



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 1

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



П Е Д И А Т Р И Я

для непрерывного медицинского образования педиатров

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

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

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 29 февраля 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.04.2024
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2024
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2024
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.08.2024
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2024
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2024
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2024
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.12.2024
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2024



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.
Russian Post Catalog –
subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
February 29, 2024.

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

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 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*)

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

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

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

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

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

Еровицников 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 (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

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

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

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*)

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

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

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

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

Суших 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*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

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

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

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar 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. Apolikina, 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. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhenskiy 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. Vladimirovsky (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

Содержание

Неонатология

Кучина А.Е., Захарова И.Н., Одинцова В.Е., Холодова И.Н., Козлова А.Д., Кошкин Ф.А. Микробиота грудного молока здоровых женщин, проживающих в Российской Федерации. 7

Гмошинская М.В., Алешина И.В., Воробьева И.Н. Оптимальная длительность грудного вскармливания. 19

Бронхопульмонология и отоларингология

Захарова И.Н., Бережная И.В., Кузнецова И.С., Чередникова Т.А., Махаева А.В., Одинцова В.Е., Кошечкин С.И., Романов В.А. Влияние местного применения этиотропных препаратов на микробиоту ротоглотки у детей с острой респираторной инфекцией. 25

Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Кузнецова О.Ю., Исмагилова Д.Р. Кашель у детей: особенности диагностики и выбор терапии. 40

Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Полежаева Н.С., Яшкина О.Н., Царёва Н.Г., Гадельшина Д.М. Антибиотикотерапия при инфекции ЛОР-органов у детей в амбулаторных условиях. 46

Аксенова В.А., Дементьева Е.К., Казаков А.В., Клевню Н.И., Сновская М.А., Жужула А.А., Алабьева Н.М., Кудлай Д.А. Оценка специфичности иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом. 54

Петрова А.И., Летова Н.О., Потапова Н.Л., Марковский А.В. Многоликий кашель у ребенка: вопросы дифференциальной диагностики и лечения. 65

Барычева Л.Ю., Долбня С.В., Толкунова А.А., Климов Л.Я., Кузнецова В.В., Понамарева В.Р., Захарова И.Н. Обеспеченность витамином D, респираторные вирусные инфекции и персистирующие хрипы у детей: насколько значима взаимосвязь? 72

Мизерницкий Ю.Л., Петрова А.И. Монтеукаст: итоги и перспективы применения в педиатрической практике. 82

Панова Л.В., Авербах М.М., Овсянкина Е.С., Захарова И.Н., Карасев А.В., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С. Статус витамина D и уровень β 1- и β 2-дефенинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания. 90

Сафина А.И., Закиров И.И., Мансурова Г.Ш., Юсупова Н.З., Искандирова В.А. Обеспеченность витаминами (А, Е, D, С, В6, В12) и минеральными веществами (Zn, Fe, Mg, Ca, P) детей с рекуррентными респираторными инфекциями и коррекция их дефицита как возможность профилактики частых респираторных инфекций. 98

Кузнецова Н.Е.

Коморбидные состояния при экссудативном среднем отите у детей: фокус на кашель. 108

Кириченко И.М., Попадюк В.И., Козлова Н.С., Чернолев А.И. Возможности топической терапии острого ринита в педиатрической практике. 114

Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Иванов Н.И. Возможности лекарственной терапии различных форм хронического ринита, сопровождающихся синдромом сухого носа. 123

Эндокринология

Саверская Е.Н., Кокшарова Е.О., Носков С.М., Заикин П.Г., Банко В.В., Арефьева А.Н. Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах. 135

Никитина И.Л., Лискина А.С., Кельмансон И.А., Купцова П.Н. Ожирение и нарушения менструального цикла у девочек-подростков: есть ли взаимное влияние? 144

Гастроэнтерология

Богданова Н.М. Адаптированная молочная формула на основе козьего молока как альтернатива использования стандартной формулы на основе коровьего молока у здоровых младенцев и при симптомах пищеварительного дискомфорта. 155

Вашура А.Ю., Пятаева А.А., Лукина С.С., Брынза Е.В., Карелин А.Ф. Дают ли рутинные вопросы достоверную информацию о питании пациента: описание результатов анкетирования родителей детей с опухолями центральной нервной системы на втором этапе реабилитации. 164

Дедикова О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Ардатская М.Д. Особенности микробиоты кишечника детей, рожденных путем операции кесарева сечения, и ее коррекция. 176

Новикова В.П., Магамедова Д.М., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Клиническое течение младенческих коликов на фоне лечения моно- и мультипробиотиками. 190

Нефрология / урология

Никитин С.С., Гусева Н.Б., Кононова С.А., Тюкина А.А. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс-стеноз: подход к диагностике и лечению. 198

Дерматология

Шарова Н.М., Кукало С.В. Особенности лечения дерматитов у детей раннего возраста. 206

Аллергология и иммунология

Закирова А.М., Мороз Т.Б., Покровская Е.М., Файзуллина Р.А., Халиуллина С.В., Вахитов Х.М., Садриева Л.Н., Сабирзянова М.Ф., Шаяпова Д.Т., Самороднова Е.А., Пальмова Л.Ю., Кадриев А.Г., Рашитова Э.Л., Зарипов И.Р., Кадриев Д.А. Профилактика гриппа и острой вирусной инфекции у детей с рекуррентной респираторной патологией. 213

Афонина И.А., Шкодкина С.А. Дупилумаб в лечении тяжелого атопического дерматита и респираторной аллергии: клиническое наблюдение. 222

Супрун Е.Н., Супрун С.В., Наговицина Е.Б., Галаян О.И., Лебедько О.А. Клинико-иммунологические проявления полиморфизмов генов цитокинов при контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астме у детей. 228

Клинический случай / практика

Сагитова Г.Р., Аведисян В.Э., Калянин В.М., Угай М.С., Фараджова Д.М. Осложненное перфорацией трахеи инородное тело в пищеводе у ребенка двух лет: клиническое наблюдение. 240

Трудный диагноз

Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яковлева М.Н. Саркопения у детей: лекция. 245

Горяйнова А.Н., Анцупова М.А., Самитова Э.Р., Лобань Н.В., Коронид В.В., Чурноснова М.А., Елфимова О.И., Коронид Н.В., Кузина Н.Е., Захарова И.Н. Редкое заболевание у детей – пластический бронхит: история изучения, патогенез, принципы терапии. 254

Школа педиатра

Захарова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В., Дмитриева Д.К., Черняева М.А., Курбакова Д.М. Формирование микробиоты младенца: мать – плацента – плод – ребенок. 269

Крутихина С.Б., Кудряшова М.А. Наследственные периодические лихорадки у детей. 276

Седова А.Ю., Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Колосова Н.Г., Таран А.М., Манукян А.В., Мегерян М.М., Шишова А.В., Алексакова Н.В. Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста. 282

Захарова И.Н., Османов И.М., Коровин С.А., Оробинский С.А., Оробинская Я.В., Бережная И.В., Гостюхина А.Д. Аппендикс – «приложение к двенадцати метрам кишечника или кладовая микробиоты»? 293

Терещенко С.Ю., Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р. Валидация русскоязычной версии опросника оценки зависимости от социальных сетей (Social Media Disorder Scale, SMDS) у подростков*. 302

Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Тюрина Е.Б., Рудякова В.С., Геворкян Н.А., Кривошурин М.А. Биологическая терапия тяжелой формы бронхиальной астмы у ребенка*. 312

Content

Neonatology

Kuchina A.E., Zakharova I.N., Odintsova V.E., Kholodova I.N., Kozlova A.D., Koshkin F.A. Breast milk microbiota of healthy women living in the Russian Federation 7

Gmshinskaya M.V., Aleshina I.V., Vorobyova I.N. Optimal duration of breastfeeding 19

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kuznetsova I.S., Cherednikova T.A., Makhaeva A.V., Odintsova V.E., Koshechkin S.I., Romanov V.A. The effect of local use of etiotropic drugs on the oropharyngeal microbiota in children with acute respiratory infection 25

Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Kuznetsova O.Yu., Ismagilova D.R. Cough in children: features of diagnosis and choice of therapy 40

Borisova O.V., Bochkareva N.M., Polezhaeva N.S., Yashkina O.N., Tsareva N.G., Gadelshina D.M. Antibiotic therapy in pediatric outpatient ENT infections 46

Aksenova V.A., Demytyeva E.K., Kazakov A.V., Klevno N.I., Snovskaya M.A., Zhuzhula A.A., Alyabieva N.M., Kudlay D.A. Assessment of specificity of immunologic tests for detection of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis 54

Petrova A.I., Letova N.O., Potapova N.L., Markovsky A.V. The many faces of a cough in a child: Issues of differential diagnosis and treatment ... 65

Barycheva L.Yu., Dolbnya S.V., Tolkunova A.A., Klimov L.Ya., Kuznetsova V.V., Ponamaryova V.R., Zakharova I.N. Vitamin D supply, respiratory viral infections and persistent wheezing in children: how significant is the relationship? 72

Mizernitskiy Yu.L., Petrova A.I. Montelukast: results and prospects for applications in pediatric practice 82

Panova L.V., Averbakh M.M., Ovsjankina E.S., Zakharova I.N., Karasev A.V., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S. The vitamin D status and the levels of β 1- and β 2-defensins in children and adolescents with different forms of pulmonary TB 90

Safina A.I., Zakirov I.I., Mansurova G.Sh., Yusupova N.Z., Iskandirova V.A. Supply of vitamins (A, E, D, C, B6, B12) and mineral substances (Zn, Fe, Mg, Ca, P) for children with recurrent respiratory infections and deficiency correction of their deficiency as a possibility to prevent frequent respiratory infections 98

Kuznetsova N.E. Comorbidities of exudative otitis media in children: focus on cough 108

Kirichenko I.M., Popadyuk V.I., Kozlova N.S., Chernolev A.I. Potential of topical therapy for acute rhinitis in paediatric practice 114

Ryazantsev S.V., Zakharova G.P., Ivanov N.I. Drug therapy possibilities for various forms of chronic rhinitis accompanied by dry nose syndrome 123

Endocrinology

Saverskaya E.N., Koksharova E.O., Noskov S.M., Zaikin P.G., Banko V.V., Arefeva A.N. Results of biosimilar assessing of insulin aspart preparations of Russian and foreign production using the hyperinsulinemic euglycemic clamp method and studying the use of a new ultra-fast-acting Russian biosimilar in pumps 135

Nikitina I.L., Liskina A.S., Kelmanson I.A., Kuptsova P.N. Obesity and abnormal uterine bleeding in adolescent girls: is there a relationship? .. 144

Gastroenterology

Bogdanova N.M. Adapted goat's milk formula as an alternative to standard cow's milk formula in healthy infants and in the presence of symptoms of gastrointestinal discomfort 155

Vashura A.Yu., Pyataeva A.A., Lukina S.S., Brynza E.V., Karelin A.F. Do routine questions provide reliable information about the patient's diet: the results of the survey of parents of children with brain tumors being on the 2nd rehabilitation period 164

Dedikova O.V., Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V., Sugian N.G., Ardatskaya M.D. Intestinal microbiota features of children born by cesarean section and its correction ... 176

Novikova V.P., Magamedova D.M., Blinov A.E., Varlamova O.N. Clinical course of infant colic during treatment with mono- and multiprobiotics 190

Nephrology / urology

Nikitin S.S., Guseva N.B., Kononova S.A., Tyukina A.A. Vesicoureteral reflux-stenosis: an approach to diagnosis and treatment 198

Dermatology

Sharova N.M., Kukalo S.V. Peculiarities of treatment of dermatitis in young children 206

Allergology and immunology

Zakirova A.M., Moroz T.B., Pokrovskaya E.M., Faizullina R.A., Khaliullina S.V., Vakhitov K.M., Sadrieva L.N., Sabirzyanova M.G., Shayapova D.T., Samorodnova E.A., Palmova L.Yu., Kadriev A.G., Rashitova E.L., Zaripov I.R., Kadriev D.A. Influenza and acute viral infection prevention in children with recurrent respiratory pathology 213

Afonina I.A., Shkodkina S.A. Dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis and respiratory allergy: a case report 222

Suprun E.N., Suprun S.V., Nagovitsina E.B., Galyant O.I., Lebed'ko O.A. Clinical and immunological manifestations of gene polymorphisms cytokines in controlled and uncontrolled bronchial asthma 228

Clinical case / practice

Sagitova G.R., Avedisyan V.E., Kalyanin V.M., Ugai M.S., Faradzova D.M. A Foreign body complicated by tracheal perforation in the esophagus of a two-year-old child (clinical observation) 240

Difficult diagnosis

Zavyalova A.N., Novikova V.P., Yakovleva M.N. Sarcopenia in children: lecture 245

Goryainova A.N., Antsupova M.A., Samitova E.R., Loban N.V., Koroid V.V., Churnosova M.A., Elfimova O.I., Koroid N.V., Kuzina N.E., Zakharova I.N. A rare disease in children – croupous bronchitis: history of study, pathogenesis, therapy strategy 254

Pediatrician school

Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V., Dmitrieva D.K., Chernyaeva M.A., Kurbakova D.M. Infant microbiota formation: mother – placenta – fetus – baby 269

Krutikhina S.B., Kudryashova M.A. Hereditary periodic fevers in children. ... 276

Sedova A.Yu., Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Kolosova N.G., Taran A.M., Manukyan A.V., Megeryan M.M., Shishova A.V., Aleksakova N.V. Risk factors for severe community-acquired pneumonia in infants and preschool children 282

Zakharova I.N., Osmanov I.M., Korovin S.A., Orobinsky S.B., Orobinskaya Ya.V., Berezhnaya I.V., Gostyukhina A.D. Appendix: "an appendage to a twelve-meter gut or a storehouse for microbiota"? 293

Tereshchenko S.Yu., Evert L.S., Kostyuchenko Yu.R. Validation of the Russian version of the Social Media Disorder Scale (SMDS) in adolescents* 302

Semernik O.E., Lebedenko A.A., Tyurina E.B., Rudiakova V.S., Gevorkian N.A., Kristosturian M.A. Biological therapy of severe bronchial asthma in a child* 312

Микробиота грудного молока здоровых женщин, проживающих в Российской Федерации

А.Е. Кучина^{1✉}, kuchina_doc@mail.ru, И.Н. Захарова¹, В.Е. Одинцова², И.Н. Холодова¹, А.Д. Козлова³, Ф.А. Кошкин⁴

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

² Atlas Biomed Group – ООО «Кномикс»; 123423, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 34, стр. 1, пом. 1/1

³ Курчатовский геномный центр НИЦ «Курчатовский институт»; 123098, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

⁴ ТОО «Геномед»; 050022, Республика Казахстан, Алматы, ул. Кашгарская, д. 69

Резюме

Введение. Грудное молоко матери – лучшее питание для ребенка и, как ни парадоксально, единственный продукт младенческого рациона, состав которого нам до сих пор не полностью известен. Данная статья посвящена результатам впервые проведенного в Российской Федерации исследования микробиоты грудного молока.

Цель. Изучить состав микробиоты грудного молока здоровых женщин, проживающих в Российской Федерации, и определить влияние различных факторов на его разнообразие.

Материалы и методы. Проведено молекулярно-генетическое исследование 56 образцов молозива и 12 образцов зрелого грудного молока от 56 здоровых доноров методом секвенирования бактериального фрагмента гена *16S rRNA*.

Результаты. В выборке из 56 образцов молозива были идентифицированы 22 типа и 242 рода бактерий. У здоровых женщин с нормальным индексом массы тела, от физиологически протекающей беременности, не принимавших антибиотики, после естественных родов в срок наиболее многочисленными типами бактерий оказались Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteriota, на уровне родов были наиболее распространены *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Gemella*. Статистический анализ влияния национальной принадлежности, возраста, количества детей в семье и длительности госпитализации (PERMANOVA) не показал существенных различий в пропорциях бактерий в молозиве женщин ($p > 0,05$). Единственный фактор, который оказался значимым, – пол ребенка. У матерей девочек биоразнообразие молозива (индекс Шеннона) выше, чем у матерей мальчиков. Кроме того, микробиота зрелого грудного молока (спустя 1 мес. после родов) отличается более низким альфа-разнообразием по сравнению с молозивом.

Обсуждение. Проанализировав полученные нами результаты и отчеты зарубежных коллег, мы выявили существенные сходства и отличия, которые, безусловно, объясняются рядом причин, связанных с методологическими и географическими различиями, способом, сроком и даже временем суток сбора образцов грудного молока.

Заключение. В целом молозиво здоровых женщин имело достаточно стабильный бактериальный состав, а его богатое биоразнообразие в полной мере демонстрировало высокое качество первого микробного инокулята для кишечника новорожденного. Полученные нами результаты дают полное представление о здоровой микробиоте грудного молока женщин, проживающих в Российской Федерации, и могут использоваться в качестве нормативных показателей, а также для сравнения с аналогичными показателями у женщин других стран.

Ключевые слова: молозиво, зрелое грудное молоко, секвенирование, бактериальный состав, биоразнообразие

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании Medela за помощь в проведении исследования.

Для цитирования: Кучина АЕ, Захарова ИН, Одинцова ВЕ, Холодова ИН, Козлова АД, Кошкин ФА. Микробиота грудного молока здоровых женщин, проживающих в Российской Федерации. *Медицинский совет*. 2024;18(1):7–18.

<https://doi.org/10.21518/ms2023-494>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Breast milk microbiota of healthy women living in the Russian Federation

Anastasiya E. Kuchina^{1✉}, kuchina_doc@mail.ru, Irina N. Zakharova¹, Vera E. Odintsova², Irina N. Kholodova¹, Aleksandra D. Kozlova³, Filipp A. Koshkin⁴

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

² Atlas Biomed Group – Knomics LLC; 34, Bldg. 1, room 1/1, Narodnogo Opolchenia St., Moscow, 123423, Russia

³ Kurchatov Genome Center of the National Research Centre “Kurchatov Institute”; 1, Akademik Kurchatov Square, Moscow, 123098, Russia

⁴ Genomed LLP; 69, Kashgarskaya St., Almaty, 050022, Republic of Kazakhstan

Abstract

Introduction. Mother's breast milk is considered to be the best source of infant nutrition and, paradoxical as it may sound, the only product of the infant diet, which composition is still poorly known to us. This article presents the findings of a study on the breast milk microbiota conducted in the Russian Federation for the first time.

Aim. To study the composition of the breast milk microbiota of healthy women living in the Russian Federation and identify the impact of various factors on its diversity.

Materials and methods. A molecular genetic study on 56 colostrum samples and 12 mature breast milk samples from 56 healthy donors using a method based on sequencing of bacterial *16S rRNA* gene was conducted.

Results. In a batch of 56 colostrum samples, 22 species and 242 genera of bacteria were identified. Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteriota were the most predominant species of bacteria in healthy women with a normal body mass index, from a physiological pregnancy, who did not take antibiotics, after natural delivery at term; Streptococcus, Staphylococcus and Gemella were the most predominant at the level of delivery. Statistical analysis of the impact of nationality, age, number of children in the family and duration of hospitalization (PERMANOVA) showed no significant differences in the proportions of bacteria in the colostrum of women ($p > 0.05$). The gender of the child was the only factor that turned out to be significant. The biodiversity of colostrum of girl-delivered mothers were higher (Shannon index) than that of boy-delivered mothers. In addition, the mature breast milk microbiota (1 month after delivery) has lower alpha diversity as compared to colostrum.

Discussion. The analysis of our results and reports from foreign colleagues showed significant similarities and differences, which, certainly, were explained by a number of reasons related to methodological and geographical differences, the method, timing and even the time of day when breast milk samples were collected.

Conclusion. In general, the colostrum of healthy women had a fairly stable bacterial composition, and its rich biodiversity fully demonstrated high quality of the first microbial inoculum for the newborn intestine. Our results provide valuable insights into the healthy breast milk microbiota in women living in the Russian Federation and can be used as reference ranges, as well as for comparison with similar indicators in women from other countries.

Keywords: colostrum, mature breast milk, sequencing, bacterial composition, biodiversity

Acknowledgments. The authors would like to thank the Medela Company for assistance in the study conducting.

For citation: Kuchina AE, Zakharova IN, Odintsova VE, Kholodova IN, Kozlova AD, Koshkin FA. Breast milk microbiota of healthy women living in the Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-494>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грудное материнское молоко – идеальный образец персонализированного питания, удовлетворяющий индивидуальным потребностям ребенка по принципу «здесь и сейчас». Парадокс заключается в том, что, несмотря на внушительную доказательную базу бесспорных положительных эффектов, грудное молоко остается единственным продуктом из младенческого рациона, состав которого нам до сих пор полностью не известен. Непрерывно совершенствующиеся методы лабораторной диагностики приближают нас к расшифровке макро- и микронутриентной ценности грудного молока, но лишь в одной точке времени и пространства, оставляя в тени механизмы регуляции его изменчивости, о которых остается только догадываться [1, 2]. В ряде исследований продемонстрированы различия гормонального профиля и энергетической ценности грудного молока для мальчиков и девочек [3–6]; циркадный характер колебаний концентрации глюкокортикоидов в течение суток, влияющих на рост и активность ребенка [7]; различия профилей жирных и аминокислот в зависимости от стадии лактации, диеты матери, проживания в разных географических зонах, даже в пределах одной страны [8, 9] и др. Знаковым событием в эволюции наших знаний о составе грудного молока в начале XXI в. стало разрушение в 2003 г. мифов о его стерильности и присвоение материнскому молоку пробиотического статуса как источнику необходимых бактерий для становления кишечной микрофлоры ребенка [10, 11].

За 20 лет плотного изучения этого вопроса можно проследить стремительную эволюцию методов идентификации бактерий от посева на питательные среды до полногеномного секвенирования. И подобно тому как приняты некие усредненные значения концентраций основных нутриентов в грудном молоке, сегодня предложена концепция коровьего бактериома, главные звенья которого представлены стрептококками и стафилококками в различных комбинациях с другими родами бактерий (*Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Gemella*, *Cutibacterium*) [12]. Относительная численность, разнообразие и изменчивость бактериального пейзажа тестируются при разных вводных, включающих состояние здоровья матери и ребенка, прием антибиотиков и (или) пробиотиков, способ родоразрешения, географию проживания, диету матери, методы сбора/хранения молока и др. [12, 13]. На сегодняшний день доступны сведения о составе микробиоты грудного молока и (или) тканей молочных желез женщин из более чем 50 стран мира [12, 14]. В статье представлены результаты первого проведенного в России исследования.

Цель исследования – изучение микробиоты грудного молока здоровых женщин, проживающих в Российской Федерации, методом секвенирования бактериального фрагмента гена *16S* рибосомальной РНК (рПНК) и определение степени влияния некоторых нормальных факторов, которые могли повлиять на качественный/количественный микробный потенциал грудного молока: национальность, возраст женщины, количество родов, пол ребенка, длительность госпитализации и стадию лактации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение микробиоты грудного молока было одобрено локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и проводилось в период с 28.10.2018 по 14.09.2020 г. на базе акушерского отделения Химкинской центральной клинической больницы.

