА / Гистология	CagA « - »* N = 122	CagA « + » N = 39	CagA « ++ » N = 52	P
	0	1	2	
HP « - »	28,7 (21,4–37,3)	28,2 (16,6–43,9)	17,3 (9,4–29,8)	P_{0-1} = 0,952 P_{0-2} = 0,115 P_{1-2} = 0,217
HP « + »	54,1 (45,2–62,7)	38,5 (24,9–54,2)	21,2 (12,3–34,1)	P_{0-1} = 0,092 P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} = 0,074
HP « ++ »	12,3 (7,6–19,3)	23,1 (12,7–38,5)	48,1 (35,1–61,4)	P_{0-1} = 0,101 P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} = 0,017
HP « +++ »	4,9 (2,3–10,3)	10,3 (4,2–23,7)	13,5 (6,7–25,3)	P_{0-1} = 0,226 P_{0-2} < 0,050 P_{1-2} = 0,645

Примечание. CagA « - »* – отрицательный результат по ИФА на определение а/т к CagA- антигену HP при положительном результате любого другого теста на определение HP (копрологического или гистологического).

Степень выраженности воспаления СОЖ также зависит от наличия CagA-штамма HP, при котором 2-я и 3-я ст. активности гастрита отмечается значительно чаще, не только при отсутствии инфицированности HP, но также и при инфицированности другими штаммами PH. Кроме того, можно заметить, что при инфицированности штаммами HP, не имеющими CagA-антигена, степень активности гастрита не имеет достоверного отличия от таковой при отсутствии инфицированности HP (*табл. 2*).

Частота хронического воспаления СОЖ у детей при инфицированности CagA-штаммами HP не отличалась от данного показателя при отсутствии инфицированности HP, однако имело также более высокую активность, чем у детей из первой и контрольной групп. В то же время у детей, инфицированных штаммами HP, не имеющими «островка патогенности», хроническое воспаление отмечалось даже реже, чем в контрольной группе (*табл. 2*).

Из гистологических признаков поражения СОЖ при инфицированности CagA-штаммами HP достоверно чаще, чем в группах сравнения, отмечались признаки хронического гастрита: очаги лимфоидной гиперплазии, гиперпластический гастрит, эрозирование, структурные элементы гриба рода *Candida* (*табл. 3*). Повышение процессов пролиферации СОЖ в присутствии CagA-позитивных штаммов HP было отмечено и другими исследователями [10]. Возможно, это связано с тем, что, проникая в эпителиоциты, CagA связывается с SPH2-тирозинфосфатазой, основной эффект которой заключается в сигнальной трансдукции многих факторов роста, цитокинов и гормонов [4]. Мутации этого фермента играют большую роль в онкогенезе. Кроме того, имея на своей поверхности белки, схожие по строению с рецепторами клеток крови, CagA-штаммы вызывают слабый иммунный ответ,

● ***Таблица 2.*** Выраженность воспаления слизистой оболочки желудка в зависимости от наличия CagA-штамма HP (определенного с помощью ИФА на выявление антител к CagA-антигену), % (95% ДИ)

● ***Table 2.*** The inflammation severity of thegastric mucosa, depending on the CagA strain presence (determined by ELISA when detecting antibodies to the CagA antigen),% (95% CI)

Степень воспаления СОЖ	HP « - » n = 68	HP « + »		P
		CagA « - » n = 120	CagA « + » n = 95	
	0	1	2	
1	63,2 (51,3–73,7)	49,2 (40,4–58,0)	12,6 (7,4–20,8)	P_{0-1} = 0,066 P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} < 0,001
2	30,9 (21,2–42,7)	40,0 (31,7–49,0)	52,6 (42,7–62,4)	P_{0-1} = 0,215 P_{0-2} = 0,007 P_{1-2} = 0,067
3	4,4 (1,6–12,2)	10,8 (6,5–17,7)	34,7 (25,9–44,8)	P_{0-1} = 0,132 P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} < 0,001
Степень хронического воспаления				
0	25,0 (16,3–36,5)	40,0 (31,7–49,0)	16,8 (10,7–25,7)	P_{0-1} = 0,039 P_{0-2} = 0,201 P_{1-2} < 0,001
1	54,4 (42,6–65,7)	35,8 (27,8–44,8)	29,5 (21,3–39,3)	P_{0-1} = 0,014 P_{0-2} = 0,002 P_{1-2} = 0,330
2	19,1 (11,6–30,1)	19,2 (13,1–27,1)	30,5 (22,2–40,4)	P_{0-1} = 0,987 P_{0-2} = 0,103 P_{1-2} = 0,056
3	1,5 (0,4–7,8)	5,0 (2,4–10,5)	23,2 (15,8–32,6)	P_{0-1} = 0,225 P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} < 0,001