Здоровым женщинам после срочных самостоятельных родов предлагалось участие в исследовании. Преждевременные роды, кесарево сечение, прием антибиотиков во время беременности, нахождение родильницы в наблюдательной палате после родов, наличие тяжелой соматической патологии у матери и (или) новорожденного, требующей интенсивной или длительной терапии, а также матери детей с врожденными пороками развития составили *критерии не включения*.

Все женщины получили полную информацию об исследовании и подписали информированное добровольное согласие. Среди участниц были иностранные граждане. При наличии языкового барьера исследователь прибегал к помощи переводчика или родственника, владеющего родным и русским языками. С каждой женщиной, давшей согласие на участие, исследователь беседовал лично, анализировал данные обменной карты беременной, карты стационарного больного родильного отделения и карты новорожденного, где неонатолог указывал информацию о семейном анамнезе, течение беременности со слов матери.

Сбор молока. Сбор образцов проводился исследователем в стерильных перчатках в первые дни после родов (молозиво, $n = 56$) и через 1 мес. (зрелое грудное молоко, $n = 12$). Молозиво было собрано из одной молочной железы, противоположной той, из которой осуществлялось последнее кормление, на 3-и сутки. Грудное молоко было собрано в стерильные одноразовые пластиковые контейнеры с закручивающейся крышкой (Medela) путем ручного сцеживания. Перед сбором грудную железу обтирали (обрабатывали) раствором хлоргексидина или фурацилина, осушали и удаляли первые несколько капель молока. Через 1 мес. после родов участницы, кормившие ребенка исключительно грудью, были приглашены на консультацию, в ходе которой был осуществлен сбор зрелого грудного молока ручным способом. После сбора образцы грудного молока замораживали при -23°C и ниже и хранили до транспортировки в лабораторию, где образцы хранились при -80°C до последующего анализа – выделения ДНК и секвенирования.

Пробоподготовка и секвенирование. Выделение тотальной бактериальной ДНК проводилось набором Milk Bacterial DNA Isolation Kit (Norgen) и последующим замером концентраций с использованием набора Qubit dsDNA HS (High Sensitivity) Assay Kit. Амплификация участков V3–V4 гена *16S рРНК* производилась набором AmpliTaq Gold™ 360 DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific) с использованием специфичных праймеров (прямой праймер 5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-3', обратный праймер

5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTAC HVGGGTAT CTAATCC-3'). Секвенирование проводилось на платформе Illumina.

Таксономический состав образцов. Анализ данных секвенирования был проведен с помощью платформы Кномикс-Биота [15]. В анализе с помощью программного пакета QIIME2 [16] был применен алгоритм очищения от шумоподобных последовательностей DADA [17], таксономическая принадлежность оставшихся уникальных последовательностей (ASV – amplicon sequence variants) определена с помощью сравнения с базой SILVA. Таблицы представленности на уровнях вида, рода, семейства и т. д. были получены путем суммирования ASV, принадлежащих соответствующей таксономической группе. На рисунках использованы короткие названия микробов без указания их полной таксономической принадлежности. В основном использовалась таблица состава на уровне рода, однако для некоторых иллюстраций – на уровне типа, в таких случаях к названию микроба приписано р_. У микробов, для которых не удалось определить таксономическую принадлежность к роду, указана их классификация на максимально низком уровне, а отсутствие классификации на более низких уровнях обозначено как -и. Из статистического анализа исключены образцы с низким покрытием (менее 2000 ридов на образец) и редкие и мало представленные микробы, т. е. те, которые были представлены менее чем в половине образцов и ни в одном образце не встречались в количестве более 10%.

Альфа-разнообразие характеризует разнообразие микробного сообщества внутри конкретного образца. Оно было оценено с помощью индекса Шеннона после пятикратного прореживания полученных таблиц представленности ASV (до фильтрации от редких и мало представленных микробов) до 1900 ридов, вычисления результатов и усреднения. Бета-разнообразие характеризует различие между двумя образцами микробиоты. Оно было оценено с помощью расстояния Эйтчисона по пропорциям преобладающих микробов (после исключения редких и мало представленных микробов).

Статистический анализ данных проводился в среде программирования R. Для всех сравнений был выбран порог значимости 0,05. Статистический анализ пропорций микробов проводился на уровне рода. Ассоциация пропорций с различными факторами проверялась с помощью метода PERMANOVA (функция adonis пакета vegan) по расстоянию Эйтчисона. Этот метод позволяет проверить, являются ли образцы со схожим значением фактора (например, из одной группы либо со схожим возрастом) более схожими по пропорциям микробов, чем образцы с различающимися значениями фактора (из разных групп, с различающимся возрастом). Поправка на множественное сравнение сделана с помощью метода Бенджамини – Хохберга.

Анализ связи факторов с наличием или отсутствием каждого микроба проводился с помощью точного критерия Фишера для сравнения несвязанных групп и критерия МакНемара для связанных групп (молоко – молозиво)

и критерия Манна – Уитни для непрерывных факторов. Это сравнение проводилось с учетом всех найденных в образцах микробов вне зависимости от их частоты в популяции. Для того чтобы учесть влияние глубины секвенирования на точность детекции микробов, все данные были прорежены до 1900 ридов на образец. Анализ альфа-разнообразия был сделан с помощью непараметрических методов: сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна – Уитни для несвязанных выборок, критерия Уилкоксона для связанных выборок (молоко – молозиво) и оценки значимости корреляции Спирмена для непрерывных факторов (возраст).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики участниц исследования приведены в *таблице*. Средний возраст составил $28,02 \pm 5,86$ года. Из них 47% были первородящими, 53% – повторнородящими. Все женщины родили в срок. 46% были русскими, 54% – представительницами другой национальности (киргизки, узбечки, таджички), приехавшими в Россию ради родов или проживающие на территории нашей страны в течение нескольких месяцев или лет и не имеющие гражданства. Все новорожденные имели нормальные массо-ростовые показатели и хорошую оценку по шкале Апгар (8–9 баллов), 48% из них были мальчиками и 52% – девочками.

В выборке из 56 образцов молозива были идентифицированы 22 типа и 242 рода бактерий. В анализ пропорций включены 40 видов микробов, которые встречались в половине образцов или хотя бы в одном образце и составляли более 10%. В среднем отобранные виды представляли до 96% прочтений, найденных в образцах (*рис. 1*).

Состав микробиоты молозива здоровых женщин

У здоровых женщин с нормальным индексом массы тела, родоразрешенных в срок естественным путем, наиболее многочисленными типами бактерий оказались Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteriota, на уровне родов были наиболее распространены бактерии *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Gemella*.

Факторы, влияющие на состав молозива у здоровых женщин

Для того чтобы выяснить, какие факторы могли повлиять на бактериальный состав молозива здоровых матерей после естественных родов, мы проанализировали у них состав микробиоты в зависимости от их этнической принадлежности, возраста, количества детей в семье (первородящие и повторнородящие), пола ребенка, количества дней, проведенных в стационаре на момент забора молозива.

На *рис. 2A, 2C, 2E, 2G* видно, что точки одного цвета рассредоточены и не группируются на графике, что говорит об отсутствии влияния рассматриваемых факторов на бета-разнообразие микробиоты молозива. На *рис. 2B, 2D, 2F, 2H* проиллюстрировано отсутствие статистической значимости альфа-разнообразия микробиоты молозива в зависимости от перечисленных факторов.

● **Таблица.** Клинические характеристики участниц исследования и их детей

● **Table.** Clinical characteristics of study female subjects and their children

Показатель	Значение
Женщины (n = 56)	
Русские, n (%)	26 (46%)
Другой национальности, n (%)	30 (54%)
Возраст матери, M $\pm$ SD (min – max), лет	28,02 $\pm$ 5,86 (17–42)
Индекс массы тела, M $\pm$ SD (min – max), кг/м ²	21,4 $\pm$ 1,2 (18,13–24,99)
Первородящая, n (%)	25 (47%)
Повторнородящая, n (%)	31 (53%)
Койко-день стационара в день сбора молока, M $\pm$ SD (min – max), дни	4,1 $\pm$ 1,4 (3–8)
Молозиво	56 (100%)
Зрелое грудное молоко	12 (21%)
Дети (n = 56)	
Мальчик, n (%)	27 (48%)
Девочка, n (%)	29 (52%)
Масса тела при рождении, M $\pm$ SD (min – max), кг	3,43 $\pm$ 0,39 (2,46–4,33)
Длина тела при рождении, M $\pm$ SD (min – max), см	51,95 $\pm$ 1,8 (48–56)

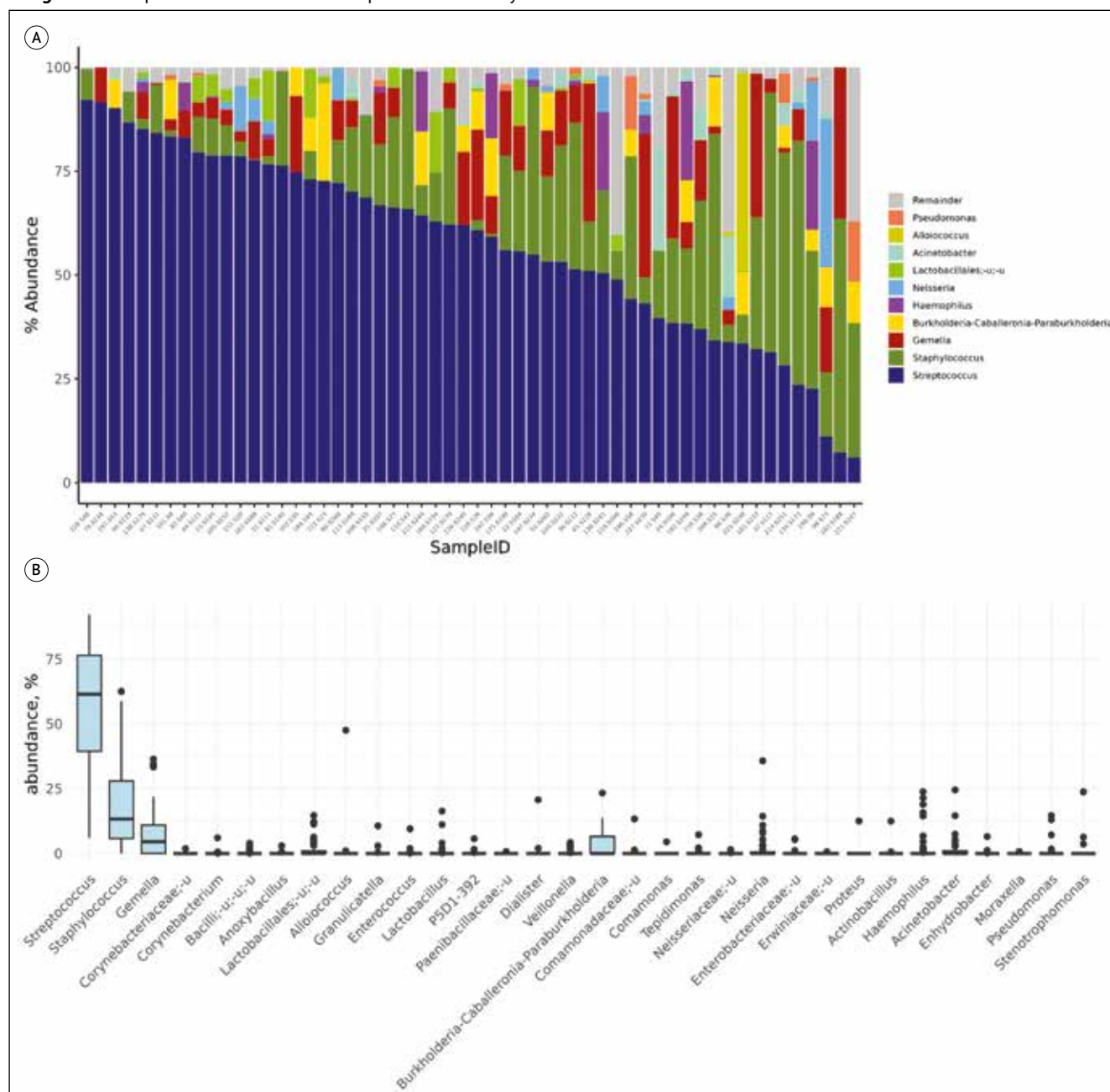
Статистически значимая ассоциация найдена только для пола ребенка: у матерей девочек биоразнообразие (индекс Шеннона) молозива оказалось выше, чем у матерей мальчиков (*рис. 3B*). При этом такое различие не сказывалось на пропорциях основных таксонов. На *рис. 3A* видно, что образцы (точки) не образуют четко выраженных групп по цветам, маркирующим пол ребенка. Статистический анализ (PERMANOVA) также не выявил зависимости. Среди всех обнаруженных в образцах микробов, включая мало представленные и редкие, не выявлено связи наличия этих бактерий с полом ребенка. Возможно, это объясняется тем, что, хотя биологическое разнообразие молозива матерей девочек выше, в каждом случае отличие в составе молозива от матерей мальчиков индивидуально.

Таким образом, молозиво здоровых женщин после естественных родов обладает довольно однородным составом. Единственный фактор, который достоверно влияет на микробный пейзаж грудного молока в первые сутки после родов, – пол ребенка.

Изменение микробиоты молока в зависимости от стадии лактации

Известно, что химический состав грудного молока меняется с течением времени. В первые 5 суток после родов выделяется молозиво, а через 15 дней оно сменяется зрелым молоком, содержащим больше жира и лактозы [2]. Для выяснения различия в бактериальном

Рисунок 1. Состав образцов молозива здоровых женщин
 Figure 1. Composition of colostrum samples from healthy women



А – столбчатая диаграмма состава образцов: каждый столбец относится к одному из образцов, цветом обозначена доля в нем каждого из 10 наиболее представленных родов;
 В – график «ящик с усами» для доли различных микробов в составе образцов.

составе мы сравнили образцы микробиоты зрелого молока и молозива у 12 женщин, от которых были получены оба образца (рис. 4).

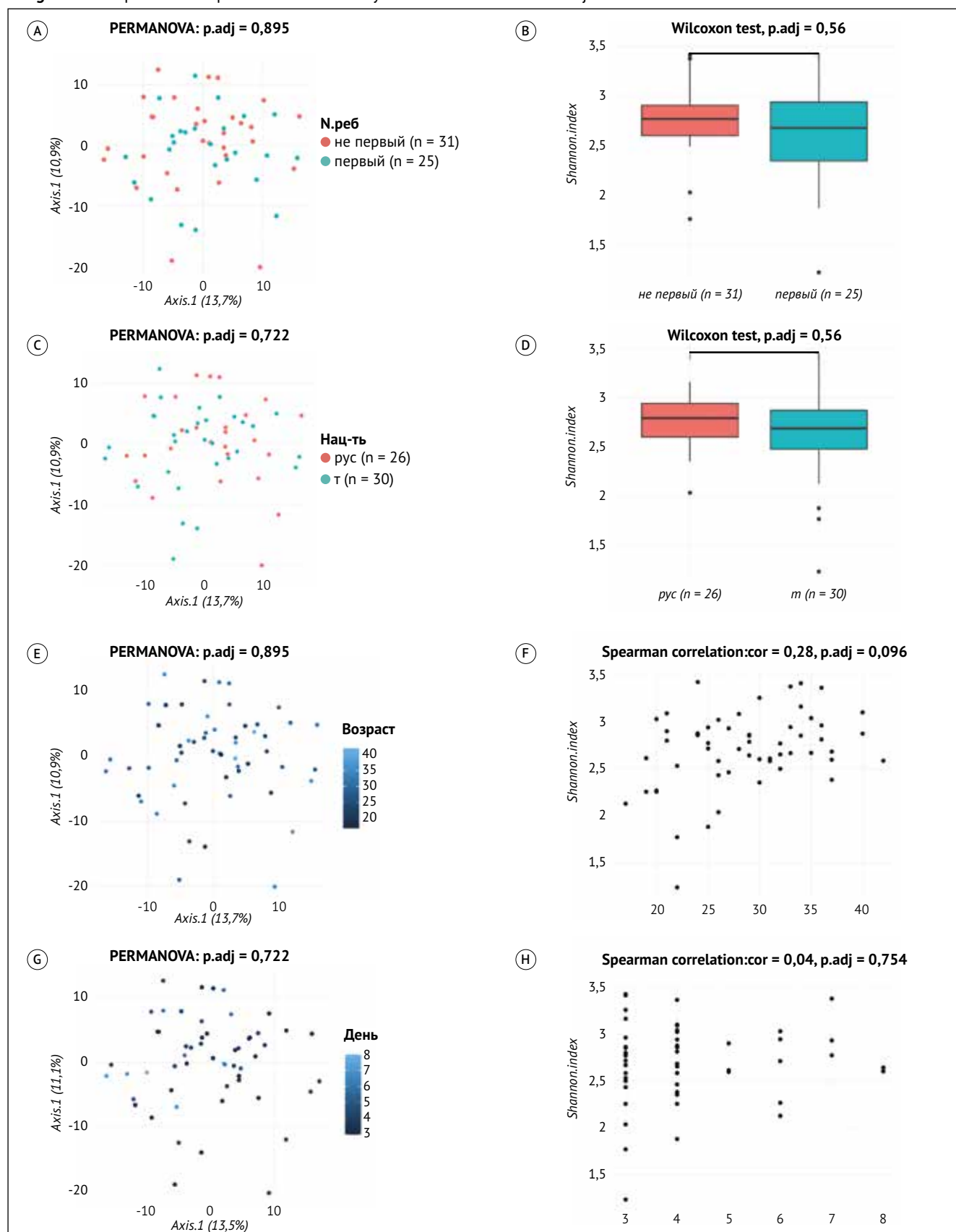
На рис. 4А продемонстрированы значительные различия в разнообразии микробиоты между молозивом и зрелым грудным молоком, оцененные по индексу Шеннона ($p = 0,03$). Зрелое молоко отличается более низким альфа-разнообразием по сравнению с молозивом. Однако отличия по бета-разнообразию не значимые. Также мы проверили, есть ли микробы, которые чаще встречаются (в любом количестве) в молоке, чем в молозиве, и наоборот. Таких микробов не было найдено ($p_{adj} > 0,134$ для всех микробов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проводя параллели между полученными нами результатами и отчетами зарубежных коллег, мы выявили существенные сходства и отличия, которые, безусловно, объясняются рядом причин, связанных с методологическими и географическими различиями, способом, сроком и даже разницей во времени суток сбора образцов грудного молока и др. [18, 19].

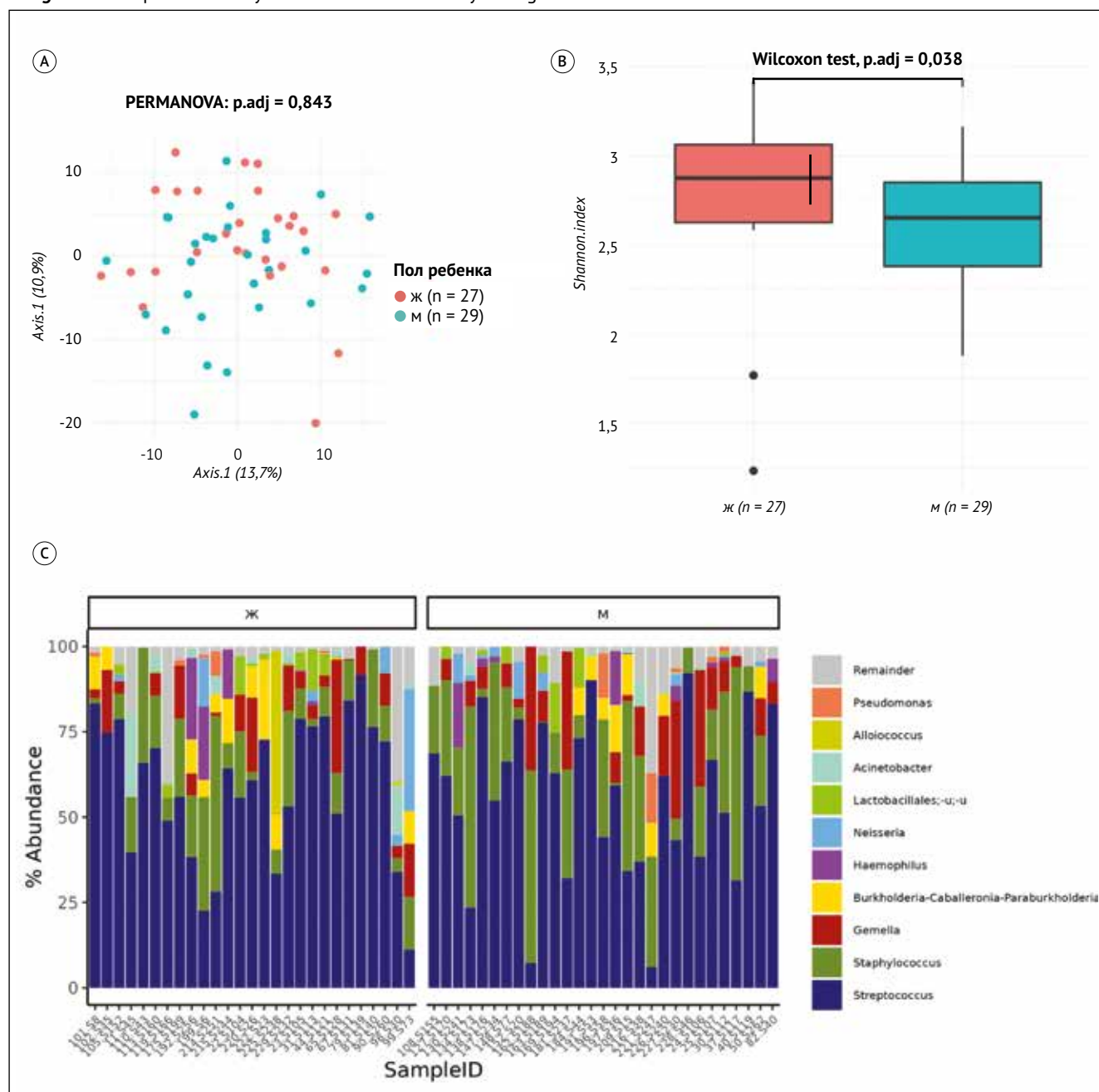
Относительно наиболее распространенного типа (Firmicutes) и родов бактерий (*Streptococcus*, *Staphylococcus*) наши результаты согласуются с выводами крупных обзоров, посвященных описанию микробиоты

Рисунок 2. Сравнение альфа- и бета-разнообразия молозива участниц
 Figure 2. Comparison of alpha and beta diversity of colostrum in female subjects



A, B – в зависимости от количества детей, C, D – этнической принадлежности, E, F – возраста, G, H – количества дней, проведенных в стационаре на момент сбора образца.
 2A, 2C, 2E, 2G – визуализация бета-разнообразия Эйтчисона между образцами с помощью метода главных координат: каждая точка относится к определенному образцу, цветом обозначено значение фактора, а расстояние между точками приблизительно отображает бета-разнообразие (сходство пропорций по расстоянию Эйтчисона) между образцами;
 2B, 2D, 2F, 2H – иллюстрация альфа-разнообразия микробиоты в зависимости от фактора и статистической значимости этой зависимости.

Рисунок 3. Сравнение молозива матерей мальчиков и девочек
 Figure 3. Comparative analysis of colostrum from boy- and girl-delivered mothers



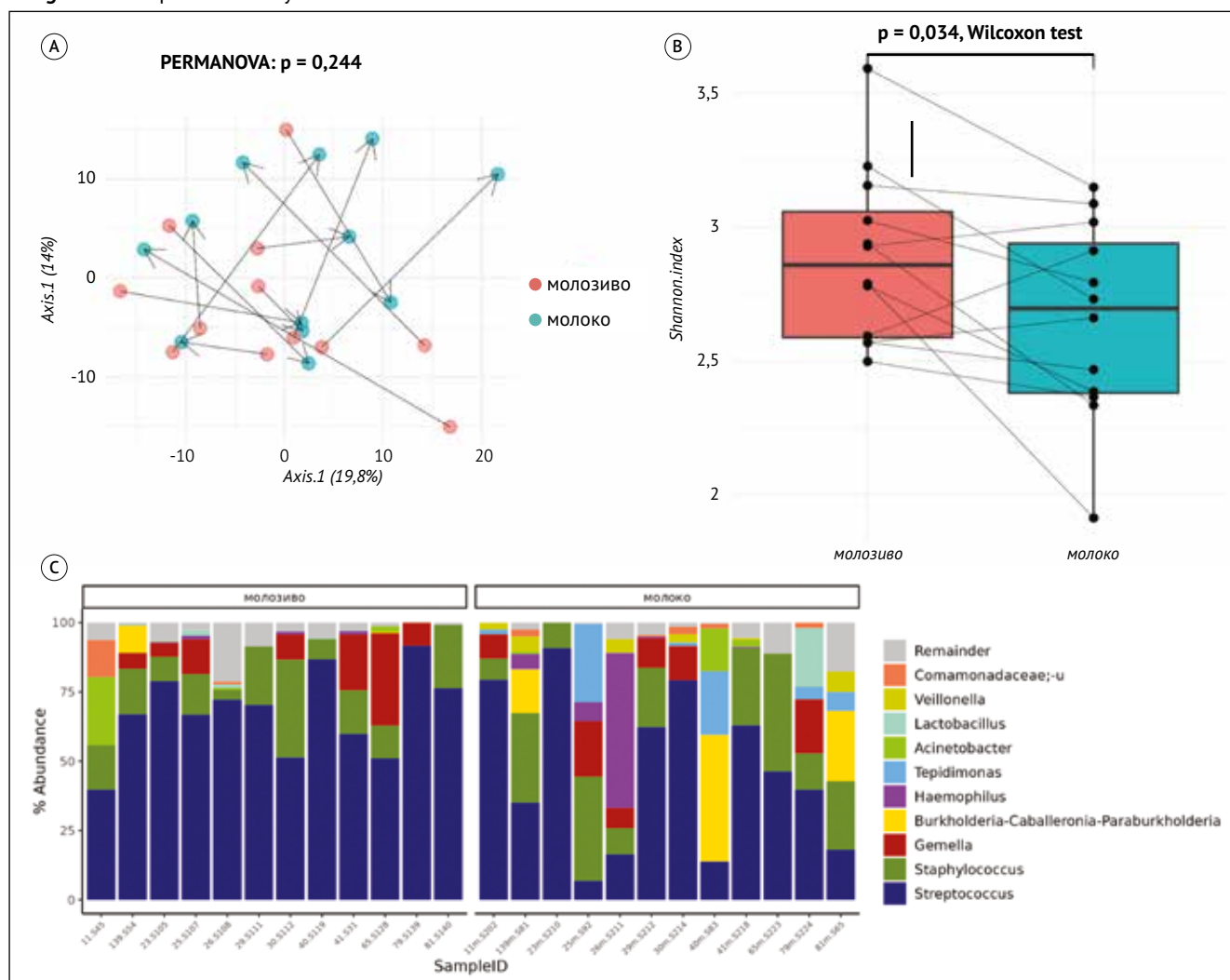
А – визуализация бета-разнообразия Эйтчисона между образцами с помощью метода главных координат: каждая точка относится к определенному образцу, цветом обозначен пол ребенка. Статистический анализ сделан с помощью PERMANOVA, $p > 0,05$ означает, что пропорции микробов не зависят от пола ребенка; В – иллюстрация альфа-разнообразия микробиоты в зависимости от пола ребенка и статистическая значимость этой зависимости; С – состав образцов на уровне рода, образцы разделены по полу ребенка.

грудного молока [12, 13, 20]. Вторым по распространенности типом бактерий в молоке обследованных нами женщин оказался Actinobacteria, за которым следуют Proteobacteria и Bacteroidetes, а третье место среди самых представленных родов бактерий занимает *Gemella*. Распределение относительной численности наиболее распространенных таксонов (для каждого таксономического ранга) в исследованиях других стран выглядит несколько иначе. Так, о доминировании типа Proteobacteria сообщили E. Jiménez et al. [21] и A. Boix-Amorós et al. (Испания) [22], T.L. Ward et al. (Канада) [23], S.H. Patel et al. (Индия) [24], тип Actinobacteria

превалировал в молоке финок (H. Hermansson et al. [25]), род *Pseudomonas* оказался на первом месте в молоке швейцарок [26], а *Weissella* – в молозиве испанок (R. Cabrera-Rubio et al. [27]).

Учитывая, что наше внимание было сосредоточено на грудном молоке первых суток после родов и лабораторный анализ был выполнен с применением метода секвенирования участков V3–V4 гена *16S rRNA*, Illumina (MiSeq), мы сузили круг сравнения с результатами зарубежных коллег, применив соответствующие фильтры. Аналогично полученным нами результатам, распределение типов и (или) родов бактерий

Рисунок 4. Сравнение микробиоты молока и молозива
 Figure 4. Comparative analysis of microbiota of milk and colostrum



А – визуализация бета-разнообразия Эйтчисона между образцами с помощью метода главных координат: каждая точка относится к определенному образцу, цветом обозначен тип образца (молоко или молозива), а расстояние между точками приблизительно отображает бета-разнообразие (сходство пропорций по расстоянию Эйтчисона) между образцами. Стрелки соединяют образцы молока и молозива одних и тех же участниц. С помощью пермутационного многомерного анализа вариации (PERMANOVA) проверена гипотеза о том, что образцы молока и молозива отличаются друг от друга; В – альфа-разнообразие микробиоты молока и молозива; С – состав образцов молока и молозива: столбцы отображают один из образцов, цветом обозначена доля 10 самых представленных в нем микробов.

выглядело в исследованиях J.E. Williams et al. (США) [28], M.R. Simpson et al. (Норвегия) [29], H. Tuominen et al. (Финляндия) [30]. Стоит, однако, отметить, что в норвежском исследовании женщины получали пробиотические добавки во время беременности (не оказавшие, по мнению авторов, влияния на общую картину микробиоты молока) [29], а молоко финок хоть и собирали в первый день после родов, но все они имели инфекционный статус вируса папилломы человека [30].

Преобладание рода *Streptococcus*, высокое содержание *Gemella* в молозиве, по нашим данным, также согласуется с рядом работ, в которых продемонстрировано поразительное сходство микробиоты двух локусов родственных организмов диалы «мать – младенец» – грудного молока и ротовой полости ребенка [30–32]. Действительно, оба этих рода составляют основу микробиоты слизистой ротовой полости как детей, так и взрослых [33–35]. Таким образом, наши результаты в очередной раз доказывают жизнеспособность

теории ретроградного заноса бактерий изо рта ребенка в молочную железу при грудном вскармливании [36, 37].

Интересным также является наблюдение J.E. Williams et al. о корреляции между высокоэнергетической белковой диетой и присутствием рода *Gemella* в грудном молоке, заключивших, что диета матери может играть ключевую роль в определении бактериального сообщества в молоке [28]. Здесь в качестве комментария добавим, что грудное молоко было собрано в холодный для нашего региона осенне-зимне-весенний период, когда доля более калорийных/питательных продуктов в рационе людей, как правило, возрастает, по сравнению с жарким летним сезоном. Несмотря на то что последний обзор литературы, посвященный влиянию фактора питания на состав микробиоты молока, не пришел к однозначным выводам, отрицать влияние диеты матери нельзя [38].

Мы не сравнивали рационы питания женщин, участвующих в исследовании целенаправленно. Однако, с одной стороны, образцы грудного молока были

собраны на 3–5-е сутки на госпитальном этапе, когда рацион женщин был одинаковым и состоял из больничного меню для пациентов послеродового отделения, что, скорее, следует отнести к преимуществу, поскольку делает исследуемую группу более однородной. С другой – 30 из 56 женщин данной группы были мусульманками и не употребляли в пищу свинину. Здесь уместно перейти к обсуждению влияния другого фактора – этнической принадлежности. Именно эти 30 женщин и составили группу сравнения.

Мы не разделяли женщин по географическому признаку, учитывая, что включение в исследование и сбор грудного молока проводились на территории Российской Федерации, а также не имея достоверной информации о давности прибытия женщины в Россию. По собственному опыту работы с семьями мигрантов можем предположить, что, приехав из Киргизии, Узбекистана, Таджикистана (как правило, на заработки), подавляющее большинство, независимо от длительности проживания, сохраняет свои национальные традиции, культуру проживания, пищевые привычки. Часто на одной жилплощади скученно проживает сразу несколько многодетных семей. Дети дошкольного возраста не посещают детских садов и воспитываются матерями дома. Именно поэтому привычный географический фактор в нашем исследовании имеет более собирательное значение – культурный, национальный, этнический.

Влияние социальной среды, культуры, гигиенических привычек, плотности населения (сельской местности или города) широко обсуждается. По сообщению M. Taghizadeh et al. из Ирана, проживание в сельской местности положительно отражается на содержании в грудном молоке женщин *Lactobacillus* [39]. В грудном молоке сельских женщин из Индии оказались не характерные для городских жительниц *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Actinobacteria* [40]. В исследовании H. Kumar et al., в котором географический фактор изучался целенаправленно, молоко женщин из разных стран/континентов значимо отличалось: испанки имели самый высокий уровень *Bacteroidetes*, финки – *Firmicutes*, молоко китайок оказалось богато бактериями *Actinobacteria*, а молоко женщин из Южной Африки – *Proteobacteria* [41].

Вопреки ожиданиям, наша альтернативная гипотеза, заключающаяся в наличии существенной разницы в составе бактериома двух сравниваемых групп, не подтвердилась. Влияние этнической принадлежности женщин, проживающих на территории одной страны, также отвергли S. Moossavi et al. (Канада) и P.S. Pannaraj et al. (США) по результатам исследования микробиоты 343 и 107 диад «мать – ребенок» соответственно [42, 43]. Авторы канадского исследования также оказались солидарны с нами по поводу более высокого альфа-разнообразия микробиоты в грудном молоке для девочек, объяснив это отражением половых отличий кишечной микробиоты под влиянием половых гормонов [42], тем самым подчеркнув в очередной раз состоятельность ретроградного варианта колонизации грудного молока

бактериями из начального отдела желудочно-кишечного тракта (ротовой полости) ребенка. И мы в свою очередь поддерживаем такую интерпретацию этой находки. На сегодняшний день достаточно аргументов, чтобы признать различия в составе и разнообразии кишечной микробиоты между мужчинами и женщинами под влиянием половых гормонов, в том числе тех, которые обуславливают особенности развития метаболических расстройств [44–47]. Есть также данные количественных измерений. У иранских женщин молоко для мальчиков оказалось богато *Lactobacillus* [39], а J.E. Williams et al. подсчитали, что уровень *Streptococcus* в молоке матерей мальчиков выше, а *Staphylococcus* – ниже, чем в молоке матерей девочек ($51,7 \pm 4,2\%$ по сравнению с $36,0 \pm 5,6\%$, $19,2 \pm 3,7\%$ по сравнению с $34,7 \pm 6,1\%$ соответственно; $p < 0,05$) [28].

Возраст женщины и количество детей в семье по данным J.E. Williams et al. не были связаны с относительной численностью наиболее распространенных таксонов, как и по результатам нашего анализа. Однако мнения в отношении этих факторов также расходятся. Молоко иранских женщин после 3 мес. лактации содержало значительно меньше лактобактерий [39]. A. Ojo-Okunola et al. сообщили, что у матерей старшего возраста индекс разнообразия выше, чем у молодых [48], что кажется вполне логичным. Профессор J.M. Rodríguez из Испании, на счету которого не менее десятка работ, посвященных изучению микробиоты грудного молока, не без оснований утверждает, что молочная железа хранит память о предыдущих детях: молоко многодетных более разнообразно, содержит больше *Lactobacillus* и *Neisseria* из слюны младенцев [49], видимо, по принципу явления микрохимеризма. В подтверждение S. Moossavi et al. сообщили о более низком бактериальном разнообразии микробиоты молока первородящих женщин [50]. На примере кишечной микробиоты показано, что старшие братья и сестры положительно влияют на становление микробиоты кишечника: чем выше у ребенка очередность рождения, тем больше среди представителей его кишечной микробиоты *Lactobacilli* ($p < 0,001$) и *Bacteroides* ($p = 0,02$) и меньше *Clostridia* ($p < 0,001$), что клинически выражается в снижении риска аллергических заболеваний, как показали результаты масштабного исследования микробиоты J. Penders et al. более 500 детей [51]. Мы не задавались вопросом, кормила ли женщина предыдущего ребенка грудью, и не можем судить о памяти молочной железы, но рекомендуем учесть это условие для будущих исследований.

Следуя вышеизложенной логике, увеличение частоты прямого контакта с ребенком при грудном вскармливании с течением времени должно положительно коррелировать с альфа-разнообразием молочной микробиоты. Однако мы получили обратный результат, подтвердив выводы более ранних работ команд R. Cabrerá-Rubio et al. и G. Solís et al. [27, 52]. С другой стороны, высокое разнообразие микробиоты молозива кажется еще более логичным и в полной мере демонстрирует значение первого микробного инокулята для кишечника

новорожденного, для которого степень разнообразия является одним из показателей здоровья [53].

Наконец, мы рассмотрели еще один фактор – длительность пребывания ребенка в стационаре. Опираясь на исследования, свидетельствующие об искажении кишечной микробиоты ребенка, рожденного путем кесарева сечения, условно-патогенной флорой, характерной для больничной среды (*Enterococcus*, *Enterobacter* и *Klebsiella*) [54], мы предположили, что микробиота грудного молока вносит свой вклад. Здоровые женщины, прибывшие в больницу за несколько дней до родов (например, по причине тренировочных схваток, как в нашем случае), могут быть контаминированы условно-патогенными больничными высокорезистентными штаммами бактерий в большей степени, чем те, которые поступили сразу в родильный блок [55, 56]. Однако ни альфа-разнообразие, ни пропорции сходства бактерий значимо не отличались у женщин, которые провели на госпитальном этапе разное количество койко-дней. Таким образом, грудное молоко как бы нейтрализует негативное воздействие микробиологии окружающей среды, что особенно важно для новорожденных, в случае, когда выписка задерживается по разным причинам. Насколько нам известно, никто ранее не выделял этот фактор. Для будущих исследований с большой выборкой рекомендуем обратить внимание на это обстоятельство, что позволит разработать четкие показания к необходимости досрочной госпитализации женщины в родильный дом для ожидания родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы продемонстрировали данные о бактериальном составе грудного молока здоровых женщин, которые в полной мере могут представлять здоровую

микробиоту грудного молока женщин Российской Федерации на мировой арене. Обсудили, как некоторые объективные условия (этническая принадлежность матери, ее возраст, количество родов, пол ребенка и стадия лактации) влияют на биоразнообразие микробиоты женского молока. Интересная находка о различиях молока для мальчиков и девочек требует дальнейшего изучения, их более тщательный анализ может пролить свет на особенности полового диморфизма при развитии кардио-метаболических расстройств и преждевременного полового созревания, а также профилактику этих состояний через микробиоту кишечника [57, 58].

Также хочется отметить, что несмотря на отсутствие значимых отличий молока по этническому признаку, этот фактор требует внимания. Так, показано, что люди разной этнической принадлежности, проживающие на одной территории, имеют схожие характеристики кишечной микробиоты [59]. Наши выводы опирались на качественное и количественное сравнение наиболее распространенных таксонов в грудном молоке женщин. Возможно, имеет смысл, напротив, сосредоточиться на более редких последовательно-стях. Такой подход позволит определить географически/этнически наиболее «выгодную» микробиоту грудного молока и изучить ее состав более детально. Наглядный тому пример – знаменитая *Lactobacillus reuteri*, которую в 1990 г. Иван Касас выделил из грудного молока женщины, проживающей в Андах, и которая теперь активно используется педиатрами для лечения и профилактики функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у младенцев [60].

Поступила / Received 01.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2023

Принята в печать / Accepted 21.12.2023



Список литературы / References

- Kim SY, Yi DY. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(8):301–309. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00059>.
- Garwolińska D, Namieśnik J, Kot-Wasik A, Hewelt-Belka W. Chemistry of Human Breast Milk—A Comprehensive Review of the Composition and Role of Milk Metabolites in Child Development. *J Agric Food Chem*. 2018;66(45):11881–11896. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04031>.
- Galante L, Milan AM, Reynolds CM, Cameron-Smith D, Vickers MH, Pundir S. Sex-Specific Human Milk Composition: The Role of Infant Sex in Determining Early Life Nutrition. *Nutrients*. 2018;10(9):1194. <https://doi.org/10.3390/nu10091194>.
- Hahn WH, Song JH, Song S, Kang NM. Do gender and birth height of infant affect calorie of human milk? An association study between human milk macronutrient and various birth factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1608–1612. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1219989>.
- Powe CE, Knott CD, Conklin-Brittain N. Infant sex predicts breast milk energy content. *Am J Hum Biol*. 2010;22(1):50–54. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20941>.
- Bzikowska-Jura A, Sobieraj P, Szostak-Węgierek D, Wesolowska A. Impact of Infant and Maternal Factors on Energy and Macronutrient Composition of Human Milk. *Nutrients*. 2020;12(9):2591. <https://doi.org/10.3390/nu12092591>.
- Pundir S, Wall CR, Mitchell CJ, Thorstensen EB, Lai CT, Geddes DT, Cameron-Smith D. Variation of Human Milk Glucocorticoids over 24 hour Period. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2017;22(1):85–92. <https://doi.org/10.1007/s10911-017-9375-x>.
- Jiang J, Wu K, Yu Z, Ren Y, Zhao Y, Jiang Y et al. Changes in fatty acid composition of human milk over lactation stages and relationship with dietary intake in Chinese women. *Food Funct*. 2016;7(7):3154–3162. <https://doi.org/10.1039/c6fo00304d>.
- Van Sadelhoff JHJ, van de Heijning BJM, Stahl B, Amodio S, Rings EHHM, Mearin ML et al. Longitudinal Variation of Amino Acid Levels in Human Milk and Their Associations with Infant Gender. *Nutrients*. 2018;10(9):1233. <https://doi.org/10.3390/nu10091233>.
- Martin R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754–758. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.028>.
- Rodríguez JM, Fernández L, Verhasselt V. The Gut – Breast Axis: Programming Health for Life. *Nutrients*. 2021;13(2):606. <https://doi.org/10.3390/nu13020606>.
- Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect*. 2020;81(1):17–47. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.023>.
- Selma-Royo M, Calvo Lerma J, Cortés-Macias E, Collado MC. Human milk microbiome: From actual knowledge to future perspective. *Semin Perinatol*. 2021;45(6):151450. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2021.151450>.
- Togo A, Dufour JC, Lagier JC, Dubourg G, Raoult D, Million M. Repertoire of human breast and milk microbiota: a systematic review. *Future Microbiol*. 2019;14(7):623–641. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0317>.
- Efimova D, Tyakht A, Popenko A, Vasilyev A, Altukhov I, Dovidchenko N et al. Knomics-Biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data. *BioData Min*. 2018;11:25. <https://doi.org/10.1186/s13040-018-0187-3>.
- Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol*. 2019;37(8):852–857. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>.
- Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJ, Holmes SP. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13(7):581–583. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>.