● ***Таблица 4.*** Степень обсемененности слизистой оболочки желудка грибами рода *Candida* в зависимости от наличия «островка патогенности» у HP, % (95% ДИ)

● ***Table 4.*** The *Candida* contamination degree of the gastric mucosa, depending on the "island of pathogenicity" presence in HP, % (95% CI)

Степень обсемененности СОЖ грибами рода Candida	HP « - » n = 68	HP « + »		P
		CagA « - » n = 120	CagA « + » n = 95	
	0	1	2	
« - »	86,8 (76,7–92,8)	82,5 (74,7–88,2)	56,8 (46,8–66,4)	P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} < 0,001
« + »	19,1 (11,6–30,1)	5,0 (2,4–10,5)	13,7 (8,2–22,0)	P_{0-1} = 0,002 P_{1-2} = 0,027
« ++ »	0 (0,03–5,2)	5,0 (2,4–10,5)	14,7 (9,0–23,3)	P_{0-1} = 0,063 P_{0-2} = 0,001 P_{1-2} = 0,016
« +++ »	1,5 (0,4–7,8)	6,7 (3,5–12,6)	13,7 (8,2–22,0)	P_{0-1} = 0,111 P_{0-2} = 0,007 P_{1-2} = 0,088
« ++++ »	0 (0,03–5,2)	0,8 (0,2–4,5)	1,1 (0,2–5,7)	

● ***Таблица 3.*** Гистологические признаки поражения слизистой оболочки желудка при инфицированности различными штаммами HP, % (95% ДИ)

● ***Table 3.*** Histological signs of the gastric mucosa lesion in cases of the infection with various HP strains,% (95% CI)

Гистологические признаки поражения СОЖ	HP « - » n = 68	HP « + »		P
		CagA « - » n = 120	CagA « + » n = 95	
	0	1	2	
Лимфоидная инфильтрация	0 (0,03–5,2)	0,8 (0,2–4,5)	2,1 (0,6–7,3)	
Очаги лимфоидной гиперплазии	1,5 (0,4–7,8)	3,3 (1,4–8,2)	7,4 (3,7–14,4)	P_{0-2} = 0,088
Очаговая гиперплазия желез	27,9 (18,7–39,6)	17,5 (11,8–25,3)	24,2 (16,7–33,7)	P_{0-1} = 0,096
Гиперпластический полип	7,4 (3,3–16,1)	2,5 (0,9–7,1)	3,2 (1,1–8,9)	P_{0-1} = 0,112
Очаги пролиферации	0 (0,03–5,2)	0 (0,02–3,0)	1,1 (0,2–5,7)	
Грануляции в строме	0 (0,03–5,2)	0,8 (0,2–4,5)	2,1 (0,6–7,3)	
Очаги фиброза стромы	38,2 (27,6–50,2)	26,7 (19,6–35,2)	27,4 (19,4–37,1)	P_{0-1} = 0,103
Поверхностный гастрит	8,8 (4,2–18,0)	6,7 (3,5–12,6)	7,4 (3,7–14,4)	
Эрозирование	1,5 (0,4–7,8)	4,2 (1,8–9,4)	11,6 (6,6–19,6)	P_{0-2} = 0,016 P_{1-2} = 0,042
Геморрагический гастрит	2,9 (0,9–10,1)	3,3 (1,4–8,2)	3,2 (1,1–8,9)	
Гиперпластический гастрит	7,4 (3,3–16,1)	9,2 (5,2–15,7)	22,1 (15,0–31,5)	P_{0-2} = 0,013 P_{1-2} = 0,009
Атрофический гастрит	1,5 (0,4–7,8)	0,8 (0,2–4,5)	2,1 (0,6–7,3)	
Тонкокишечная метаплазия	1,5 (0,4–7,8)	0 (0,02–3,0)	1,1 (0,2–5,7)	
Структурные элементы гриба *Candida*	20,6 (12,7–31,7)	17,5 (11,8–25,3)	46,3 (36,6–56,3)	P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} < 0,001

благодаря чему способны длительно персистировать в организме и вызывать хронизацию воспалительного процесса в СОЖ [2].

Особый интерес представляет выраженная ассоциация гастрита, вызванного CagA-позитивными штаммами с грибами рода *Candida*, которая отмечается почти у половины детей этой группы (*табл. 4*). Это необходимо учитывать при назначении эрадикационной терапии, которую в этом случае следует проводить совместно с антифугальной [11].

По данным ЭФГДС (*табл. 5*) при инфицированности HP, как CagA- « - », так и CagA- « + » штаммами отмечается более распространенное поражение слизистой желудка и ДПК, чем у неинфицированных пациентов: достоверно реже отмечается изолированный антральный гастрит, чаще воспаление затрагивает ДПК. Также стоит отметить, что при инфицированности CagA- « - » штаммами значительно

Таблица 5. Характеристика эзофагогастродуоденоскопии в зависимости от наличия CagA-штамма HP, % (95% ДИ)
Table 5. Characterization of esophagogastroduodenoscopy depending on the CagA strain presence, % (95% CI)

Результаты ЭФГДС	HP « - » n = 94	HP « + »		P
		CagA « - » n = 131	CagA « + » n = 119	
	0	1	2	
Топография поражения:				
Пищевод	45,7 (36,0–55,8)	61,1 (52,5–69,0)	48,7 (39,9–57,6)	P_{0-1} = 0,023 P_{1-2} = 0,050
Антрум	18,1 (11,6–27,1)	8,4 (4,8–14,4)	8,4 (4,7–14,8)	P_{0-1} = 0,031 P_{0-2} = 0,036
Тело	1,1 (0,3–5,7)	0,8 (0,2–4,1)	4,2 (1,9–9,5)	P_{1-2} = 0,082
Диффузный	77,7 (68,2–84,9)	86,3 (79,3–91,1)	85,7 (78,3–90,9)	P_{0-1} = 0,094 P_{0-2} = 0,131
Луковица ДПК	20,2 (13,4–29,5)	26,7 (19,9–34,9)	31,1 (23,5–39,9)	P_{0-2} = 0,074
ДПК	36,2 (27,2–46,3)	45,8 (37,5–54,3)	42,0 (33,5–51,0)	P_{0-1} = 0,151
ЛуковицаДПКилиДПК	55,3 (45,2–65,0)	71,8 (63,5–78,8)	73,1 (64,5–80,3)	P_{0-1} = 0,011 P_{0-2} = 0,007
Сочетанная локализация:				
Антральный гастрит	13,8 (8,3–22,3)	2,3 (0,8–6,5)	1,7 (0,5–5,9)	P_{0-1} = 0,001 P_{0-2} < 0,001
Диффузный гастрит	21,3 (14,2–30,6)	13,7 (8,9–20,7)	20,2 (14,0–28,3)	P_{0-1} = 0,135
Эзофагит + диффузный гастрит	5,3 (2,4–11,9)	7,6 (4,2–13,5)	1,7 (0,5–5,9)	P_{0-2} = 0,145
Диффузный гастрит + бульбит	7,4 (3,7–14,6)	7,6 (4,2–13,5)	13,4 (8,5–20,7)	
Диффузный гастрит + дуоденит	7,4 (3,7–14,6)	8,4 (4,8–14,4)	8,4 (4,7–14,8)	
Эзофагит + диффузный гастрит + бульбит	9,6 (5,2–17,2)	13,0 (8,3–19,8)	9,2 (5,3–15,8)	
Эзофагит + диффузный гастрит + дуоденит	26,6 (18,7–36,4)	35,9 (28,2–44,4)	32,8 (25,0–41,7)	P_{0-1} = 0,142
Характер поражения:				
Поверхностный	92,6 (85,4–96,3)	80,9 (73,3–86,7)	54,6 (45,7–63,3)	P_{0-1} = 0,014 P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} < 0,001
Гипертрофический	3,2 (1,2–9,0)	13,0 (8,3–19,8)	41,2 (32,7–50,2)	P_{0-1} = 0,012 P_{0-2} < 0,001 P_{1-2} < 0,001
Эрозивный	2,1 (0,7–7,4)	13,0 (8,3–19,8)	12,6 (7,8–19,8)	P_{0-1} = 0,004 P_{0-2} = 0,005
Атрофический	0 (0,03–3,8)	3,1 (1,2–7,6)	1,7 (0,5–5,9)	P_{0-1} = 0,086
Язва	3,2 (1,2–9,0)	3,8 (1,7–8,6)	12,6 (7,8–19,8)	P_{0-2} = 0,015 P_{1-2} = 0,011
Эрозии ДПК	5,3 (2,4–11,9)	6,1 (3,2–11,5)	15,1 (9,8–22,7)	P_{0-2} = 0,023 P_{1-2} = 0,021
Полип розетки кардии	7,4 (3,7–14,6)	3,1 (1,2–7,6)	1,7 (0,5–5,9)	P_{0-1} = 0,142 P_{0-2} = 0,041
Эрозии пищевода	7,4 (3,7–14,6)	1,5 (0,5–5,4)	0,8 (0,2–4,6)	P_{0-1} = 0,026 P_{0-2} = 0,012
Деформация ДПК	1,1 (0,3–5,7)	3,1 (1,2–7,6)	7,6 (4,1–13,8)	P_{0-2} = 0,028 P_{1-2} = 0,112
Полип пищевода	2,1 (0,7–7,4)	0 (0,02–2,8)	1,7 (0,5–5,9)	P_{0-1} = 0,097