18. LeMay-Nedjelski L, Copeland J, Wang PW, Butcher J, Unger S, Stintzi A, O'Connor DL. Methods and Strategies to Examine the Human Breastmilk Microbiome. In: Beiko R, Hsiao W, Parkinson J (eds.). *Microbiome Analysis. Methods in Molecular Biology*. Vol. 1849. New York: Humana Press; 2018, pp. 63–86. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8728-3_5.
19. Corona-Cervantes K, Zavala-Torres NG, García-Gutiérrez R, Piña-Escobedo A, Hernández-Quiroz F, García-Mena J. Variation of the Human Milk Bacterial Diversity during the Time of the Day. *Proceedings*. 2020;66(1):33. <https://doi.org/10.3390/proceedings2020066033>.
20. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JL, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic Review of the Human Milk Microbiota. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):354–364. <https://doi.org/10.1177/0884533616670150>.
21. Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martínez-Blanch JF et al. Metagenomic Analysis of Milk of Healthy and Mastitis-Suffering Women. *J Hum Lact*. 2015;31(3):406–415. <https://doi.org/10.1177/0890334415585078>.
22. Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol*. 2016;7:492. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00492>.
23. Ward TL, Hosid S, Ioshikhes I, Altosaar I. Human milk metagenome: a functional capacity analysis. *BMC Microbiol*. 2013;13:116. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-116>.
24. Patel SH, Vaidya YH, Patel RJ, Pandit RJ, Joshi CG, Kunjadiya AP. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci Rep*. 2017;7(1):7804. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08451-7>.
25. Hermansson H, Kumar H, Collado MC, Salminen S, Isolauri E, Rautava S. Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Front Nutr*. 2019;6:4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>.
26. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br J Nutr*. 2013;110(7):1253–1262. <https://doi.org/10.1017/S0007114513000597>.
27. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–551. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
28. Williams JE, Carrothers JM, Lackey KA, Beatty NF, York MA, Brooker SL et al. Human Milk Microbial Community Structure Is Relatively Stable and Related to Variations in Macronutrient and Micronutrient Intakes in Healthy Lactating Women. *J Nutr*. 2017;147(9):1739–1748. <https://doi.org/10.3945/jn.117.248864>.
29. Simpson MR, Avershina E, Storrø O, Johnsen R, Rudi K, Øien T. Breastfeeding-associated microbiota in human milk following supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* La-5, and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb-12. *J Dairy Sci*. 2018;101(2):889–899. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13411>.
30. Tuominen H, Rautava S, Collado MC, Syrjänen S, Rautava J. HPV infection and bacterial microbiota in breast milk and infant oral mucosa. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0207016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207016>.
31. Drell T, Štšepetova J, Simm J, Rull K, Alekseeva A, Antson A et al. The Influence of Different Maternal Microbial Communities on the Development of Infant Gut and Oral Microbiota. *Sci Rep*. 2017;7(1):9940. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09278-y>.
32. Biagi E, Quercia S, Aceti A, Beghetti I, Rampelli S, Turroni S et al. The Bacterial Ecosystem of Mother's Milk and Infant's Mouth and Gut. *Front Microbiol*. 2017;8:1214. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01214>.
33. Hendricks-Muñoz KD, Xu J, Parikh HI, Xu P, Fettweis JM, Kim Y et al. Skin-to-Skin Care and the Development of the Preterm Infant Oral Microbiome. *Am J Perinatol*. 2015;32(13):1205–1216. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552941>.
34. Zaura E, Nicu EA, Krom BP, Keijser BJ. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:85. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00085>.
35. Li K, Bihan M, Methé BA. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of the human microbiome. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063139>.
36. Родригес ХМ. Микробиота женского молока. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016;(4):35–40. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/mikrobiota-zhenskogo-moloka/.
Rodríguez JM. The human milk microbiota. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016;(4):35–40. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/mikrobiota-zhenskogo-moloka/.
37. Ramsay DT, Kent JC, Owens RA, Hartmann PE. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics*. 2004;113(2):361–367. <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.361>.
38. Taylor R, Keane D, Borrego P, Arcaro K. Effect of Maternal Diet on Maternal Milk and Breastfed Infant Gut Microbiomes: A Scoping Review. *Nutrients*. 2023;15(6):1420. <https://doi.org/10.3390/nu15061420>.
39. Taghizadeh M, Mirlohi M, Poursina F, Madani G, Khoshhali M, Bahreini N, Safaei HG. The influence of impact delivery mode, lactation time, infant gender, maternal age and rural or urban life on total number of *Lactobacillus* in breast milk Isfahan – Iran. *Adv Biomed Res*. 2015;4(1):141. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.161546>.
40. Vaidya YH, Patel SH, Patel RJ, Pandit RJ, Joshi CG, Kunjadiya AP. Human milk microbiome in urban and rural populations of India. *Meta Gene*. 2017;13:13–22. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2017.04.001>.
41. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, Aakko J, Linderborg KM, Zhang Y et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations. *Front Microbiol*. 2016;7:1619. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01619>.
42. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>.
43. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>.
44. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*. 2013;339(6123):1084–1088. <https://doi.org/10.1126/science.1233521>.
45. Santos-Marcos JA, Mora-Ortiz M, Tena-Sempere M, Lopez-Miranda J, Camargo A. Interaction between gut microbiota and sex hormones and their relation to sexual dimorphism in metabolic diseases. *Biol Sex Differ*. 2023;14(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00490-2>.
46. Park CH, Lee EJ, Kim HL, Lee YT, Yoon KJ, Kim HN. Sex-specific associations between gut microbiota and skeletal muscle mass in a population-based study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(6):2908–2919. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13096>.
47. Maffei S, Forini F, Canale P, Nicolini G, Guiducci L. Gut Microbiota and Sex Hormones: Crosstalk Players in Cardiometabolic and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7154. <https://doi.org/10.3390/ijms23137154>.
48. Ojo-Okunola A, Claassen-Weitz S, Mwaikono KS, Gardner-Lubbe S, Stein DJ, Zar HJ et al. Influence of Socio-Economic and Psychosocial Profiles on the Human Breast Milk Bacteriome of South African Women. *Nutrients*. 2019;11(6):1390. <https://doi.org/10.3390/nu11061390>.
49. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr*. 2014;5(6):779–784. <https://doi.org/10.3945/an.114.007229>.
50. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ et al. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>.
51. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, Hamelmann E. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601–607. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.043>.
52. Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Guéimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307–310. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.02.004>.
53. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019;68(6):1108–1114. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317503>.
54. Shao Y, Forster SC, Tsaliqi E, Vervier K, Strang A, Simpson N et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019;574(7776):117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>.
55. Ben Maamar S, Hu J, Hartmann EM. Implications of indoor microbial ecology and evolution on antibiotic resistance. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2020;30(1):1–15. <https://doi.org/10.1038/s41370-019-0171-0>.
56. Lax S, Sangwan N, Smith D, Larsen P, Handley KM, Richardson M et al. Bacterial colonization and succession in a newly opened hospital. *Sci Transl Med*. 2017;9(391):eaah6500. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah6500>.
57. He S, Li H, Yu Z, Zhang F, Liang S, Liu H et al. The Gut Microbiome and Sex Hormone-Related Diseases. *Front Microbiol*. 2021;12:711137. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.711137>.
58. Calcaterra V, Rossi V, Massini G, Regalbuto C, Hruba C, Panelli S et al. Precocious puberty and microbiota: The role of the sex hormone-gut microbiome axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1000919. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000919>.
59. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med*. 2018;24(10):1526–1531. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0160-1>.
60. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Е. Кучина, И.Н. Захарова, В.Е. Одинцова, И.Н. Холодова

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Захарова, А.Е. Кучина

Написание текста – А.Е. Кучина, И.Н. Захарова, В.Е. Одинцова, И.Н. Холодова

Сбор и обработка материала – А.Е. Кучина

Обзор литературы – А.Е. Кучина, И.Н. Захарова, И.Н. Холодова

Анализ материала – А.Е. Кучина, И.Н. Захарова, В.Е. Одинцова, И.Н. Холодова, А.Д. Козлова, Ф.А. Кошкин

Статистическая обработка – А.Е. Кучина, В.Е. Одинцова, А.Д. Козлова

Редактирование – И.Н. Захарова, И.Н. Холодова, А.Е. Кучина, В.Е. Одинцова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Anastasiya E. Kuchina, Irina N. Zakharova, Vera E. Odintsova, Irina N. Kholodova

Study concept and design – Irina N. Zakharova, Anastasiya E. Kuchina

Text development – Anastasiya E. Kuchina, Irina N. Zakharova, Vera E. Odintsova, Irina N. Kholodova

Collection and processing of material – Anastasiya E. Kuchina

Literature review – Anastasiya E. Kuchina, Irina N. Zakharova, Irina N. Kholodova

Material analysis – Anastasiya E. Kuchina, Irina N. Zakharova, Vera E. Odintsova, Irina N. Kholodova, Aleksandra D. Kozlova, Filipp A. Koshkin

Statistical processing – Anastasiya E. Kuchina, Vera E. Odintsova, Aleksandra D. Kozlova

Editing – Irina N. Zakharova, Irina N. Kholodova, Anastasiya E. Kuchina, Vera E. Odintsova

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Кучина Анастасия Евгеньевна, врач-педиатр, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>; kuchina_doc@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; kafedra25@yandex.ru

Одинцова Вера Евгеньевна, руководитель отдела анализа данных, Atlas Biomed Group – ООО «Кномикс»; 123423, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 34, стр. 1, пом. 1/1; <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>; vera.odintsova@gmail.com

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; <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>; chin5@yandex.ru

Козлова Александра Дмитриевна, лаборант-исследователь, Курчатовский геномный центр НИЦ «Курчатовский институт»; 123098, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0005-3450-8253>; amianwho@gmail.com

Кошкин Филипп Александрович, к.б.н., руководитель отдела по планированию и проведению научно-исследовательских проектов, ТОО «Геномед»; 050022, Республика Казахстан, Алматы, ул. Кашгарская, д. 69; <https://orcid.org/0000-0001-9512-9277>; philipkoshkin@gmail.com

Information about the authors:

Anastasiya E. Kuchina, Pediatrician, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>; kuchina_doc@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head 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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; kafedra25@yandex.ru

Vera E. Odintsova, Head of Data Analysis Department, Atlas Biomed Group – Knomics LLC; 34, Bldg. 1, room 1/1, Narodnogo Opolchenia St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>; vera.odintsova@gmail.com

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; <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>; chin5@yandex.ru

Aleksandra D. Kozlova, Laboratory Research Assistant, Kurchatov Genome Center of the National Research Centre "Kurchatov Institute"; 1, Akademik Kurchatov Square, Moscow, 123098, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3450-8253>; amianwho@gmail.com

Filipp A. Koshkin, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department for Planning and Implementation of Research Projects, Genomed LLP; 69, Kashgarskaya St., Almaty, 050022, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0001-9512-9277>; philipkoshkin@gmail.com

Оптимальная длительность грудного вскармливания

М.В. Гмошинская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9932-4720>, mgmosh@yandex.ru

И.В. Алешина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0363-9462>, rodionovaiv@mail.ru

И.Н. Воробьева², <https://orcid.org/0000-0001-6474-0751>, vorobeyva@mail.ru

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

² Московский педагогический государственный университет; 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1/1

Резюме

Введение. Дискуссионным остается вопрос об оптимальных сроках прекращения лактации с позиции материнско-детских отношений.

Цель. Определить оптимальные сроки прекращения грудного вскармливания на основе данных о формировании личностных особенностей ребенка и его взаимоотношениях с матерью.

Материалы и методы. Представлены результаты проспективного исследования материнско-детских отношений в период прекращения грудного вскармливания. Оценивался возраст ребенка при прекращении грудного вскармливания, трудности, которые испытывали мать и ребенок при его прекращении (аффективная привязанность, особенности поведения ребенка). Наблюдение проводилось на занятиях в группе кратковременного пребывания в условиях дошкольной образовательной организации 1–2 раза в неделю продолжительностью не менее 1,5 ч. Под наблюдением находилось 108 пар «мать – ребенок». В зависимости от длительности грудного вскармливания пары были разделены на две группы. Первая группа – 64 ребенка, находящихся на грудном вскармливании не более 18 мес., вторая группа – 44 ребенка, находящихся на грудном вскармливании свыше 18 мес. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Excel с использованием критерия Стьюдента и метода Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Так как условия детской поликлиники не позволяют проводить наблюдения за ребенком и его матерью, исследование проходило в условиях группы кратковременного пребывания в дошкольной образовательной организации, являющейся достаточно типичной для современного городского материнского населения. Работа проводилась совместно с педагогами и психологами, разработавшими критерии оценки материнско-детских отношений и поведенческих особенностей ребенка. В группе детей, прикладывающихся к груди после 18 мес., аффективная привязанность к матери, использование груди для успокоения при отсутствии грудного молока, беспокойство при засыпании встречались в 2 раза чаще по сравнению с детьми, прикладывающимися к груди менее 18 мес. Полученные данные свидетельствуют о необходимости информирования кормящих матерей о психических особенностях развития ребенка в отдельные возрастные периоды, снижении лактации после года и частом ее прекращении к 18 мес.

Выводы. На основании полученных данных можно считать оптимальной продолжительность грудного вскармливания до полутора лет.

Ключевые слова: грудное вскармливание, продолжительность, аффективная привязанность ребенка к матери, лактация, материнско-детские отношения

Для цитирования: Гмошинская МВ, Алешина ИВ, Воробьева ИН. Оптимальная длительность грудного вскармливания. *Медицинский совет*. 2024;18(1):19–24. <https://doi.org/10.21518/ms2023-493>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimal duration of breastfeeding

Maria V. Gmoshinskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9932-4720>, mgmosh@yandex.ru

Irina V. Aleshina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0363-9462>, rodionovaiv@mail.ru

Irina N. Vorobyova², <https://orcid.org/0000-0001-6474-0751>, vorobeyva@mail.ru

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

² Moscow Pedagogical State University; 1/1, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The question of the optimal timing of cessation of lactation from the perspective of maternal-child relationships remains controversial.

Aim. To determine the optimal timing for stopping breastfeeding based on data on the formation of the child's personal characteristics and the relationship with the mother.

Materials and methods. The results of a prospective study of mother-child relationships during the period of cessation of breastfeeding are presented. The age of the child was assessed at the termination of breastfeeding, the difficulties experienced by the mother and the child at its termination (affective attachment, characteristics of the child's behavior). Observation was carried out in the classroom in the group of short-term stay in preschool conditions 1–2 times a week for at least 1.5 hours. 108 mother-child pairs were under observation. Depending on the duration of breastfeeding, couples were divided

into two groups. The first group – 64 children who are breastfed for no more than 18 months, the second group – 44 children who are breastfed for more than 18 months. Statistical processing of the obtained data was carried out using the Excel program using Student's t-test and Pearson's χ^2 method. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. Since the conditions of the children's polyclinic do not allow for monitoring the child and his mother, the study was carried out in a group of short-term stay in a preschool educational institution, which is quite typical for the modern urban maternal population. The work was carried out jointly with teachers and psychologists who developed criteria for assessing mother-child relations and the child's behavioral characteristics. In the group of children who were breastfed after 18 months, affective attachment to the mother, use of the breast to soothe them in the absence of breast milk, anxiety when falling asleep, were 2 times more common than in children who were breastfed for less than 18 months. The data obtained indicate the need to inform nursing mothers about the mental characteristics of a child's development in certain age periods, a decrease in lactation after a year, and its frequent termination by 18 months.

Conclusions. Based on the data obtained, it can be considered appropriate the optimal duration of breastfeeding up to one and a half years.

Keywords: breastfeeding, duration, affective attachment of the child to the mother, lactation, mother-child relationships

For citation: Gmoshinskaya MV, Aleshina IV, Vorobyova IN. Optimal duration of breastfeeding. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-493>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленными исследованиями доказана важность грудного вскармливания [1–3]. Грудное вскармливание имеет не только нутритивное значение [4, 5]. Важно подчеркнуть, что грудное вскармливание является не только средством передачи ребенку пищевых и биологически активных веществ, чем и ограничивается большинство авторов. Оно является комплексным психофизиологическим процессом, непосредственно связанным с формированием личности ребенка, что исследовано гораздо слабее. Взаимодействие матери и ребенка является также способом их межличностного общения [6]. Представлены к рассмотрению метаанализы, касающиеся привязанности матери и ребенка при грудном вскармливании [7].

Термин «продолжительное грудное вскармливание» подразумевает грудное вскармливание младенца на протяжении второго года его жизни, т. е. от 12 до 24 мес., и, возможно, дольше [8]. Продолжающееся грудное вскармливание охватывает три различных периода взаимодействия матери и ребенка: взаимозависимость на первом месяце жизни, взаимоприязанность до 18 мес. и стадия партнерских отношений после 18 мес. [9, 10]. Незрелость новорожденного человека имеет адаптивный характер, поскольку его поведение, формирование структур мозга происходит под внешним воздействием, что связано, прежде всего, с контактом ребенка с биологической матерью (кормление грудью). Благодаря незрелости новорожденного и необходимости его продолжительного контакта с матерью формируются специфические «человеческие» черты его поведения. Таким образом, со взрослением ребенка меняются отношения с кормящей матерью, и это не может не отразиться на самом процессе грудного вскармливания. Следует также учитывать, что со взрослением ребенка количество секретируемого молока уменьшается, изменяется его состав [11], а техника вскармливания (прикладывание к груди) остается прежней. Свободное вскармливание по требованию

ребенка после года, когда мать прикладывает ребенка к груди при его плаче, беспокойстве, не обязательно связано с голодом, что может привести к аффективной (чрезмерной) привязанности.

Таким образом, незнание психологических особенностей ребенка может привести к нарушению родительско-детских отношений, что может оказать влияние на поведенческие особенности ребенка в дальнейшем. В связи с вышеизложенным рассмотрение вопроса об оптимальной продолжительности грудного вскармливания является своевременным и актуальным в свете увеличивающейся распространенности продолжающегося грудного вскармливания [12–16].

Вопрос о продолжительном грудном вскармливании рассматривается с позиции влияния на состояние материнско-детских отношений, здоровья ребенка и его психоэмоциональное развитие [13–15]. Так, было установлено наличие обратной сильной корреляционной связи ($r = -0,88$) между детьми, имеющими хронические заболевания, и продолжительностью грудного вскармливания. Кроме того, чем дольше срок кормления ребенка грудным молоком, тем ниже у него частота случаев острых заболеваний на первом году жизни ($r = -0,85$) [13]. Более длительный период кормления грудью влияет на улучшение качества жизни детей от рождения до года [17].

ВОЗ и ЮНИСЕФ уделяют большое внимание продолжению грудного вскармливания у детей старше одного года жизни, рекомендуя поддерживать этот процесс до двух лет и более¹. В документах Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) указано, что оптимальную продолжительность грудного вскармливания каждая пара «мать – ребенок» определяет для себя самостоятельно [18].

К сожалению, до сих пор не определены оптимальные сроки прекращения лактации именно с позиции материнско-детских отношений. Еще Б. Спок в 60-х годах

¹ <https://whodc.mednet.ru/component/attachments/download/197.html>.

прошлого столетия указывал на то, что грудное вскармливание более года может вызвать у ребенка неестественную зависимость от матери [19].

Целью настоящего исследования является определение оптимальных сроков прекращения грудного вскармливания на основе данных о формировании личностных особенностей ребенка и взаимоотношения с матерью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование материнско-детских отношений в период прекращения грудного вскармливания в группе кратковременного пребывания в условиях дошкольного образовательного учреждения (ДОУ). Оценивался возраст ребенка, испытывали ли мать и ребенок трудности при его прекращении (аффективная привязанность, особенности поведения ребенка). Наблюдение за поведением матери и ребенка проводилось на занятиях в группе 1–2 раза в неделю продолжительностью не менее 1,5 ч. Наблюдения за детьми и матерями проводились на протяжении шести месяцев – одного года. Матери фиксировали, как часто ребенок требует грудь после года, отмечали возраст ребенка при прекращении лактации, а также не испытывали ли мать или ребенок трудности в процессе прекращения длительного грудного вскармливания, каким образом осуществлялось прекращение продолжающейся лактации и др. В зависимости от сроков прекращения лактации женщины были разделены на две группы. Первую группу составили 32 матери, прекратившие грудное вскармливание ребенка с 12 до 18 мес., во вторую группу входило 42 матери, прекратившие грудное вскармливание после 18 мес.

Основные показатели продолжающегося грудного вскармливания

Показатели продолжающегося грудного вскармливания оценены у 74 матерей и представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, продолжительность исключительно грудного вскармливания в сравниваемых группах существенно не различалась и составляла $5,4 \pm 0,2$ и $5,9 \pm 0,4$ мес. для первой и второй группы соответственно. Прикорм введен несколько позднее во второй группе по сравнению с первой: $6,5 \pm 0,3$ и $5,6 \pm 0,2$ мес. соответственно ($p > 0,05$). Число прикладываний к груди в год во второй группе в среднем было достоверно выше, чем в первой, и составляло $7,2 \pm 0,5$ и $5,5 \pm 0,6$ мес. соответственно ($P < 0,05$). Следует обратить внимание на то, что грудное вскармливание по требованию сохраняется в первой группе в среднем до $13,5 \pm 0,8$ мес., а во второй – до $23 \pm 1,5$ мес., что отражается и на частоте прикладывания к груди. Продолжительность вскармливания по требованию совпадает с общей продолжительностью грудного вскармливания в 85% из числа детей первой группы и 86% детей второй группы.

В табл. 2 представлены данные (по мнению матерей) о том, в каких ситуациях ребенок старше года требует

грудь. Достоверных различий между сравниваемыми группами не выявлено. Голод не всегда является основной причиной беспокойства ребенка. Только в 64% случаях у ребенка старше года требование груди связано с чувством голода. Чаще ребенок требует грудь в тех случаях, когда он устал – 69%, хочет спать – 82%, расстроился – 80%; 35% детей первой группы и 63% детей второй группы, по мнению матерей, используют грудь как соску для успокоения. При этом лактация завершена или незначительная.

Причины прекращения продолжающейся лактации

Анализ причин прекращения продолжающейся лактации, представленный в табл. 3, позволил установить, что такая причина прекращения лактации, как «устала кормить», чаще встречается у матерей второй группы (28%) по сравнению с первой (8%).

Остальные причины прекращения лактации встречаются примерно с одинаковой частотой. Самостоятельное завершение выработки и секреции молока имело место у 30% матерей. Основными причинами прекращения продолжающейся лактации являются: мать считает продолжительность лактации достаточной – 35%; заболевание ребенка – 5%; необходимость отъезда матери – 16%; выход на работу – 14%;

● **Таблица 1.** Некоторые показатели продолжающегося грудного вскармливания

● **Table 1.** Several indicators for continued breastfeeding

Основные критерии	Значение		
	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 42)	p (критерий Манна – Уитни)
Продолжительность лактации, мес.	$14,8 \pm 0,3$	$25,0 \pm 1,0$	Зависимый параметр
Продолжительность исключительно грудного вскармливания, мес.	$5,4 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,4$	$>0,05$
Прикорм с мес.	$5,6 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,3$	$>0,05$
Число прикладываний к груди в день к году	$5,5 \pm 0,6$	$7,2 \pm 0,5$	0,013
Грудное вскармливание по требованию, до какого мес.	$13,5 \pm 0,8$	$23,0 \pm 1,5$	$<0,001$

● **Таблица 2.** Ситуации, при которых ребенок старше года требует грудь (мнение матерей)

● **Table 2.** Situations in which a child over one year old requires breastfeeding (mothers' opinion)

Показатели	Значение % (допускалось несколько вариантов ответов)		
	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 42)	В целом по двум группам
Устал	56	74	69
Хочет спать	81	82	82
Ребенок расстроен	75	82	80
Хочет есть	63	69	64

● **Таблица 3.** Причины прекращения продолжающейся лактации

● **Table 3.** Reasons for cessation of continued lactation

Причины	Значение % (допускалось несколько вариантов ответов)		
	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 42)	В целом по двум группам
Самостоятельное завершение выработки и секреции молока	33	28	30
Мать считает срок лактации достаточным	33	36	35
Заболевание ребенка	8	4	5
Заболевание матери	0	0	0
Отъезд матери	8	20	16
Выход матери на работу	17	12	14
«Устала кормить»	8	28	22
Наступившая беременность	33	16	22

наступившая беременность – 22%. Среди способов прекращения продолжающейся лактации (табл. 4) наиболее часто используется постепенное уменьшение числа кормлений – 76%. Другими способами прекращения продолжающейся лактации являются: отъезд мамы – 21%; совместные занятия с детьми – 16%; давящая повязка на грудь – 5%.

Определение оптимальных сроков прекращения грудного вскармливания

При оценке продолжительности грудного вскармливания уделяли внимание особенностям общения с детьми и взрослыми собственной матерью, беспокойством при засыпании, использование груди матери для успокоения. Первую составили 64 ребенка, находящихся на грудном вскармливании не более 18 мес., вторую – 44 ребенка, находящихся на грудном вскармливании свыше 18 мес. Такое разделение на группы было связано с тем, что после полутора лет изменяются родительно-детские отношения. Взаимопривязанность с матерью, свойственная детям до полутора лет, переходит в стадию партнерских отношений. Основные результаты проведенного исследования представлены в табл. 5. Дети 1-й и 2-й группы не различались по целому ряду показателей: развитию речи, отношению к игрушкам и др. Не установлено также и достоверных различий в указанных группах в отношении матерей к своим детям по ряду показателей. Однако в результате проведенного исследования установлено, что у детей 2-й группы по сравнению с 1-й чаще отмечалась аффективная привязанность к матери (ребенок требовал постоянного присутствия матери) – 75% и 34% соответственно ($p < 0,001$) и, как следствие, эти дети реже играли самостоятельно (52,3% и 86% соответственно, $p < 0,001$). Дети первой группы чаще охотно

● **Таблица 4.** Способ прекращения продолжающейся лактации

● **Table 4.** Method of continued lactation cessation

Способ	Значение % (допускалось несколько вариантов ответов)		
	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 42)	В целом по двум группам
Прием гормональных препаратов	0	0	0
Отъезд мамы	15	23	21
Совместные занятия с ребенком	8	20	16
Давящая повязка на грудь	8	3,3	5
Постепенное снижение числа кормлений	84	73	76

● **Таблица 5.** Основные критерии оценки продолжительности грудного вскармливания

● **Table 5.** Major criteria for assessing the duration of breastfeeding

Основные критерии	Значение, %		p (достоверность различия)
	Группа 1 (n = 64)	Группа 2 (n = 44)	
Аффективная привязанность к матери	34,4	75,0	<0,001*
Самостоятельная игра	85,9	52,3	<0,001*
Охотно вступает в контакт с детьми	78,1	40,9	<0,001*
Охотно вступает в контакт со взрослыми	76,6	36,4	<0,001*
Самостоятельная еда	85,9	56,8	<0,001*
Неустойчивое настроение	20,3	52,3	<0,001**
Использование груди для успокоения	39,1	79,5	<0,001*
Плохо засыпает	32,8	63,6	0,0014*
Просится на горшок	78,1	61,4	>0,05*
Бережное отношение к игрушкам	98,4	95,5	>0,05*
Речь соответствует возрасту	73,4	68,2	>0,05*
Объектное отношение матери к ребенку	6,3	9,1	>0,05*
Отношение матери, не адекватное потребностям ребенка	18,8	31,8	>0,05*
Выраженный интерес к совместной деятельности	87,5	81,8	>0,05**
Симптомы перинатального поражения нервной системы	40,6	72,7	<0,001*

Примечание: *Точный U-критерий Фишера; **Критерий χ^2 .