Таблица 5 (окончание). Характеристика эзофагогастродуоденоскопии в зависимости от наличия CagA-штамма HP, % (95% ДИ)
Table 5 (ending). Characterization of esophagogastroduodenoscopy depending on the CagA strain presence, % (95% CI)

Результаты ЭФГДС	HP « - » n = 94	HP « + »		P
		CagA « - » n = 131	CagA « + » n = 119	
	0	1	2	
Состояние сфинктеров:				
Норма	35,1 (26,2–45,2)	24,4 (17,9–32,5)	35,3 (27,3–44,2)	P_{0-1} = 0,082 P_{1-2} = 0,061
Недостаточность кардии	42,6 (33,0–52,7)	45,0 (36,8–53,6)	42,9 (34,3–51,9)	
Недостаточность привратника	11,7 (6,7–19,8)	9,2 (5,3–15,3)	9,2 (5,3–15,8)	
ДГР	35,1 (26,2–45,2)	42,0 (33,9–50,6)	33,6 (25,8–42,5)	P_{1-2} = 0,173
ГЭР	3,2 (1,2–9,0)	3,8 (1,7–8,6)	4,2 (1,9–9,5)	

чаще, чем в контрольной группе, наблюдается развитие эзофагита (хотя эрозии пищевода встречаются все-таки реже), в то время как при наличии CagA-позитивных штаммов данный показатель не превышает уровня такового в контрольной группе (также с более редким развитием эрозий пищевода). Полученные данные, с одной стороны, противоречат результатам многочисленных исследований, показавших протективный эффект HP в отношении развития ГЭРБ [12], а, с другой стороны, позволяют предположить, что данным эффектом обладают только CagA- позитивные штаммы, а штаммы, не имеющие «островка патогенности», напротив, способствуют поражению пищевода. Такие же результаты были получены в исследовании А.Н. Данилова с соавт. [10]. Возможно, данная картина характерна только для детской популяции, т. к. у взрослых HP-инфекция чаще носит уже хронический характер, приводя к снижению кислотности желудочного сока, что, по-видимому, и служит протективным эффектом в отношении развития ГЭРБ, а у детей, напротив, в начальный период HP-инфекции кислотность желудочного сока еще остается повышенной (в результате разрушения D-клеток, секретирующих соматостатин, что приводит к увеличению массы париетальных клеток и гиперхлоргидрии), что увеличивает риск развития ГЭРБ, и лишь более патогенные CagA- « + » штаммы HP способствуют более быстрому прогрессированию патологического процесса в СОЖ с постепенным снижением кислотности и формированием гастрита, характерного для взрослых.