вступали в контакт с детьми (78% и 41% соответственно, $p < 0,001$) и со взрослыми (77% и 36% соответственно, $p < 0,001$). Следует особо подчеркнуть, что у 41% детей, находящихся на грудном вскармливании до 18 мес., и у 72% детей, находящихся на грудном вскармливании свыше 18 мес., имели место симптомы перинатального поражения нервной системы, что, по-видимому, является причиной трудностей при отлучении ребенка от груди.

В 1-ой группе ели или пытались есть самостоятельно 55% детей, тогда как во 2-й – лишь 25%, $p < 0,001$. У детей 2-й группы чаще отмечалось неустойчивое настроение (52,3% и 20,3% соответственно, $p < 0,001$). Дети 2-й группы чаще использовали для успокоения грудь как соску (80% и 39% соответственно, $p < 0,001$) и плохо засыпали ночью (64% и 32% соответственно, $p = 0,0014$).

ВЫВОДЫ

Так как условия детской поликлиники не позволяют проводить развернутые наблюдения за ребенком и его матерью, исследование проходило в условиях

группы кратковременного пребывания в ДОУ, являющейся достаточно типичной для современного городского материнского населения. Работа проводилась совместно с педагогами и психологами, разработавшими критерии оценки материнско-детских отношений и поведенческих особенностей ребенка. В группе детей, прикладывающихся к груди после 18 мес., аффективная привязанность к матери, использование груди для успокоения при отсутствии грудного молока, беспокойство при засыпании встречалось в 2 раза чаще по сравнению с детьми, прикладывающимися к груди менее 18 мес. Полученные данные свидетельствуют о необходимости информирования кормящих матерей о психических особенностях развития ребенка в отдельные возрастные периоды, снижении лактации после года и частом ее прекращении к 18 мес. Таким образом, на основании полученных данных можно считать целесообразным оптимальную продолжительность грудного вскармливания до полутора лет.

Поступила / Received 13.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.12.2023

Принята в печать / Accepted 25.12.2023

Список литературы / References

- Полянина ЕЗ. Трудности грудного вскармливания: пути решения проблемы. *Медицинский совет*. 2021;(11):7–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-7-13>.
Polyanina EZ. Difficulties in breastfeeding: ways to solve the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-7-13>.
- Захарова ИН, Мачнева ЕБ, Облогина ИС. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? *Медицинский совет*. 2017;(19):24–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>.
Zakharova IN, Machneva EB, Oblogina IS. Breast milk is a living tissue! How to preserve breastfeeding? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>.
- Кешишян ЕС. Почему так важно для ребенка грудное вскармливание и как его сохранить? *Медицинский совет*. 2012;(12):112–117. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pochemu-tak-vazhno-dlya-rebenka-grudnoe-vskarmliwanie-i-kak-ego-sohranit/viewer>.
Keshishyan ES. Why is breastfeeding so important for a baby and how to maintain it? *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(12):112–117. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pochemu-tak-vazhno-dlya-rebenka-grudnoe-vskarmliwanie-i-kak-ego-sohranit/viewer>.
- Pérez-Escamilla R, Bucci G, Segura-Pérez S, Piwoz E. Perspective: should exclusive breastfeeding still be recommended for 6 months? *Adv Nutr*. 2019;10(6):931–943. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz039>.
- Захарова ИН, Сугян НГ, Косарева АА, Герман НВ, Оробинская ЯВ, Пупыкина ВВ. Материнство и вскармливание ребенка: исторические аспекты и современная практика. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;(4):278–285. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.201762>.
Zakharova IN, Sugian NG, Kosareva AA, German NV, Orobinskaya IV, Pupykina VV. Motherhood and infant feeding: Historical aspects and current practice: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(4):278–285. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.201762>.
- Винникотт ДВ. *Маленькие дети и их мать*. М.: Независимая фирма «Класс»; 1998. 80 с.
- Linde K, Lehnig F, Nagl M, Kersting A. The association between breastfeeding and attachment: A systematic review. *Midwifery*. 2020;81:102592. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2019.102592>.
- Баранов АА, Тутельян ВА, Чумакова ОВ, Фисенко АП, Никитюк ДБ, Намазова-Баранова ЛС и др. *Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. М.; 2019. 112 с. Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmlivaniya-detey-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
- Смирнова ЕО. *Психология ребенка*. СПб.: Питер; 2010. 299 с.
- Лисина МИ. Особенности общения у детей раннего возраста в процессе действий, совместных со взрослым. В: Запорожец АВ, Лисина МИ (ред.). *Развитие общения у дошкольников*. М.: Педагогика; 1974. С. 113–152.
- Dewey KG, Finley DA, Lönnerdal B. Breast milk volume and composition during late lactation (7–20 months). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984;3(5):713–720. <https://doi.org/10.1097/00005176-198411000-00014>.
- Лукоянова ОЛ, Камзолова СВ. Грудное вскармливание – мировая политика. *Медицинский оппонент*. 2019;4(8):12–18. Режим доступа: <https://proffopponent.ru/2020/10/02/o-l-lukojanova-grudnoe-vskarmliwanie-mirovaja-politika/>.
Lukoyanova OL, Kamzolova SV. Breastfeeding is a world politics. *Medical Opponent*. 2019;4(8):12–18. (In Russ.) Available at: <https://proffopponent.ru/2020/10/02/o-l-lukojanova-grudnoe-vskarmliwanie-mirovaja-politika/>.
- Юрьев ВК, Моисеева КЕ, Алексеева АВ, Харбедия ШД. Оценка влияния продолжительности грудного вскармливания на здоровье ребенка. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(4):578–582. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-578>.
Yurev VK, Moiseeva KE, Alekseeva AV, Harbediya ShD. Evaluation of the effect of breastfeeding duration on child health. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(4):578–582. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-578>.
- Villar J, Ochieng R, Staines-Urias E, Fernandes M, Ratcliff M, Purwar M et al. Late weaning and maternal closeness, associated with advanced motor and visual maturation, reinforce autonomy in healthy, 2-year-old children. *Sci Rep*. 2020;10(1):5251. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61917-z>.
- Weaver JM, Schofield TJ, Papp LM. Breastfeeding duration predicts greater maternal sensitivity over the next decade. *Dev Psychol*. 2018;54(2):220–227. <https://doi.org/10.1037/dev0000425>.
- Никитюк ДБ, Батулин АС, Конь ИЯ, Пырцева ЕА, Гмошинская МВ, Абрамова ТВ и др. *Организация наблюдения за беременными женщинами, роженицами и кормящими матерями с целью обеспечения полноценного грудного вскармливания детей*. М.; 2016. 26 с.
- Амирова ВР, Валиуллина АЯ, Гиздатуллина КХ, Залалова АА, Рыбалко ОВ. Влияние продолжительности грудного вскармливания на качество жизни детей младенческого возраста. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;14(1):18–22. Режим доступа: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/1_2019.pdf.
Amirova VR, Valiulina AY, Gizdatullina KH, Zalalova AA, Rybalko OV. Influence of breastfeeding duration on quality of life of infants. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019;14(1):18–22. (In Russ.) Available at: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/1_2019.pdf.
- Agostoni C, Braegger C, Decsi T. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):112–125. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f1e05>.
- Спок Б. *Ребенок и уход за ним*. М.: АСТ; 2002. 669 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.В. Гмошинская**
 Концепция и дизайн исследования – **М.В. Гмошинская, И.Н. Воробьева**
 Написание текста – **М.В. Гмошинская**
 Сбор и обработка материала – **М.В. Гмошинская, И.Н. Воробьева**
 Обзор литературы – **М.В. Гмошинская, И.В. Алешина**
 Перевод на английский язык – **И.В. Алешина**
 Анализ материала – **М.В. Гмошинская, И.Н. Воробьева**
 Статистическая обработка – **М.В. Гмошинская**
 Редактирование – **М.В. Гмошинская, И.В. Алешина**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **М.В. Гмошинская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Maria V. Gmoshinskaya**
 Study concept and design – **Maria V. Gmoshinskaya, Irina N. Vorobyova**
 Text development – **Maria V. Gmoshinskaya**
 Collection and processing of material – **Maria V. Gmoshinskaya, Irina N. Vorobyova**
 Literature review – **Maria V. Gmoshinskaya, Irina V. Aleshina**
 Translation into English – **Irina V. Aleshina**
 Material analysis – **Maria V. Gmoshinskaya, Irina N. Vorobyova**
 Statistical processing – **Maria V. Gmoshinskaya**
 Editing – **Maria V. Gmoshinskaya, Irina V. Aleshina**
 Approval of the final version of the article – **Maria V. Gmoshinskaya**

Информация об авторах:

Гмошинская Мария Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; mgmosh@yandex.ru
Алешина Ирина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; rodionovaiv@mail.ru
Воробьева Ирина Николаевна, старший преподаватель кафедры психологической антропологии Института детства, Московский педагогический государственный университет; 119991, Россия, Москва, улица Малая Пироговская, д. 1/1; vorobeyva@mail.ru

Information about the authors:

Maria V. Gmoshinskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for Age-Relative Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; mgmosh@yandex.ru
Irina V. Aleshina, Junior Researcher of the Laboratory for Age-Relative Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; rodionovaiv@mail.ru
Irina N. Vorobyova, Senior Lecturer at the Department of Psychological Anthropology of the Institute of Childhood, Moscow Pedagogical State University; 1/1, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; vorobeyva@mail.ru

Влияние местного применения этиотропных препаратов на микробиоту ротоглотки у детей с острой респираторной инфекцией

И.Н. Захарова^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, И.В. Бережная¹, И.С. Кузнецова¹, Т.А. Чередникова², А.В. Махаева^{1,2}, В.Е. Одинцова³, С.И. Кошечкин³, В.А. Романов³

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

² Детская городская поликлиника №140; 127006, Россия, Москва, Оружейный пер., д. 43

³ ООО «Нобиас Технолджис» (Nobias); 123423, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 34, стр. 1, помещ. 1/1

Резюме

Введение. Микробиота полости рта и ротоглотки, активно взаимодействуя с эпителием слизистой оболочки и с иммунной системой, создает антагонистические условия для роста и размножения патогенов. Микробиоценоз-сохраняющая терапия может обеспечить условия для поддержания колонизационной резистентности и снизить вероятность адгезии респираторных вирусов.

Цель. Оценить влияние местного применения различных противомикробных препаратов на микробиоту слизистой оболочки ротоглотки у детей с острой респираторной инфекцией.

Материалы и методы. 120 детей (5–10 лет) с острой респираторной инфекцией были разделены на три группы, в которых в составе комплексной терапии применяли: в 1-й группе – гексетидин-содержащий аэрозоль, во 2-й – детский спрей, содержащий грамицидин С и цетилпиридиния хлорид, в 3-й – 0,01% раствор бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония. В 1-й и 12-й дни наблюдения участникам проводился забор мазка из зева для изучения состояния микробиоты ротоглотки методом 16S rPHK секвенирования. Полученные результаты сравнивали с таковыми у здоровых ровесников.

Результаты и обсуждение. По данным секвенирования микробиота участников всех групп до лечения отличалась от микробиоты здоровых ровесников по показателям альфа- и бета-разнообразия, а также по результатам, полученным методом ближайших балансов. Местное применение антисептических препаратов оказывало влияние на микробиоту на уровне видов и родов микроорганизмов. После лечения во 2-й группе, в отличие от 1-й и 3-й, выявлены статистически значимые изменения балансов на уровне видов в сторону показателей здоровых ровесников.

Выводы. Комбинированный препарат, содержащий цетилпиридиния хлорид и бактериоциноподобный антимикробный пептид грамицидин С, продемонстрировал отсутствие негативного воздействия на комменсальную микробиоту и способствовал стабилизации регионарной микробиоты.

Ключевые слова: боль в горле, острый тонзиллофарингит, острая респираторная инфекция, топическая этиотропная терапия, антимикробные пептиды, бактериоциноподобные пептиды, грамицидин С, микробиота ротоглотки, 16S секвенирование, микробное разнообразие

Благодарности. Авторы декларируют, что секвенирование в рамках данного исследования было осуществлено при поддержке АО «Валента Фарм», без участия каких-либо сотрудников или уполномоченных данной организации в статистическом анализе полученных данных; проведение основной части исследования, статистический анализ и подготовка публикации осуществлены при отсутствии внешнего финансирования.

Для цитирования: Захарова ИН, Бережная ИВ, Кузнецова ИС, Чередникова ТА, Махаева АВ, Одинцова ВЕ, Кошечкин СИ, Романов ВА. Влияние местного применения этиотропных препаратов на микробиоту ротоглотки у детей с острой респираторной инфекцией. *Медицинский совет.* 2024;18(1):25–38. <https://doi.org/10.21518/ms2024-037>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of local use of etiotropic drugs on the oropharyngeal microbiota in children with acute respiratory infection

Irina N. Zakharova^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Irina V. Berezhnaya¹, Irina S. Kuznetsova¹, Tatyana A. Cherednikova², Anastasia V. Makhaeva^{1,2}, Vera E. Odintsova³, Stanislav I. Koshechkin³, Vladimir A. Romanov³

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

² Children's City Clinic No. 140 DZ of Moscow; 43, Oruzheyiny Lane, Moscow, 127006, Russia

³ Nobiatech LLC; 34-1-1/1, Narodnogo Opolcheniia St., Moscow, 123423, Russia

Abstract

Introduction. The microbiota of the oral cavity and oropharynx, actively interacts with the epithelium of the mucous membrane and the immune system, creates antagonistic conditions for the growth and reproduction of pathogens. Microbiocenosis-preserving therapy can provide conditions for maintaining colonization resistance and reduce the likelihood of adhesion of respiratory viruses.

Aim. To evaluate the effect of local use of various antimicrobial drugs on the microbiota of the oropharyngeal mucosa in children with acute respiratory infection.

Materials and methods. 120 children (5–10 years old) with acute respiratory infection were divided into three groups, in which they were used as part of complex therapy: in group 1st – hexetidine-containing aerosol, in group 2nd – a children's spray containing gramicidin S and cetylpyridinium chloride, in the 3rd – 0.01% solution of benzyldimethyl-myristoylammonium propylammonium. On the 1st and 12th days of observation, participants had a throat swab taken to study the state of the oropharyngeal microbiota using 16S rRNA sequencing. The results obtained were compared with those of healthy peers.

Results. According to sequencing data, the microbiota of participants in all groups before treatment differed from the microbiota of healthy peers in terms of alpha and beta diversity, as well as in the results obtained by the nearest balance method. Local use of antiseptic drugs influenced the microbiota at the level of species and genera of microorganisms. After treatment in the 2nd group, in contrast to the 1st and 3rd, statistically significant changes in the balances at the level of microorganism species were revealed towards the indicators of healthy peers.

Conclusions. A combined drug containing cetylpyridinium chloride and the bacteriocin-like antimicrobial peptide gramicidin S demonstrated no negative effect on commensal microbiota and contributed to the stabilization of the regional microbiota.

Keywords: sore throat, acute tonsillopharyngitis, acute respiratory infection, topical etiotropic therapy, antimicrobial peptides, bacteriocin-like peptides, gramicidin C, oropharyngeal microbiota, 16S sequencing, microbial diversity

Acknowledgment. The authors declare that sequencing within the framework of this study was carried out with the support of JSC “Valenta Pharm”, without the participation of any employees or authorized representatives of this organization in the statistical analysis of the data obtained; the main part of the study, statistical analysis and preparation of the publication was carried out in the absence of external funding.

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Kuznetsova IS, Cherednikova TA, Makhaeva AV, Odintsova VE, Koshachkin SI, Romanov VA. The effect of local use of etiotropic drugs on the oropharyngeal microbiota in children with acute respiratory infection. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(1):25–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-037>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота – совокупность всех живых микроорганизмов, включая бактерии, археи, грибы и простейшие, присутствующих в определенной анатомической области [1]. Данное микробное сообщество в процессе эволюции устанавливало двухсторонние экологические связи с макроорганизмом, в ходе которых отмечались биохимическое, иммунологическое, метаболическое и прочие виды взаимодействия [2]. И организм человека, и микробиота благодаря симбиозу получают новые возможности в сохранении гомеостаза и наращивании общей резистентности, которые дают существенные преимущества для выживания [3]. Учитывая существенное взаимное влияние и разветвленную сеть взаимодействий с отдельными органами, системами и организмом в целом, микробиоту человека можно рассматривать как отдельный орган [4].

Исследования последних лет уверенно демонстрируют наличие взаимосвязи между составом и состоянием микробиоты верхних дыхательных путей, с одной стороны, и риском развития острого респираторного заболевания (ОРЗ), характером течения и его исходом – с другой [5]. S. Edouard et al. показали, что состав комменсальной микробиоты носоглотки может в значительной степени влиять на восприимчивость пациентов к респираторной вирусной инфекции [6]. Наблюдения, проведенные группой американских исследователей T. Tsang et al., доказывают, что характеристики микробиоты носоглотки людей, контактных по гриппозной инфекции,

различаются у людей с разным результатом контакта в будущем (развилась ли инфекция или нет) [7]. Наконец, в ходе изучения микробиоты верхних дыхательных путей у детей 4–8 лет в динамике было показано, что на фоне ОРЗ вирусной этиологии в образцах назального смыва увеличиваются плотность и частота колонизации *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (типичные патогенные представители комменсальной микрофлоры – патобионты) [8]. *S. pneumoniae* может бессимптомно находиться на слизистой оболочке ротоглотки, но на фоне неблагоприятного влияния респираторных вирусов на микробиоту, нарушений функционирования эпителия и мукозального иммунитета нередко наблюдается перемещение микроорганизма в другие отделы организма с развитием воспаления в полости среднего уха, придаточных пазухах носа или нижних дыхательных путях. Вирусно-бактериальное взаимодействие может влиять на состав резидентной микробиоты и запускать трансформацию колонизирующих потенциальных патогенов в возбудителей инфекционных заболеваний [9].

Резидентная микрофлора задней стенки глотки клинически здоровых детей представлена в основном несколькими родами: *Prevotella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Vaillonella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.* и *Neisseria spp.*, которые выявляются практически у всех обследованных [10].

В большинстве случаев отдельные представители комменсальной микробиоты, включая и ее «нормальных» представителей, формируют сложноустроенные полимикробные биопленки. Из более чем 700 видов

микроорганизмов микробиоты ротоглотки около 60% невозможно обнаружить культуральным методом исследования [11]. Материальную основу биопленок, существующих в основном на границе раздела между твердыми и жидкими фазами, составляет т. н. экстрацеллюлярный матрикс (преимущественно полисахариды, а также протеины, нуклеиновые кислоты и липиды), имеющий трехмерную структуру. Благодаря матриксу биопленки сохраняют форму, осуществляя адгезию к различным поверхностям и тесное физическое взаимодействие различных микроорганизмов внутри самой биопленки. Имеющиеся в матриксе системы сложноустроенных и разветвленных каналов способствуют стабильному существованию микробных сообществ с высокоактивной молекулярной коммуникацией, включая Quorum Sensing (чувство кворума), а также значительно выраженным обменом генетической информации (плазмиды) и метаболическими взаимодействиями [12]. В ряде случаев метаболические пути динамически сопрягают нормобионтных и патобионтных представителей микробиоты в составе полимикробных биопленок [13].

Микробиота ротоглотки является одной из важнейших составляющих колонизационной резистентности, формируя динамический функциональный барьер, который помимо взаимодействия с эпителием и иммунокомпетентными клетками макроорганизма закрывает сайты адгезии для патогенных микроорганизмов. Нормобионтные представители комменсальной микробиоты успешно конкурируют с патобионтами, включая условно-патогенные микроорганизмы, за экологическую нишу и ресурсы проживания. Помимо этого, представители микробиоты через разнообразный рецепторный аппарат, включая toll-like рецепторы, модулируют функционирование мукозального иммунитета в составе комплекса клеточных и секреторных неспецифических и специфических реакций, барьерных функций эпителия, мукоцилиарный транспорт, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, Т-клеточные реакции, а также секреторные компоненты: иммуноглобулины, антимикробные белки, ферменты и их ингибиторы, цитокины и т. п. [14]. Представители комменсальной микробиоты ротоглотки сами являются продуцентами антимикробных пептидов и бактерицинов, являющихся их фактическим «оружием» в борьбе с патобионтными видами микроорганизмов [15]. Одними из наиболее известных антимикробных пептидов являются бактериоцины низин (продуцент – *Streptococcus lactis*) и субтилин (продуцент – *Bacillus subtilis*), а также бактериоциноподобный антимикробный пептид грамицидин С (продуцент – *Aneurinibacillus migulanus*, прежнее название – *Bacillus brevis*). Оба продуцента относятся к группе хорошо изученных продуцентов бактериоцинов и бактериоциноподобных веществ (род *Bacillus* тип/фила *Firmicutes*) [16–18].

Продемонстрировано значительное влияние комменсальной микробиоты ротоглотки (*S. salivarius*, *S. gordonii*, *S. cristatus*) на реализацию и степень выраженности защитно-воспалительных реакций за счет контроля над гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , 6 и 8, фактор некроза опухоли α) и ряда других механизмов [19–21].

Таким образом, микробиоценоз-сберегающая этиотропная терапия может способствовать достижению выраженного лечебного эффекта не только за счет элиминации возбудителей инфекции, но и благодаря поддержанию адекватного уровня колонизационной резистентности, нормализации функционирования мукозального иммунитета и купированию местного воспалительного процесса [10, 22].

Нами проведено исследование, целью которого являлась комплексная оценка влияния местного применения антисептических препаратов для лечения острого воспаления глотки в рамках ОРЗ вирусной этиологии на микробиоту слизистой ротоглотки, на элиминацию вирусных возбудителей и на клинические проявления заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое сравнительное исследование проводилось в трех параллельных группах с применением рандомизированного включения в каждую группу пациентов из пула потенциальных участников. Исследование было проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Хельсинкская декларация ВМА/2013; GCP-ICH, E6(R2)/2016, Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС 2016 г. и др.) в рамках оказания рутинной медицинской помощи в ГБУЗ «Детская городская поликлиника №140». Локальный этический комитет ФГБОУ ДПО РМАНПО принял положительное решение по результатам проведенной экспертизы (ЭКА/12-41.2021, протокол №11 от 21.09.2021 г. с учетом поправок от 29.05.2022 г.).

Для участия в исследовании отбирались пациенты обоего пола в возрасте 5–10 лет включительно, не позднее 3 сут. от момента возникновения заболевания обратившиеся за амбулаторной медицинской помощью по поводу ОРЗ, включая легкую форму COVID-19, и имеющие, кроме других, жалобы на боль в горле различной степени выраженности. Законные представители всех участников выразили свое информированное согласие на участие в исследовании письменно, а сами участники в возрасте 6 лет и старше – в устной форме. В рамках рутинной практики всем пациентам лечащим врачом в составе комплексной терапии назначалось топическое применение антисептических препаратов (один из трех: аэрозоль с 0,2% гексэтидином или детский спрей, содержащий 0,1 мг цетилпиридиния хлорида в комбинации с 0,03 мг грамицидина С, или бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний в 0,01% растворе для местного применения) курсом 7 сут.

В соответствии с протоколом исследования всем участникам, включенным в исследование, дважды – визит 1 (1-й день) и визит 3 (12-й $\pm$ 1 день) – проводился забор биоматериала (мазок со слизистой оболочки задней и боковых стенок глотки) для оценки микробиоты методом секвенирования полноразмерного гена 16S с использованием набора для взятия, стабилизации и транспортировки микробиоты мазков «Nobias Swab Collection kit» (Нобияс Технолоджис, Россия). Кроме этого, в рамках исследования осуществлялся учет клинических проявлений заболевания и контроль элиминации возбудителей

инфекции – подробная информация отражена в отдельной публикации [5]. Для более полной оценки результатов секвенирования в ходе биоинформационного анализа использовали образцы аналогичного биоматериала, взятого однократно у здоровых добровольцев в возрасте 4–12 лет ($n = 19$), чьи законные представители выразили письменное информированное согласие на использование результатов секвенирования указанных образцов в исследовании.

Выделение ДНК из образцов проводилось с использованием набора для выделения «stool DNA extraction kit» («Нобиас Технолоджис», Россия). Для амплификации полноразмерного гена 16S рПНК были использованы праймеры F27 и R1492 (AGAGTTTGTATYMTGGCTCAG и GGTTACCTGTCTAYGACTT соответственно) и амплификатор C1000 (Bio-Rad, США). Очистка полученных ПЦП-продуктов проводилась с использованием магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter Inc). Качество полученных ампликонов оценивали с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле. Дальнейшую подготовку библиотек ампликонов и секвенирование осуществляли с использованием реактивов фирмы NEB: репарации одноцепочечных разрывов и концов НК NEBNext FFPE Repair Mix (M6630), NEBNext End repair/dA-tailing Module (E7546) и лигирования адаптеров NEBNext Quick Ligation Module (E6056). Все промежуточные стадии приготовления библиотеки сопровождались необходимой очисткой образца при помощи магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter Inc). Концентрацию полученных библиотек 16S рПНК в растворе измеряли с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, США) с использованием набора для высокочувствительного анализа dsDNA Quant-iT™ (Thermo Fisher Scientific). Очищенные библиотеки смешивали в соответствии с оцененными концентрациями. Секвенирование осуществляли с использованием наборов от производителя Oxford Nanopore Technologies: Ligation Sequencing Kit (SQK-LSK109), Flow Cell Priming Kit (EXP-FLP002) и набора для PCR-free мультиплексирования NativeBarcoding Expansion 96 (EXP-NBD196). Секвенирование проводилось на приборе MinION с использованием чипа серии R9 (FLO-MIN106). Для «бейз-коллинга» использовалась программа Guppy (версия 5.1.13), в качестве модели использовался режим High-accuracy basecalling, минимальная отсечка по качеству qscore = 7. Для того чтобы оценить возможную контаминацию в ходе пробоподготовки и провести соответствующие поправки, вместе с образцами микробиоты глотки в каждую партию образцов добавлялся образец отрицательного контроля – капля дистиллированной воды.

В анализе были использованы не более 90 000 ридов на образец. Оценка качества ридов проводилась с помощью программы NanoFilt [23]. Из анализа были исключены риды короче 1 400 bp и с качеством менее 7. Картирование ридов на базу NCBI проводилось с помощью программы «EMU» [24]. Таблицы представленности на уровнях вида, рода, семейства и т. д. были получены путем суммирования представленности ОТЕ (операционных таксономических единиц), принадлежащих

соответствующей таксономической группе. Дальнейший анализ проводился на уровне видов и родов микробов. Из статистического анализа последовательно и отдельно на каждом таксономическом уровне исключались редкие микроорганизмы (частота выявления менее 50% образцов, доля присутствия в образце – 5% и менее).

Таксономический состав микробиоты и его изменения в процессе лечения оценивали с помощью ряда индексов биологического разнообразия. Состав отдельных образцов анализировали с помощью показателей альфа-разнообразия: индекс Chao1 – для оценки степени микробиологического разнообразия (оценивает разнообразие с учетом редких микроорганизмов, значение повышается в случае большего числа таксонов) и индекс Шеннона – для характеристики равномерности представленности различных таксонов в образце (значение увеличивается при повышении видового разнообразия) [25–27]. При сравнении различных образцов между собой использовали меру (индекс) «несходства» Брея – Кертиса (оценивает отношение общих и различающихся таксонов в сравниваемых образцах) и расстояние Эйтчисона (служит для оценки соотношения пропорций микроорганизмов в сравниваемых образцах) [28]. При количественной оценке альфа-разнообразия основными параметрами являются богатство и равномерность. Первое отражает количество различных видов, присутствующих в данном сообществе. Второе – сравнивает однородность представленности популяции каждого из видов.

Статистический анализ данных проводился в среде программирования R. Для проверки статистической значимости различий в пропорциях микроорганизмов между двумя группами образцов использовался анализ PERMANOVA (функции adonis2 пакета vegan) для расстояния Эйтчисона. При анализе изменений у пациентов учитывалась парность образцов. Если согласно PERMANOVA наблюдались различия между группами образцов, то для их интерпретации использовался метод ближайших балансов (пакет NearestBalance, функции nb_lm() и nb_mean_shift() [HYPERLINK «https://paperpile.com/c/czet4j/RWp3»](https://paperpile.com/c/czet4j/RWp3) [29]). Статистический анализ альфа-разнообразия и изменений балансов проводился с помощью критерия Манна – Уитни для сравнения непарных выборок (образцов больных и здоровых) и критерия Вилкоксона для анализа изменений у пациентов. Сравнение внутри и межгруппового бета-разнообразия (меры Брея – Кертиса) проводилось с помощью PERMANOVA, так же как анализ расстояния Эйтчисона. При проверке гипотез использовался порог значимости 0,05. Поправка на множественное сравнение делалась с помощью метода Бенджамини – Хохберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках реализации исследования было сформировано 3 группы по 40 участников в каждой. В группе 1 топическая терапия осуществлялась аэрозолем, содержащим гексэтидин 0,2%, в группе 2 – комбинацией цетилпиридиния хлорида и грамицидина С, в группе 3 – раствором бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония (0,01%).

● **Таблица 1.** Демографические характеристики и показатели выраженности проявлений заболевания в группах участников исследования

● **Table 1.** Demographic characteristics and disease severity scores in the study groups of subjects

Параметр/показатель		Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)
Средний возраст, М ± SD [±95% ДИ], лет		7,1 ± 2,24 [6,4–7,8]	7,9 ± 2,12 [7,2–8,6]	7,3 ± 1,81 [6,9–9,1]
Пол	Мальчики, % (абс.) [±95% ДИ], доли	45% (18) [29–62%]	45% (18) [29–62%]	42,5% (17) [27–59%]
	Девочки, % (абс.) [±95% ДИ], доли	55% (22) [38–70%]	55% (22) [38–70%]	57,5% (23) [41–73%]
Рост, вес		Все показатели в пределах нормы, % (абс.) [±95% ДИ], доли		
Среднее значение оценки выраженности симптома «боль в горле», М ± SD [±95% ДИ] (Me; IQR), балл		3,2 ± 0,74 [3,0–3,5] (3; 0)	3,5 ± 0,64 [3,3–3,7] (3; 1)	3,2 ± 0,52 [3,0–3,4] (3; 1)
Среднее значение суммарной оценки выраженности фарингоскопических признаков воспаления, М ± SD [±95% ДИ] (Me; IQR), балл		13,6 ± 2,92 [12,7–14,6] (15; 4)	14,3 ± 3,21 [13,2–15,3] (15; 5)	13,1 ± 2,51 [12,3–13,9] (13; 4)

Все препараты применялись в режиме и дозах в соответствии с инструкциями по медицинскому применению.

По основным характеристикам (демографические параметры и выраженность проявлений заболевания) группы участников исследования не имели значимых различий (табл. 1).

В общей сложности было проанализировано 255 образцов микробиоты с учетом 15 образцов от здоровых добровольцев и 120 парных проб от пациентов. После контроля качества образцов микробиоты полости рта в исследовании участвовало 254 пробы. Один образец пациента был исключен из анализа, т. к. содержал менее 2 500 ридов после фильтрации по качеству и картированию. Таким образом, после фильтрации по качеству и картированию анализу подлежали 239 образцов с покрытием > 2 500 от 119 участников и 15 образцов от здоровых добровольцев (рис. 1). Контроль чистоты подтвердил отсутствие загрязнения на этапе пробоподготовки.

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОБИОТЫ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

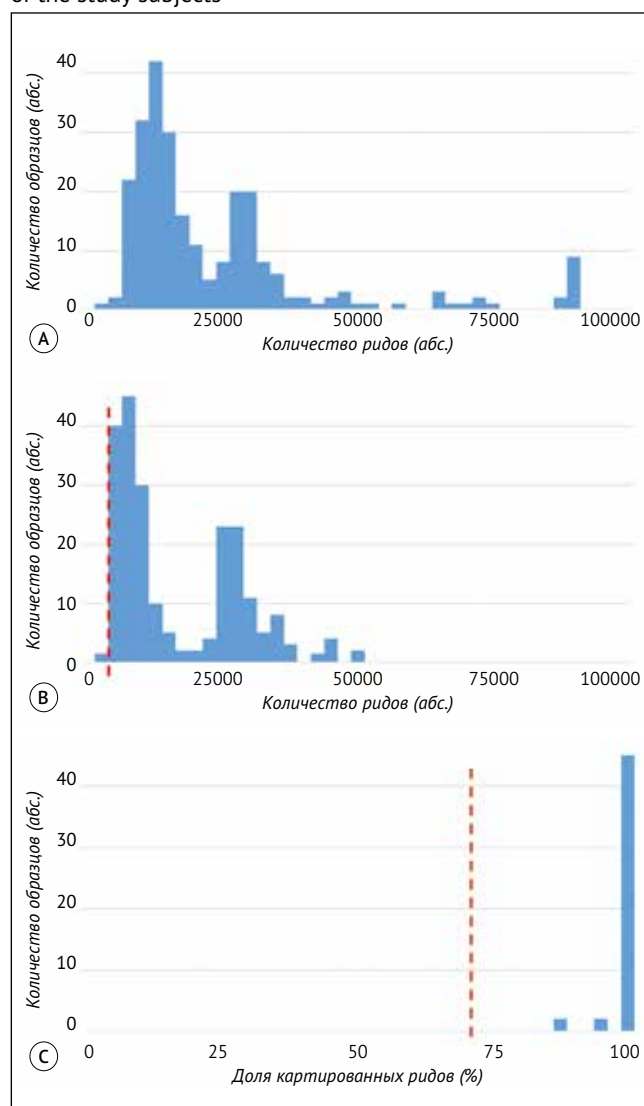
Итоговые пропорции представителей микробиоты ротоглотки в образцах на уровне родов и видов представлены в виде тепловых карт (рис. 2). Во всех группах доминировали роды *Haemophilus*, *Streptococcus*, в значительной степени были представлены также роды *Prevotella*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Gemella*, *Leptotrichia* и *Fusobacterium*. Среди отдельных видов во всех группах в больших пропорциях выявлялись *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, а в группах пациентов – *Streptococcus salivarius*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus parainfluenzae* и *Veillonella dispar*.

Микробиота здоровых ровесников статистически значимо отличалась от микробиоты детей с ОРЗ до лечения как по пропорциям бактерий (расстоянию Эйтчисона), так и по альфа- и бета-разнообразию Брея – Кертиса (табл. 2): индекс Шеннона у пациентов был повышен, индекс Chao1 не отличался, а различие между образцами внутри групп здоровых и больных было меньше, чем между образцами из различных групп пациентов (рис. 3).

Для того чтобы оценить, в чем именно заключается различие между микробиотой здоровых и детей

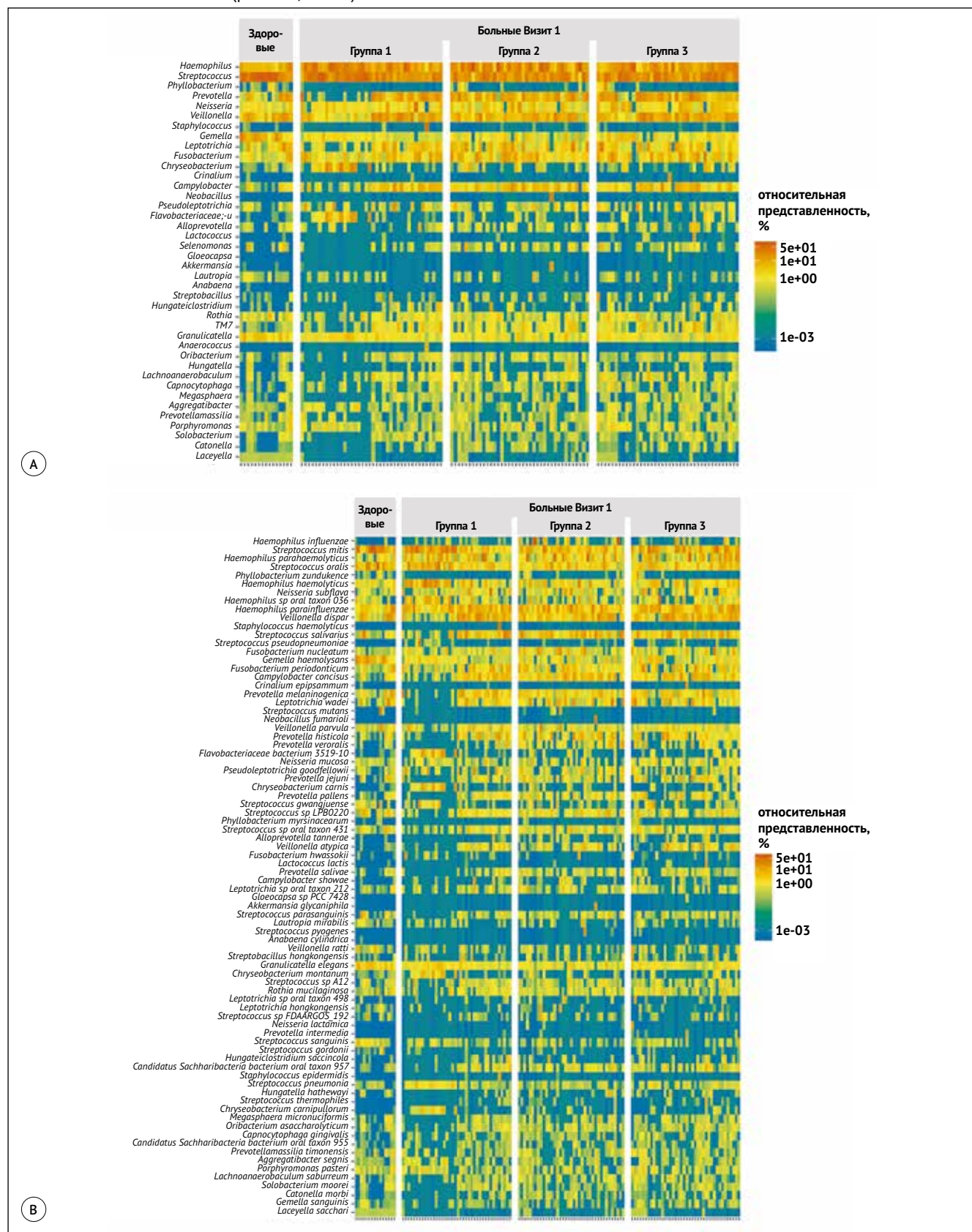
● **Рисунок 1.** Оценка качества образцов микробиоты участников исследования

● **Figure 1.** Evaluating the quality of microbiota samples of the study subjects



Гистограммы распределения образцов по количеству полученных ридов на образец: А – до фильтрации по аппаратным баллам качества и длине ридов; В – после фильтрации – красной пунктирной линией обозначен порог минимально необходимого количества ридов для проведения анализа микробиоты, соответствующий 3000 ридам на образец; С – гистограмма распределения образцов по доле ридов, для которых определена таксономия. Красной пунктирной линией обозначен порог минимально необходимого процента картирования, соответствующий 70%

● **Рисунок 2.** Тепловая карта таксономического состава образцов микробиоты здоровых и участников исследования до лечения (больные, визит 1)
 ● **Figure 2.** Heat map showing taxonomic composition of the microbiota samples of the healthy volunteers and study subjects before initiation of treatment (patients, Visit 1)



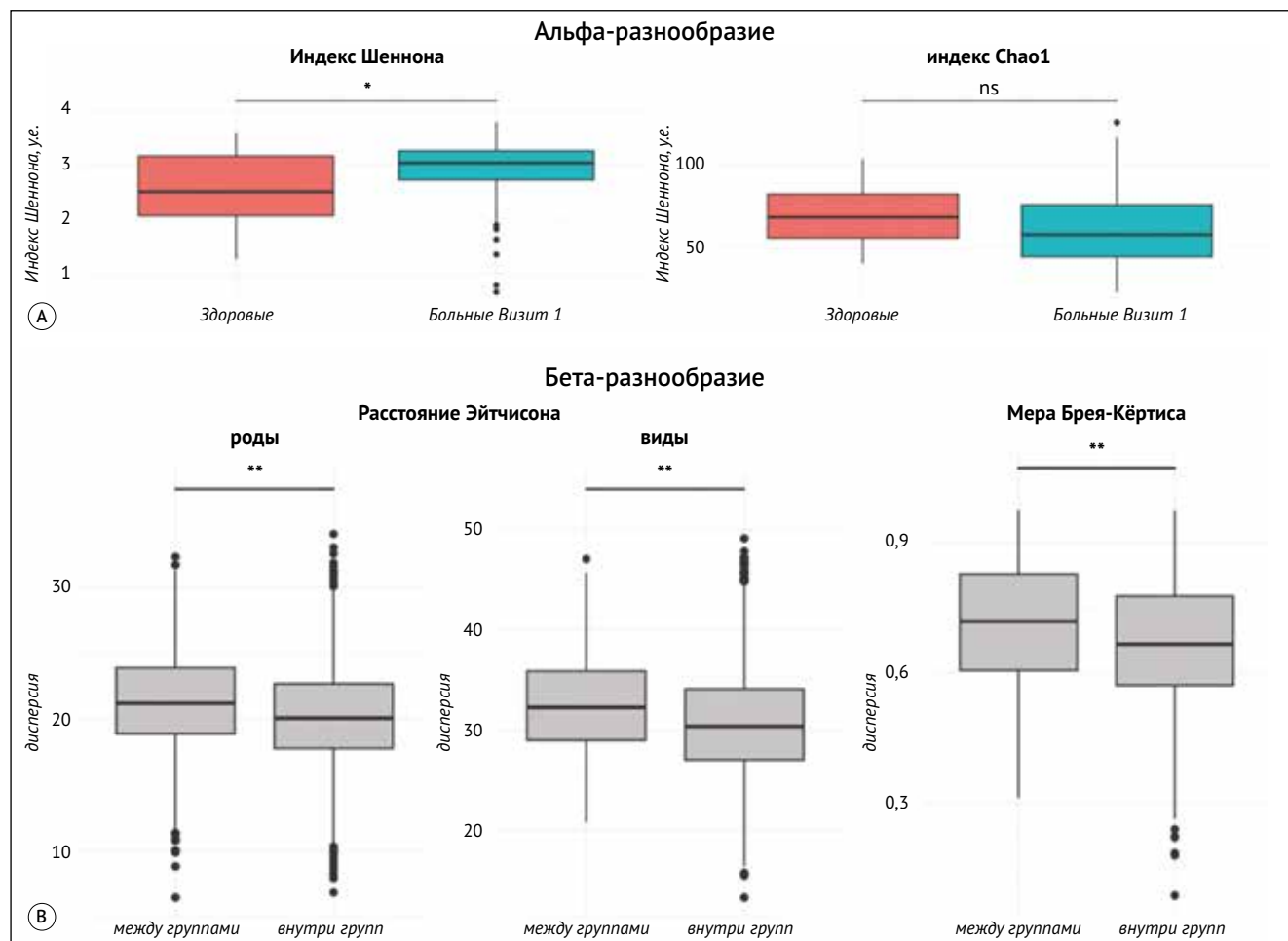
А – на уровне родов; В – на уровне видов. Цвет кодирует относительную представленность таксонов (столбцы) в образцах (строки). Таксоны упорядочены по максимальному значению представленности в образцах

- **Таблица 2.** Различия между микробиотой здоровых добровольцев и пациентов до начала лечения на уровне родов и видов
- **Table 2.** Genus and species differences between microbiota of the healthy volunteers and subjects before initiation of treatment

Показатель	Способ оценки показателя	p-значение	R ²
Бета-разнообразие	расстояние Эйтчисона на уровне рода*	0,001	0,03
	расстояние Эйтчисона на уровне вида*	0,001	0,03
	мера Брея – Кертиса*	0,001	0,04
Альфа-разнообразие	индекс Шеннона**	0,054	-
	индекс Chao1**	0,16	-

Примечание: * – сравнение проводили методом PERMANOVA; ** – сравнение проводили с помощью критерия методом Манна – Уитни.