В подтверждение этому в нашем исследовании в группе детей, инфицированных CagA- позитивными штаммами, достоверно чаще, чем в группах сравнения, развивается гипертрофический гастрит, язвенная болезнь, эрозии ДПК, чаще выявляется деформация ДПК. Схожие результаты наблюдались и у других исследователей [11–14].

ВЫВОДЫ

Суммируя полученные результаты с подсчетом отношения шансов (*табл. 6*), можно отметить, что при инфицированности CagA-позитивными штаммами HP, по сравнению с другими штаммами, наблюдаются:

Таблица 6. Ассоциация признаков поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с наличием CagA- антигена у HP, ОШ (95% ДИ)
Table 6. Association of gastric and duodenum mucosa lesion signs in children with the CagA antigen presence in HP, odds ratio (95% CI)

Гистологические и эндоскопические признаки	ОШ	95% ДИ
2-я или 3-я ст. обсемененности СОЖ бактериями HP	4,71	2,52–8,79
2-я или 3-я ст. активности воспаления	6,58	3,26–13,29
2-я или 3-я ст. хронического воспаления	2,58	1,48–4,51
Гиперпластический гастрит	2,81	1,28–6,18
Эрозивный гастрит или дуоденит	2,61	1,2–5,71
Структурные элементы гриба рода *Candida*	4,07	2,19–7,56
Эзофагит	0,61	0,37–1,00
Язва	3,64	1,28–10,33
Эрозии ДПК	2,74	1,14–6,56
Деформация ДПК	2,60	0,78–8,67

1. более выраженные изменения гистологической картины СОЖ: большая обсемененность бактериями, 2-я и 3-я ст. активности гастрита, признаки хронического гастрита: очаги лимфоидной гиперплазии, гиперпластический гастрит, эрозирование, структурные элементы гриба рода *Candida*
2. более распространенное и тяжелое поражение слизистой по данным ЭФГДС: достоверно реже отмечается изолированный антральный гастрит, чаще воспаление затрагивает ДПК. При этом значительно чаще наблюдаются гипертрофический гастрит, язвенная болезнь, эрозии и деформация ДПК.

При этом необходимо отметить, что в группе детей, инфицированных CagA-негативными штаммами, многие исследуемые показатели эндоскопически-гистологической картины СОЖ не отличались от контрольной группы.

Таким образом, можно рекомендовать сузить показания для эрадикации HP у детей с обязательным ее проведением только при инфицировании CagA-позитивными штаммами.

Кроме того, стоит заметить, что даже в группе детей, неинфицированных HP, наблюдается высокий процент (75%) уже хронического воспаления СОЖ по данным гистологического исследования биоптата. Возможно, конечно, это связано с тем, что в нашем исследовании забор биопсии осуществлялся только из одного участка СОЖ, что, безусловно, снижает вероятность обнаружения HP в биоптате и полностью не исключает наличие инфицированности HP. Но, с другой стороны, это указывает на необходимость дальнейших поисков других возможных причин развития гастрита, не связанных с HP, а также способствующих проявлению патогенных свойств этих бактерий. Одной из этих причин, вероятно, является нарушение работы клапанов, которое в нашем исследовании встречается одинаково часто как у инфицированных, так и у неинфицированных пациентов.