- **Рисунок 3.** Сравнения альфа- и бета-разнообразия у здоровых добровольцев и пациентов до начала лечения
- **Figure 3.** Comparative analysis of alpha and beta diversity between the healthy volunteers and patients before initiation of treatment



А – альфа-разнообразие (сравнение с помощью критерия Манна – Уитни); В – бета-разнообразие и сравнение с помощью PERMANOVA-сходства образцов из одной и той же группы участников (здоровые или пациенты) и из разных групп пациентов. Сравнение проведено для сходства образцов по пропорциям микробов (расстоянию Эйтчисона на уровне видов и родов) и по мере Брея – Кертиса

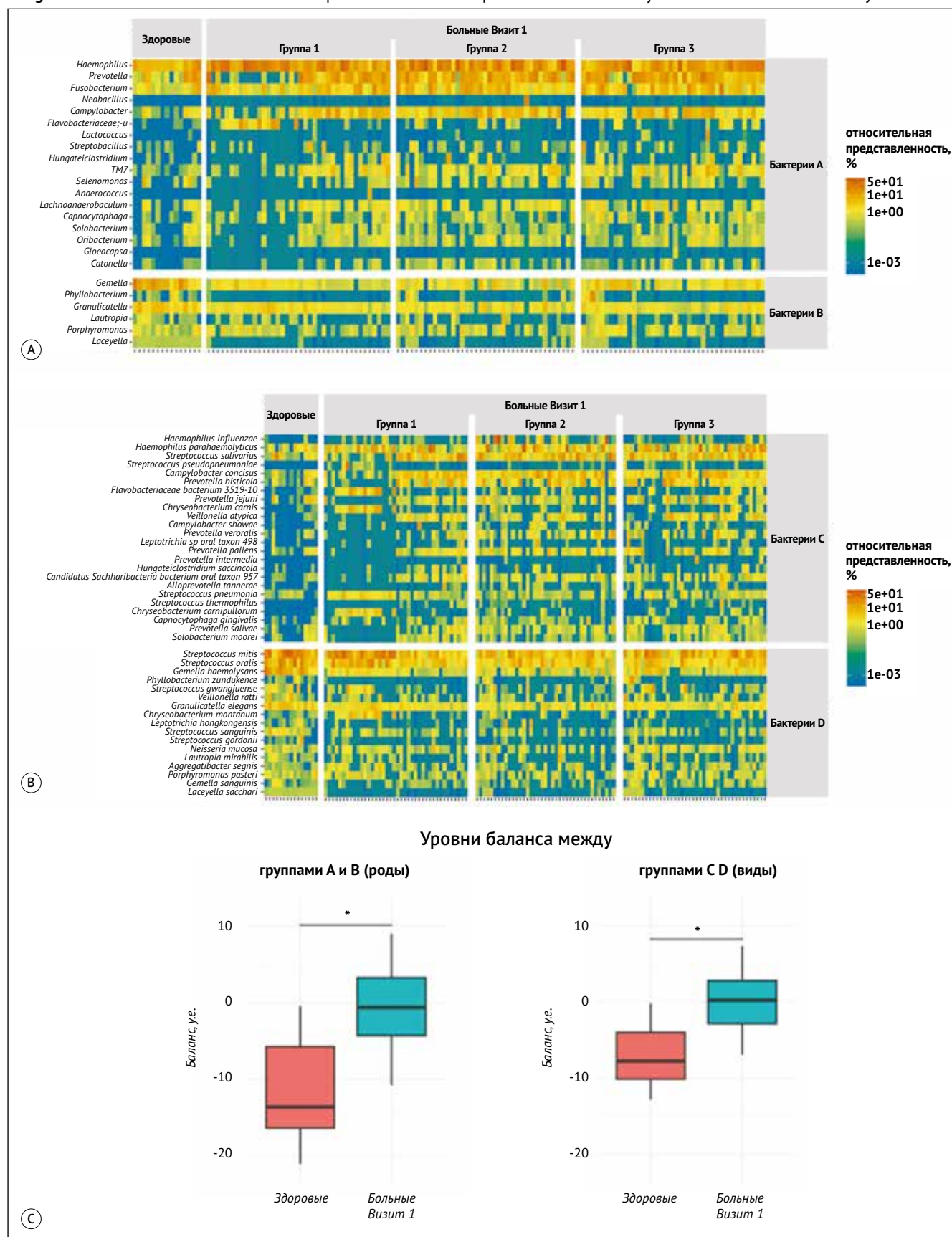
* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$, ns – незначимый результат ($p > 0,05$)

с ОРЗ, был использован метод NearestBalance. Он описывает различия между средним микробиомом пациентов и здоровых добровольцев путем сравнения показателей т. н. баланса между двумя группами микроорганизмов. Баланс представляет собой характеристику образца, пропорциональную среднему логарифму отношения между представленностями микроорганизмов каждой из сравниваемых групп, рассчитанному по всем таким парам представителей микробиоты. Группы микроорганизмов подбираются так, чтобы пропорции бактерий внутри каждой из этих групп микроорганизмов были

примерно одинаковыми во всех образцах, а доли микроорганизмов из сравниваемых групп образцов как можно сильнее различались у пациентов и здоровых [29]. Представленность микроорганизмов с учетом группировок на уровне родов и видов, а также результаты данного анализа в виде уровня баланса представлены на рис. 4.

После применения группирования микроорганизмов отмечается преобладание у здоровых рода *Gemella*, а у пациентов до лечения – родов *Haemophilus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Campylobacter*. В отношении видов микроорганизмов различия отмечались в группе здоровых

● **Рисунок 4.** Различия в таксономическом составе образцов, взятых у пациентов на первом визите и у здоровых добровольцев
● **Figure 4.** Differences in the taxonomic composition between samples collected from subjects at Visit 1 and from healthy volunteers



А – тепловая карта таксономического состава образцов микробиоты на уровне родов; В – тепловая карта таксономического состава образцов микробиоты на уровне видов;

С – уровни баланса бактерий в соответствии с результатами анализа различий

* $p \leq 0,0001$

в виде преобладания *Gemella haemolisans*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis*, а в группах пациентов до лечения – *Haemophilus parahaemolyticus*, *Streptococcus salivarius*, *Campylobacter concisus*. Метод ближайших балансов продемонстрировал статистически значимые различия между микробиотой здоровых и больных до начала лечения.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

При сравнении микробиоты в образцах, взятых у пациентов после проведенной терапии с исходными результатами, были отмечены изменения показателей бета-разнообразия во всех группах (табл. 3). Изменения коснулись пропорций родов и видов представителей регионарной микробиоты, а также меры Брея – Кертиса. В группе 1 (в отличие от групп 2 и 3) отмечалось изменение альфа-разнообразия (повышение индекса Шеннона).

В большей степени вовлеченные в изменения микробиоты роды и виды микроорганизмов различались в сравниваемых группах (рис. 5). В группе 1 отмечались наиболее резкие изменения к визиту 3 как на уровне родов (значительные нарастания пропорций родов *Prevotella*, *Campylobacter* и *Rotia*), так и на уровне видов – в виде очень выраженного нарастания доли *Neisseria subflava*, нескольких видов *Prevotella* и *Streptococcus*, включая *S. salivarius*. В группе 3 также отмечались заметные изменения на фоне лечения. Вместе с тем, по данным тепловой карты, наиболее мягкие реакции отмечались в составе микробиоты ротоглотки в группе 2 (рис. 5А, С).

Уровни балансов микроорганизмов на уровне видов, сгруппированных в Таха V1 и Таха V3, статистически значимо изменялись во всех группах. Вместе с тем в группе 2 уровень баланса наиболее близко соответствовал показателю из группы здоровых детей (рис. 5В, D).

При анализе изменений в показателях балансов между группами микроорганизмов, различающих больных и здоровых, было выявлено, что после проведенного курса топической этиотропной терапии в группе 2 наблюдались статистически значимые изменения в сторону более здорового состояния (приближение

к показателю здоровых детей) как на уровне родов, так и на уровне видов. В группе 3 показатели баланса на уровне видов и родов не имели статистически значимых изменений, а в группе 1 изменения балансов имели статистическую значимость только на уровне родов (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Общепризнанно, что микробиота играет значительную роль в поддержании гомеостаза организма человека не только за счет прямой защиты от инфицирования, но и с помощью регуляторных взаимодействий с двумя не менее важными компонентами – самой слизистой оболочкой и аппаратом местного (мукозального) иммунитета [10, 11, 14, 30].

В настоящем исследовании мы смогли изучить характеристики микробиоты ротоглотки у пациентов дошкольного и младшего школьного возраста, находящихся в самом начальном периоде ОРЗ (не позднее 72 ч от момента возникновения первых симптомов). Именно для детей данного возрастного периода наиболее характерна достаточно высокая частота возникновения ОРЗ на фоне продолжающегося созревания иммунной системы, активной социализации, частых продолжительных контактов с источниками инфекции в сочетании с высокими адаптационными нагрузками, связанными с учебным процессом. Нам удалось не только провести одномоментное сравнение микробиоты значительного числа больных ОРЗ со здоровыми добровольцами такого же возраста, но и изучить изменения, происходящие в процессе реализации инфекции на фоне этиотропной терапии.

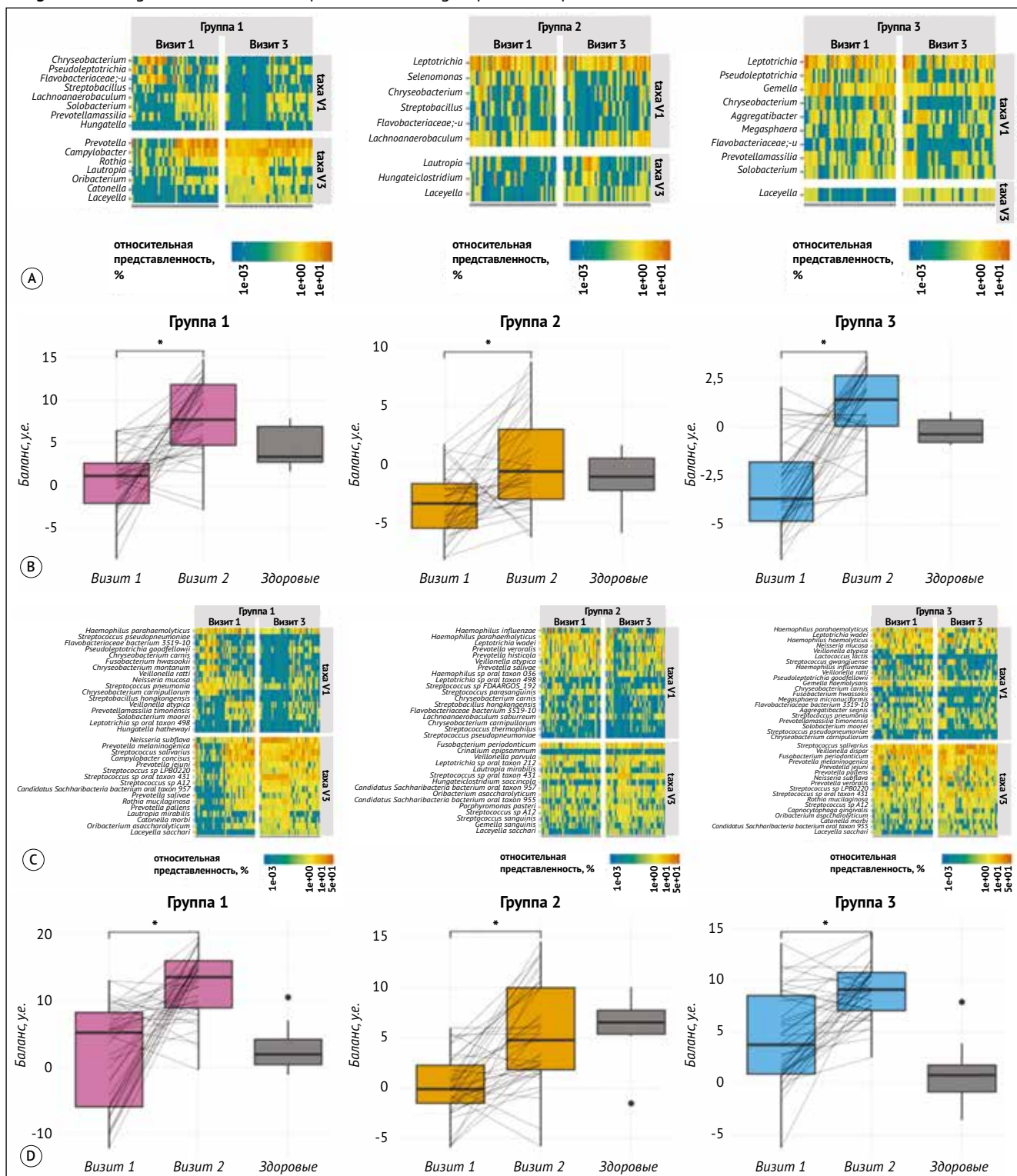
Полученные нами результаты во многом совпадают с наблюдениями других исследователей. На различия микробиоты здоровых и пациентов с острыми респираторными инфекциями, включая грипп, COVID-19, указывают многочисленные публикации [6, 7, 31–34]. Например, Q. Ни в ходе сравнения микробиоты ротоглотки у 27 детей младшего возраста, госпитализированных по поводу бронхоолита, и у 22 здоровых детей выявил выраженные различия структуры микробиоты с уменьшением показателей микробного разнообразия

- **Таблица 3.** Статистическая значимость изменений микробиоты пациентов после лечения по сравнению с исходным состоянием
- **Table 3.** Statistical significance of changes in microbiota of the patients after treatment from baseline

Показатель	Метод сравнения	Способ оценки показателя	FDR (false discovery rate)		
			Группа 1	Группа 2	Группа 3
Альфа-разнообразие	Критерий Вилкоксона	Индекс Шеннона	0,017	0,296	0,296
		Индекс Chao1	0,324	0,84	0,070
Бета-разнообразие	PERMANOVA с учетом парности образцов	Расстояние Эйтчисона на уровне рода	0,008	0,01	0,008
		Расстояние Эйтчисона на уровне вида	0,005	0,005	0,005
		Мера Брея – Кертиса	0,007	0,008	0,015
Соотношение бактерий, различающих больных и здоровых	Критерий Вилкоксона	Ln (роды А/роды В)	0,000	0,005	0,055
		Ln (виды С/виды D)	0,001	0,563	0,563

Примечание: FDR (false discovery rate) – статистическая значимость после поправки на множественное сравнение методом Бенджамини – Хохберга для каждого способа оценки показателя.

- **Рисунок 5.** Изменения состава микробиоты в каждой из групп от визита 1 к визиту 3
- **Figure 5.** Changes in microbiota composition in each group over the period from Visit 1 to 3

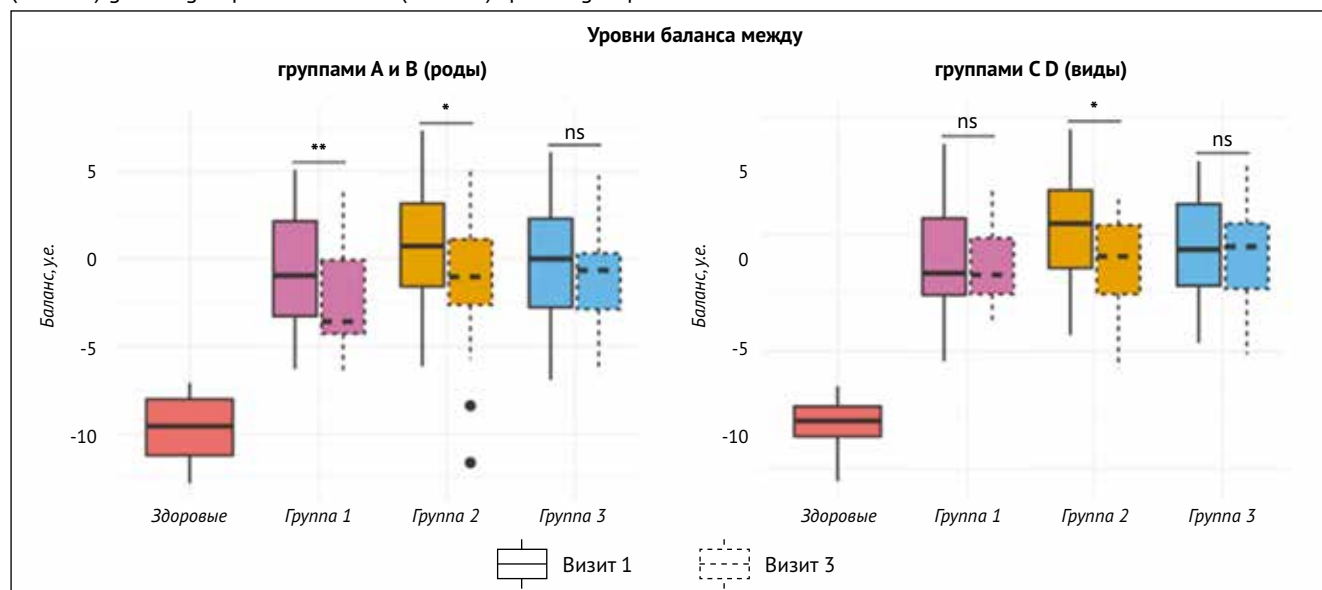


А – тепловые карты представленности на уровне родов; В – значения балансов, описывающих изменения на уровне родов; С – тепловые карты представленности на уровне видов; D – значения балансов, описывающих изменения на уровне видов. Цвет на тепловой карте кодирует относительную представленность таксонов (столбцы) в образцах (строки). Группировка Taxa проведена по результатам сравнения состава микробиоты до и после лечения с учетом того, что доля микробов, сгруппированных в Taxa V1, была больше в образцах на визите 1, а Taxa V3 – на визите 3
* p < 0,0001

у госпитализированных. У представителей обеих групп доминантными представителями микробиоты являлись микроорганизмы из рода *Streptococcus*, известного значительным количеством продуцентов бактериоцинов. В то же время у болеющих детей отмечалось выраженное

снижение представленности родов *Neisseria*, *Bacteroides*, *Haemophilus* и ряда других [35]. В нашем исследовании также выявились статистически значимые различия в показателях разнообразия микробиоты больных ОРЗ и здоровых детей. Анализ собранных образцов показал,

- **Рисунок 6.** Изменения в балансах микробов, отличающих больных от здоровых, от визита 1 к визиту 3 между группами родов (А и В) и между группами видов (С и D)
- **Figure 6.** Changes in microbial balances differentiating a sick person from a healthy one over a period from Visit 1 to 3 between (A and B) genera groups and between (C and D) species groups



* $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,001$, ns – незначимый результат ($p > 0,05$)

что острое респираторное заболевание ассоциировано со значительной вариабельностью состава микробиоты: с изменением альфа-разнообразия, пропорций между микробами, отличием по бета-разнообразию (расстояние Эйтчинсона и мера Брея – Кёртиса). Мы также наблюдали доминирование рода *Streptococcus* во всех группах. При этом мы увидели некоторое увеличение присутствия рода *Gemella* у здоровых, а в группах пациентов, напротив, отмечалось увеличение представленности родов *Haemophilus*, *Neisseria* и *Veillonella* (puc. 2).

Нами для лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний горла на фоне ОРЗ у детей использовались местные этиотропные препараты. Известно, что на изменения микробиоты на фоне ОРЗ оказывает влияние целый ряд тесно взаимодействующих факторов [14, 30]. В частности, даже краткосрочное применение хлоргексидина вызывает снижение показателей альфа-разнообразия на уровне родов с уменьшением присутствия *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Selenomonas* и ряда других и нарастанием пропорции *Rotia* [36]. В нашем исследовании схожие изменения наблюдались в группе 1 на уровне родов. В ряде исследований подтверждается способность других антисептиков оказывать значимое влияние на состояние микробиоты ротоглотки и верхних дыхательных путей [37].

Благодаря внедрению современных методов выявления и изучения микробиоты (секвенирование) в распоряжение исследователей попадает значительная по объему информация, требующая вместе с тем специальных методов обработки, включая интегральные биоинформационные подходы. Это объясняется не только значительным массивом самих микроорганизмов (более 700 видов), но и тем, что микробиота является сложноустроенной открытой экосистемой, имеющей большое число разветвленных

связей, включая метаболические, а также опосредуемые с помощью бактерицинов и бактериоциноподобных белков, мессенджеров чувства кворума и т. д. [38]. В нашем исследовании использовался один из таких интегративных подходов оценки результатов – метод ближайших балансов [29]. Кроме того, значительный вклад в обоснованность оценки полученных результатов изучения микробиоты пациентов, помимо сравнения с показателями микробиоты здоровых ровесников, привнесло одновременное использование дополнительных методов получения информации: учета динамики клинических проявлений заболевания участников, а также оценки элиминации вирусов – возбудителей ОРЗ [5].

В нашем исследовании в качестве топической этиотропной терапии применялись три препарата, два из которых содержат только один компонент-антисептик (гексэтидин или бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония), а в состав еще одного препарата помимо цетилпиридиния хлорида входит противомикробный пептид – грамицидин С. По механизму действия грамицидин С в достаточной степени близок с бактериоцином низинном [39]. Учитывая функциональную близость с бактериоцинами, можно ожидать, что грамицидин С будет способствовать реализации более дружественного взаимодействия с комменсальной микробиотой ротоглотки [40, 41].

При оценке результатов секвенирования по данным тепловых карт, в отличие от групп, в которых терапия проводилась монокомпонентными препаратами-антисептиками (группы 1 и 3), в группе 2 были получены наименее резкие и значительные изменения состава микробиоты на уровне родов и видов от 1-го (визит 1) к 12-му дню наблюдения (визит 3). Напротив, наиболее резкие изменения на уровне родов и видов отмечались в группе 1. Результаты анализа степени изменений

микробиоты в процессе лечения методом ближайших балансов показали, что в группе 2 мера баланса наиболее приблизилась к показателю здоровых ровесников. При целенаправленном анализе содержания микроорганизмов, отличающих больных от здоровых, в группе 1 к визиту 3 отмечалось статистически значимое изменение меры баланса на уровне родов, в группе 2 такие изменения регистрировались и на уровне родов, и на уровне видов, причем меры балансов приближались к таковым у здоровых детей, а в группе 3 статистически значимых изменений вообще не происходило.

Оценка степени элиминации вирусов – возбудителей ОРЗ не выявила значимых различий между группами (к 5-му дню терапии элиминация возбудителей была достигнута в 81% случаев в группе 1, в 92% – в группе 2 и в 74% в группе 3). Однако оценка динамики клинических проявлений и местных признаков воспаления глотки продемонстрировала статистически значимое преимущество комплексного детского спрея, содержащего антисептик и грамицидин С, над моноантисептиками – данные приводятся в предыдущей публикации [5].

В завершение следует отметить, что в рамках данного исследования нам не удалось осуществить наблюдение за участниками в более продолжительные сроки. В связи с этим считаем перспективным проведение аналогичной исследовательской программы с увеличением периода наблюдения, например, до целого эпидсезона, с оценкой частоты повторных эпизодов ОРЗ, с большей кратностью проведения секвенирования микробиоты, а также дополнительно, с определением уровней про-/противовоспалительных цитокинов и проведением цитоморфометрического анализа эпителия слизистой оболочки ротоглотки.

ВЫВОДЫ

Результаты оценки влияния топических этиотропных препаратов при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей с ОРЗ позволяют прийти к следующему заключению.

У детей дошкольного и младшего школьного возраста, находящихся в раннем периоде кинических проявлений острой респираторной инфекции, состояние микробиоты статистически значимо отличается по составу (на уровне родов и видов), а также по показателям альфа- и бета-разнообразия от микробиоты их здоровых ровесников.

На фоне развития ОРЗ и проведения его терапии микробиота также продолжает претерпевать изменения, которые, в числе прочего, могут зависеть от характера лечебного воздействия (в частности, от топического применения этиотропных препаратов).