Поступила / Received 20.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.08.2023
Принята в печать / Accepted 24.08.2023

Список литературы / References

1. Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов, МаастрихтV/, Флорентийского и Торонтского консенсусов. *Медицинский совет*. 2017;(15):10–17. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-10-17.
Pimanov SI, Makarenko EV. Optimized eradication protocols: recommendations of the American gastroenterologist board, Masstrikht v/Florentine and Toronto consensuses. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(15):10–17. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-10-17.
2. Степанов ЮМ, Будзак ИЯ. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений. *Гастроэнтерология*. 2017;(1):36–45. https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.1.2017.97870.
Stepanov YuM., Budzak IYa. Maastricht Consensus 5: An analytical overview of the provisions. *Gastroenterology*. 2017;(1):36–45. (In Russ.) https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.1.2017.97870.
3. Шургина ИС, Гуляев АН. Инфекция *Helicobacter pylori*: современный взгляд на проблему. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2007;(1):29–38. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/rtsimf
Shurgina IS, Gulyaev AN. Helicobacter pylori infection: a modern look at the problem. *Vestnik of Saint Petersburg University*. 2007;(1):29–38. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/rtsimf.
4. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama ST, Azuma T, Asaka M, Hatakeyama M. SHP-2 tirosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori CagA protein. *Sciense*. 2002;295(5555):683–686. https://doi.org/10.1126/science.1067147.
5. Агеева ЕС. Эффекты цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;125(2):5–8. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/sfpjrf.
Ageeva ES. Effects of cytokines in pathogenesis of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and ulcer disease. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;(2):5–8. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/sfpjrf
6. Ikenoue T, Mae-da S, Ogura K, Akanuma M, Mitsuno Y, Imai Y et al. Determination of Helicobacter pylori virulence by simple gene analysis of the cag pathogenicity island. *Clin. Diag Lab Immunol*. 2001;8(1):181–186. https://doi.org/10.1128/cdli.8.1.181-186.2001.
7. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;(16):3–15. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1003.x.
8. Vaira D, Ilolton J, Ricci C, Basset C, Gatta L, Perna F et al. Review article: Helicobacter pylori infection from pathogenesis to treatment – a critical reappraisal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;(16):105–113. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.16.s4.20.x.
9. Ricci V, Zarrilli R, Romano M. Voyage of Helicobacter pylori in human stomach: odyssey of a bacterium. *Digest Liver Dis*. 2002;(1):2–8. https://doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80051-2.
10. Данилов АН, Печкина КГ, Латышев ДЮ, Лобанов ЮФ, Данилов ДА. Морфо-эндоскопические характеристики хронического гастрита, ассоциированного с CagA-позитивными штаммами *H. pylori* у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(6). Режим доступа: http://science-education.ru/ru/article/view?id=7421.
Danilov AN, Pechkina KG, Latyshev DYu, Lobanov YuF, Danilov DA. Morpho-endoscopic characteristics of chronic gastritis associated with CagA-positive *H. pylori* strains in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(6) (In Russ.) Available at: http://science-education.ru/ru/article/view?id=7421.
11. Омаров ТР. Грибковые поражения желудочно-кишечного тракта. *РМЖ*. 2016;(11):687–691. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gribkovye_poragheniya_gheludochno-kishechnogo_trakta.
Omarov TR. Fungal lesions of the gastrointestinal tract. *RMJ*. 2016;(11):687–691. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gribkovye_poragheniya_gheludochno-kishechnogo_trakta.
12. Тайгибова АГ, Чамсутдинов НУ, Омаров ОМ, Керимова АМ, Абдулманапова ДН, Ахмедова ПН. Роль *Helicobacter pylori* в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и его дыхательных проявлений. *Современные наукоемкие технологии*. 2010;(1):40–42. Режим доступа: http://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24365.
Taygibova AG, Chamsutdinov NU, Omarov OM, Kerimova AM, Abdulmanapova DN, Akhmedova PN. The role of *Helicobacter pylori* in the development of gastroesophageal reflux disease and its respiratory manifestations. *Modern High Technology*. 2010;(1):40–42. (In Russ.) Available at: http://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24365.
13. Абдуллина ЕВ. Особенности течения хронической *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей в зависимости от генетических особенностей микроорганизма. *Практическая медицина*. 2012;(3):41–44. Режим доступа: http://pmarchive.ru/osobennosti-techeniya-xronicheskoj-helicobacter-pylori-associirovannoj-gastroduodenalnoj-patologii-u-detej-v-zavisimosti-ot-geneticheskix-osobennostej-mikroorganizma/.
Abdullina EV. The features of the course of chronic *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathology in children, depending on the genetic characteristics of the microorganism. *Practical Medicine*. 2012;(3):41–44. (In Russ.) Available at: http://pmarchive.ru/osobennosti-techeniya-xronicheskoj-helicobacter-pylori-associirovannoj-gastroduodenalnoj-patologii-u-detej-v-zavisimosti-ot-geneticheskix-osobennostej-mikroorganizma/.
14. Налетов АВ. Влияние вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* на тяжесть течения хронической гастродуоденальной патологии в детском возрасте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;(3):57–61. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1111_9-_vliyanie.pdf.
Naletov AV. Influence of virulent strains of *Helicobacter pylori* on the severity of chronic gastroduodenal pathology in childhood. *Siberian Medical Review*. 2015;(3):57–61. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1111_9-_vliyanie.pdf.

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, Е.Н. Анисимова**
Обзор литературы – **М.В. Шубина**
Перевод на английский язык – **М.В. Шубина**
Анализ материала – **М.В. Шубина, Е.Н. Анисимова**
Статистическая обработка – **М.В. Шубина**
Редактирование – **С.Ю. Терещенко**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.Ю. Терещенко**

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, Elena N. Anisimova**
Literature review – **Margarita V. Shubina**
Translation into English – **Margarita V. Shubina**
Material analysis – **Margarita V. Shubina, Elena N. Anisimova**
Statistical processing – **Margarita V. Shubina**
Editing – **Sergey Yu. Tereshchenko**
Approval of the final version of the article – **Sergey Yu. Tereshchenko**

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
Анисимова Елена Николаевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая, Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1; 660099, Россия, Красноярск, ул. Брянская, д. 79; foi-543@mail.ru

Information about the authors:

Margarita V. Shubina, Junior Researcher, Clinical Department of Children's Somatic and Mental Health, Research Institute for Medical Problems in the North-Division; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; marg-shubina@mail.ru
Sergey Yu. Tereshchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Clinical Department of Children's Somatic and Mental Health, Research Institute for Medical Problems in the North-Division; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; legise@mail.ru
Nina N. Gorbacheva, Senior Researcher Clinical Department of Children's Somatic and Mental Health, Research Institute for Medical Problems in the North-Division; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; n-n-gorbacheva@yandex.ru
Elena N. Anisimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head, Krasnoyarsk Regional Skin and Venereological Dispensary No. 1; 79, Bryansk St., Krasnoyarsk, 660099, Russia; foi-543@mail.ru

Редакционный совет номера «Педиатрия»

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 (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).

Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).

Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.

Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.

Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.

Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.

Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского мемориального института здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.

Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP SIPPS, 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, заведующая 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.

Гаращенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.

Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, чл.-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (АМТН).

Горелов Александр Васильевич, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.

Дегтярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».

Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегии журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». 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 PODНИЧОК («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.

Мамбетова Анета Мухамедовна, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». Руководитель детского нефрологического центра ГБУЗ РДКМЦ МЗ КБР. Главный внештатный специалист-педиатр МЗ Кабардино-Балкарской Республики. Профессиональная деятельность: раннее выявление и профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей; изучение механизмов развития и прогрессирования хронической болезни почек; развитие заместительной почечной терапии в Северо-Кавказском регионе; совершенствование оказания нефрологической помощи детям КБР.

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 противоинфекционной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.

Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 150 научных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (EACPT).

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.

Сусеков Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАНПО. Член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), член секции «Кардионеврология» Всероссийского научного общества кардиологов; Европейского и Международного общества атеросклероза (EAS,IAS); Национальной липидной ассоциации США (NLA); Экспертного совета DiabetesIndia и др.

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАНПО, главный научный сотрудник группы клинико-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».