Проводя комплексную терапию ОРЗ, сопровождающуюся болью в горле, необходимо по возможности добиваться реализации биоценоз-сберегающего воздействия.

Наличие бактерициноподобного противомикробного пептида в комплексе с антисептиком в детском комбинированном спрее позволяет не только обеспечивать более щадящее влияние на регионарную микробиоту, но и достигать более конструктивного взаимодействия с ее комменсальными «нормальными» представителями в обеспечении терапевтического результата, например, более быстрого купирования проявлений воспаления слизистой оболочки ротоглотки.



Поступила / Received 09.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 23.01.2024

Принята в печать / Accepted 09.02.2024

Список литературы / References

- Berg G, Rybkova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.
- Давыдов БН, Самоукина АМ, Михайлова ЕС, Гаврилова ОА, Алексеева ЮА. Варианты микрофлоры ротовой жидкости у практически здоровых детей и подростков. *Стоматология*. 2017;96(1):56–59. <https://doi.org/10.17116/stomat201796156-59>.
- Davydov BN, Samoukina AM, Mikhaïlova ES, Gavrilova OA, Alekseeva IuA. Variations of oral fluid microbiota in healthy children and adolescents. *Stomatologiya*. 2017;96(1):56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat201796156-59>.
- Hehemann J-H, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czejek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. 2010;464(7290):908–912. <https://doi.org/10.1038/nature08937>.
- Najmanová L, Vídeňská P, Cahová M Healthy microbiome – a mere idea or a sound concept? *Physiol Res*. 2022;71(6):719–738. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934967>.
- Захарова ИН, Кузнецова ИС, Чередникова ТА, Махаева АВ, Кошечкин СИ, Романов ВА, Одинцова ВЕ. Результаты комплексной оценки местной этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного и младшего школьного возраста. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;(3):135–146. <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202304>.
- Zakharova IN, Kuznetsova IS, Cherednikova TA, Makhaeva AV, Koshechkin SI, Romanov VA, Odintsova VE. Pharynx infectious and inflammatory diseases local etiotropic therapy efficacy comprehensive assessment in preschool and primary school-age children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2023;(3):135–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202304>.
- Edouard S, Million M, Bachar D, Dubourg G, Michelle C, Ninove L et al. The nasopharyngeal microbiota in patients with viral respiratory tract infections is enriched in bacterial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(9):1725–1733. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3305-8>.
- Thors V, Christensen H, Morales-Aza B, Oliver E, Sikora P, Vipond I et al. High-density Bacterial Nasal Carriage in Children Is Transient and Associated With Respiratory Viral Infections-Implications for Transmission Dynamics. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(5):533–538. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002256>.
- DeMuri GP, Gern JE, Eickhoff JC, Lynch SV, Wald ER. Dynamics of Bacterial Colonization With *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* During Symptomatic and Asymptomatic Viral Upper Respiratory Tract Infection. *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):1045–1053. <https://doi.org/10.1093/cid/cix941>.
- Козырев ЕА, Бабаченко ИВ, Сидоренко СВ. Современные аспекты изучения респираторной микробиоты и ее роль в развитии инфекций нижних дыхательных путей. *Инфекционные болезни*. 2022;20(1):99–106. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-99-106>.
- Kozyrev EA, Babachenko IV, Sidorenko SV. Current aspects of studying respiratory microbiota and its role in the development of lower respiratory tract infections. *Infectious Diseases*. 2022;20(1):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-99-106>.
- Elgamal Z, Singh P, Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):823. <https://doi.org/10.3390/medicina57080823>.
- Santacroce L, Passarelli PC, Azzolino D, Bottalico L, Charitos IA, Cazzolla AP et al. Oral microbiota in human health and disease: A perspective. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023;248(15):1288–1301. <https://doi.org/10.1177/15353702231187645>.
- Степанова ТЮ, Тимофеева АВ. Микробиом ротовой полости человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(5):308. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25212>.
- Stepanova Tlu, Timofeeva AV. The microbiome of the human oral cavity. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5):308. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25212>.
- Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S, Alghamdi SA, Mayumi S, Lamont RJ. *Fusobacterium nucleatum* Metabolically Integrates Commensals and

- Pathogens in Oral Biofilms. *mSystems*. 2022;7(4):e0017022. <https://doi.org/10.1128/msystems.00170-22>.
14. Караулов АВ, Афанасьев СС, Алешкин ВА, Воропаева ЕА, Афанасьев МС, Несвижский ЮВ и др. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет. *Иммунология*. 2015;36(5):290–295. Режим доступа: https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2015/Immunology_05-15.pdf.
 - Karaulov AV, Afanasyev SS, Aleshkin VA, Voropaeva EA, Afanasyev MS, Nesvizskiy YuV et al. Microflora, colonization mucosal resistance and mucosal immunity. *Immunologiya*. 2015;36(5):290–295. (In Russ.) Available at: https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2015/Immunology_05-15.pdf.
 15. Gallardo-Becerra L, Cervantes-Echeverría M, Cornejo-Granados F, Vazquez-Morado LE, Ochoa-Leyva A. Perspectives in Searching Antimicrobial Peptides (AMPs) Produced by the Microbiota. *Microb Ecol*. 2023;87(1):8. <https://doi.org/10.1007/s00248-023-02313-8>.
 16. Lee H, Kim HY. Lantibiotics, class I bacteriocins from the genus *Bacillus*. *J Microbiol Biotechnol*. 2011;21(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464591>.
 17. Mijakovic M, Jovanovic S, O'Connor PM, Mirkovic N, Jovic B, Filipic B et al. *Brevibacillus laterosporus* strains BGSP7, BGSP9 and BGSP11 isolated from silage produce broad spectrum multi-antimicrobials. *PLoS ONE*. 2019;14(5):e0216773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216773>.
 18. Berditsch M, Afonin S, Reuster J, Lux H, Schkolin K, Babii O et al. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of staphylococci and enterococci. *Sci Rep*. 2019;9(1):17938. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54212-z>.
 19. Shu Y, Upara C, Ding Q, Zhu M, Zeng E, Banas JA, Hong L. Spent culture supernatant of *Streptococcus gordonii* mitigates inflammation of human periodontal cells and inhibits proliferation of pathogenic oral microbes. *J Periodontol*. 2023;94(4):575–585. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0333>.
 20. Kaci G, Goudercourt D, Dennin V, Pot B, Doré J, Ehrlich SD et al. Anti-inflammatory properties of *Streptococcus salivarius*, a commensal bacterium of the oral cavity and digestive tract. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(3):928–934. <https://doi.org/10.1128/AEM.03133-13>.
 21. Zhang G, Rudney JD. *Streptococcus cristatus* attenuates *Fusobacterium nucleatum*-induced cytokine expression by influencing pathways converging on nuclear factor- κ B. *Mol Oral Microbiol*. 2011;26(2):150–163. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1014.2010.00600.x>.
 22. Козлов ИГ. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *РМЖ*. 2018;26(8-1):19–27. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Mikrobiota_mukozalnyny_immunitet_iantibiotiki_tonkosti_vzaimodeystviya.
 - Kozlov IG. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the subtleties of interaction. *RMJ*. 2018;26(8-1):19–27. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Mikrobiota_mukozalnyny_immunitet_iantibiotiki_tonkosti_vzaimodeystviya.
 23. De Coster W, D'Hert S, Schultz DT, Cruys M, Van Broeckhoven C. NanoPack: visualizing and processing long-read sequencing data. *Bioinformatics*. 2018;34(15):2666–2669. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty149>.
 24. Curry KD, Wang Q, Nute MG, Tyshaieva A, Reeves E, Soriano S et al. Emu: species-level microbial community profiling of full-length 16S rRNA Oxford Nanopore sequencing data. *Nat Methods*. 2022;19(7):845–853. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01520-4>.
 25. Кройдер АС, Комарова МВ. Использование индексов биологического разнообразия для анализа микробиоты человека. *Universum: медицина и фармакология*. 2022;3(86):27–31. Режим доступа: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/13192>.
 - Kroider AS, Komarova MV. The use of biological diversity indices for the analysis of human microbiota. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2022;3(86):27–31. (In Russ.) Available at: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/13192>.
 26. Клименко ЕС, Белькова НЛ, Рычкова ЛВ, Даренская МА, Тугаринова ОА, Семенова НВ и др. Индексы альфа-разнообразия как показатели вариативности кишечной микробиоты у подростков разных этносов с ожирением. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;176(11):606–610. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-11-606-610>.
 - Klimenko ES, Belkova NL, Rychkova LV, Darenskaya MA, Tugarinova OA, Semenova NV et al. Alpha diversity indices as indicators of the variability of gut microbiota in adolescents with different ethnicities and obesity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;176(11):606–610. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-11-606-610>.
 27. Haegeman B, Hamelin J, Moriarty J, Neal P, Dushoff J, Weitz JS. Robust estimation of microbial diversity in theory and in practice. *ISME J*. 2013;7(6):1092–1101. <https://doi.org/10.1038/ismej.2013.10>.
 28. Pérez-Castro S, DAuria G, Llambrich M, Fernández-Barrés S, Lopez-Espinosa MJ, Llop S et al. Influence of perinatal and childhood exposure to tobacco and mercury in children's gut microbiota. *Front Microbiol*. 2024;14:1258988. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1258988>.
 29. Odintsova VE, Klimenko NS, Tyakht AV. Approximation of a Microbiome Composition Shift by a Change in a Single Balance Between Two Groups of Taxa. *mSystems*. 2022;7(3):e0015522. <https://doi.org/10.1128/msystems.00155-22>.
 30. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
 31. Wen Z, Xie G, Zhou Q, Qiu C, Li J, Hu Q et al. Distinct Nasopharyngeal and Oropharyngeal Microbiota of Children with Influenza A Virus Compared with Healthy Children. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6362716. <https://doi.org/10.1155/2018/6362716>.
 32. Lee KH, Gordon A, Shedden K, Kuan G, Ng S, Balmaseda A, Foxman B. The respiratory microbiome and susceptibility to influenza virus infection. *PLoS ONE*. 2019;14(1):e0207898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207898>.
 33. Thors V, Christensen H, Morales-Aza B, Oliver E, Sikora P, Vipond I et al. High-density Bacterial Nasal Carriage in Children Is Transient and Associated With Respiratory Viral Infections-Implications for Transmission Dynamics. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(5):533–538. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002256>.
 34. Skevaki CL, Tsalta P, Trochoutsou AI, Logotheti I, Makrinioti H, Taka S et al. Associations Between Viral and Bacterial Potential Pathogens in the Nasopharynx of Children With and Without Respiratory Symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):1296–1301. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000872>.
 35. Hu Q, Dai W, Zhou Q, Fu D, Zheng Y, Wang W et al. Dynamic oropharyngeal and faecal microbiota during treatment in infants hospitalized for bronchiolitis compared with age-matched healthy subjects. *Sci Rep*. 2017;7(1):11266. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11311-z>.
 36. Liu T, Chen YC, Jeng SL, Chang JJ, Wang JY, Lin CH et al. Short-term effects of Chlorhexidine mouthwash and Listerine on oral microbiome in hospitalized patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1056534. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1056534>.
 37. Сабанцева ЕГ, Дмитриева НА, Авраменко ЕА, Иванова ЕВ, Ежова ЕГ, Почивалин ВП. Оценка эффективности применения ополаскивателя, содержащего антисептик октенидина дигидрохлорид. *Стоматология*. 2021;100(2):32–39. <https://doi.org/10.17116/stomat202110002132>.
 - Sabanceva EG, Dmitrieva NA, Avramenko EA, Ivanova EV, Ezhova EG, Pochivalin VP. Evaluation of effectiveness of a mouthwash containing antiseptic octenidine dihydrochloride. *Stomatologiya*. 2021;100(2):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat202110002132>.
 38. Sharma A, Singh P, Sarmah BK, Nandi SP. Quorum sensing: its role in microbial social networking. *Res Microbiol*. 2020;171(5-6):159–164. <https://doi.org/10.17116/stomat2021100021321016/j.resmic.2020.06.003>.
 39. Wenzel M, Kohl B, Münch D, Raatschen N, Albada HB, Hamoen L et al. Proteomic response of *Bacillus subtilis* to lantibiotics reflects differences in interaction with the cytoplasmic membrane. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5749–5757. <https://doi.org/10.1128/AAC.01380-12>.
 40. Захарова ИН, Генне НА, Сугян НГ, Денисова АР, Бережная ИВ. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):99–113. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>.
 - Zakharova IN, Geppe NA, Sugyan NG, Denisova AR, Berezhnaya IV. Topical etiotropic drugs in therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(1):99–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-102-117>.
 41. Радциг ЕЮ, Гуров АВ. Боль в горле. Перекрестие проблем и поиски решений. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(3):228–236. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236>.
 - Radtsig EYu, Gurov AV. Sore throat. Crossing problems and finding solutions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(3):228–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236>.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (положительное решение в документе ЭКА/12-41.2021, протокол №11 от 21.09.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (document ECA/12-41.2021, protocol No. 11 dated 21.09.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Захарова, И.С. Кузнецова

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Захарова, И.С. Кузнецова

Написание текста – И.С. Кузнецова, И.В. Бережная

Сбор и обработка материала – И.С. Кузнецова, В.Е. Одинцова, С.И. Кошечкин, В.А. Романов

Перевод на английский язык – А.В. Махаева

Анализ материала – И.С. Кузнецова, Т.А. Чередникова, А.В. Махаева, В.Е. Одинцова, В.А. Романов

Редактирование – И.С. Кузнецова, И.В. Бережная

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова, И.В. Бережная, И.С. Кузнецова, Т.А. Чередникова, А.В. Махаева, С.И. Кошечкин, В.А. Романов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Zakharova, Irina S. Kuznetsova

Study concept and design – Irina N. Zakharova, Irina S. Kuznetsova

Text development – Irina S. Kuznetsova, Irina V. Berezhnaya

Collection and processing of material – Irina S. Kuznetsova, Vera E. Odintsova, Stanislav I. Koshechkin, Vladimir A. Romanov

Translation into English – Anastasia V. Makhaeva

Material analysis – Irina S. Kuznetsova, Tatyana A. Cherednikova, Anastasia V. Makhaeva, Vera E. Odintsova, Vladimir A. Romanov

Editing – Irina S. Kuznetsova, Irina V. Berezhnaya

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova, Irina V. Berezhnaya, Irina S. Kuznetsova, Tatyana A. Cherednikova, Anastasia V. Makhaeva, Stanislav I. Koshechkin, Vladimir A. Romanov

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

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н. доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Кузнецова Ирина Сергеевна, ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0001-5164-682X>; doctor_irina_kuznetsova@mail.ru

Чередникова Татьяна Александровна, педиатр, главный врач Детской городской поликлиники №140; 127006, Россия, Москва, Оружейный пер., д. 43; dgp140@zdrav.mos.ru

Махаева Анастасия Владимировна, аспирант кафедры педиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; заведующая педиатрическим отделением, Детская городская поликлиника №140; 127006, Россия, Москва, Оружейный пер., д. 43; <https://orcid.org/0000-0002-0006-5889>; avmakhaeva305@yandex.ru

Одинцова Вера Евгеньевна, главный биоинформатик, ООО «Нобиаз Технолоджис»; 123423, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 34, стр. 1, помещ. 1/1; <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>; vera.odints@gmail.com

Кошечкин Станислав Игоревич, к.б.н., директор по науке, ООО «Нобиаз Технолоджис»; 123423, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 34, стр. 1, помещ. 1/1; <https://orcid.org/0000-0002-7389-0476>; st.koshechkin@gmail.com

Романов Владимир Андреевич, менеджер клинических исследований, ООО «Нобиаз Технолоджис»; 123423, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 34, стр. 1, помещ. 1/1; <https://orcid.org/0000-0002-7540-5884>; romanov@nobiastech.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Honored Physician of Russia, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina S. Kuznetsova, Assistant of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5164-682X>; doctor_irina_kuznetsova@mail.ru

Tatyana A. Cherednikova, Pediatrician, Chief Physician of the Children's City Polyclinic No. 140; 43, Oruzheyny Lane, Moscow, 127006, Russia; dgp140@zdrav.mos.ru

Anastasia V. Makhaeva, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Pediatric Department, Children's City Polyclinic No. 140; 43, Oruzheyny Lane, Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0006-5889>; avmakhaeva305@yandex.ru

Vera E. Odintsova, Bioinformatics Lead, Nobias Technologies LLC; 34-1-1/1, Narodnogo Opolcheniia St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>; vera.odints@gmail.com

Stanislav I. Koshechkin, Cand. Sci. (Biol.), Science Director, Nobias Technologies LLC; 34-1-1/1, Narodnogo Opolcheniia St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7389-0476>; St.Koshechkin@gmail.com

Vladimir A. Romanov, Senior Researcher, Clinical Research Manager, Nobias Technologies LLC; 34-1-1/1, Narodnogo Opolcheniia St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7540-5884>; romanovv@nobiastech.com

Кашель у детей: особенности диагностики и выбор терапии

Т.Г. Маланичева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Н.В. Зиятдинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

О.Ю. Кузнецова², <https://orcid.org/0000-0002-9759-3716>, OLYKuznecova@kpfu.ru

Д.Р. Исмагилова³, mazidin@mail.ru

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

² Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

³ Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

Резюме

Введение. Кашель является наиболее частым симптомом острых респираторных инфекций, развивающийся вследствие воспаления верхних и нижних отделов дыхательной системы. В лечении кашля широко используются растительные средства, к которым относится препарат на основе листьев экстракта плюща.

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата на основе листьев экстракта плюща в форме сиропа у детей раннего возраста с острым бронхитом.

Материалы и методы. Наблюдали 44 ребенка с острым бронхитом в возрасте от 4 мес. до 3 лет. Основная группа – 24 ребенка, получающие в составе комплексной терапии препарат на основе листьев экстракта плюща: детям до года – по 2,5 мл 1 раз в день, от 1 года до 3 лет – по 2,5 мл 3 раза в день в течение 7–10 дней. Группа сравнения – 20 детей, получающих в составе комплексной терапии амброксол в возрастной дозировке. Комплексная терапия бронхита в сравниваемых группах не отличалась. Клиническую эффективность оценивали на основе изучения динамики основных симптомов заболевания.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что назначение препарата на основе листьев экстракта плюща показало высокую клиническую эффективность в 91,6% случаев, что проявилось быстрым купированием основных симптомов заболевания (кашель, хрипы в легких), сокращением периода обострения в 1,7 раза, снижением продолжительности кашлевого периода в 1,8 раза. Назначение системных антибиотиков детям с острым бронхитом из основной группы потребовалось в 12,5%, а в группе сравнения – в 25%. Общая оценка переносимости препарата на основе листьев экстракта плюща в 95,8% случаев оценивалась как отличная и хорошая.

Выводы. Учитывая высокую клиническую эффективность и безопасность препарата на основе листьев экстракта плюща, может быть рекомендован к широкому практическому применению при остром бронхите у детей с первых дней жизни.

Ключевые слова: кашель, острая респираторная инфекция, дети, экстракт листьев плюща, эффективность

Для цитирования: Маланичева ТГ, Зиятдинова НВ, Кузнецова ОЮ, Исмагилова ДР. Кашель у детей: особенности диагностики и выбор терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(1):40–45. <https://doi.org/10.21518/ms2023-483>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cough in children: features of diagnosis and choice of therapy

Tatyana G. Malanicheva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Olga Yu. Kuznetsova², <https://orcid.org/0000-0002-9759-3716>, OLYKuznecova@kpfu.ru

Dinara R. Ismagilova³, mazidin@mail.ru

¹ Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

² Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia

³ Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia

Abstract

Introduction. Cough is the most common symptom of acute respiratory infections, which results from inflammation of the upper and lower respiratory tract. Herbal medicines that include an ivy leaf extract preparation are widely used for the treatment of cough.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of the ivy leaf extract preparation as a syrup in young children with acute bronchitis. **Materials and methods.** We observed 44 children with acute bronchitis aged 4 months up to 3 years. The main group included 24 children receiving the ivy leaf extract preparation as part of complex therapy: 2.5 ml once a day for under 1-year children, and 2.5 ml 3 times a day for children aged 1–3 years for 7–10 days. The comparison group included 20 children receiving ambroxol at an age-appropriate dose as part of complex therapy. The complex therapy for bronchitis did not differ in the groups to be compared. Clinical effectiveness was assessed by analysis of the changes in the main symptoms of the disease.

Results and discussion. It was found that the intake of the ivy leaf extract preparation showed high clinical effectiveness in 91.6% of cases, which included rapid relief of the main symptoms of the disease (cough, wheezing in the lungs), a 1.7-fold reduction of the exacerbation period, a 1.8-fold decrease of the cough period. Prescription of systemic antibiotics for children with acute bronchitis was required in 12.5% patients of the treatment group, and in 25% patients of the comparison group. The overall assessment of tolerability of the ivy leaf extract preparation was rated as excellent and good in 95.8% of cases.

Conclusion. Due to high clinical effectiveness and safety of the ivy leaf extract preparation, it can be recommended for common practical use in acute bronchitis children from the first days of life.

Выводы. Учитывая высокую клиническую эффективность и безопасность препарата на основе листьев экстракта плюща, может быть рекомендован к широкому практическому применению при остром бронхите у детей с первых дней жизни.

Keywords: cough, acute respiratory infection, children, plush leaf extract, effectiveness

For citation: Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Kuznetsova OYu, Ismagilova DR. Cough in children: features of diagnosis and choice of therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-483>.

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

ВВЕДЕНИЕ

При воспалении дыхательных путей основную бронхоочистительную функцию выполняет кашлевой рефлекс. Кашель – это сложный физиологический механизм, который защищает дыхательные пути от механических, химических и температурных повреждений. Это нормальный рефлекс, помогающий человеческому организму адаптироваться к постоянно меняющимся условиям среды, но он может быть важным и даже единственным симптомом серьезного заболевания. Кашель является наиболее частым симптомом острых респираторных инфекций (ОРИ), а его причиной является развитие воспаления верхних и нижних отделов дыхательных путей [1]. Воспалительные процессы, обусловленные преимущественно вирусами, приводят к развитию в слизистых оболочках дыхательных путей отека, гиперемии, гиперпродукции слизи, повреждению ресничек мерцательного эпителия [2]. Часто на этом фоне развиваются судороги гладкой мускулатуры нижних дыхательных путей. В воспаленной слизистой оболочке нарушается механизм самоочищения дыхательных путей за счет изменения реологических свойств мокроты и снижения мукоцилиарного клиренса [3]. В этих условиях кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхального дерева [4].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

В клинической практике большое диагностическое значение имеет информация о времени возникновения кашля, его продуктивности (сухой, влажный), продолжительности (острый, затяжной, хронический), а также сопутствующих симптомах заболевания. У большинства больных кашель инфекционного генеза устраняется в течение 3–4 нед. [5].

Для правильной диагностики необходимо учитывать время суток, в которое появляется или усиливается кашель, положение тела и провоцирующие факторы. Одним из главных критериев, которым руководствуются при диагностическом поиске и подборе терапии, является характер кашля – непродуктивный или

продуктивный. При этом необходимо отметить, что имеет место гипердиагностика непродуктивного кашля. В ряде случаев продуктивный кашель оказывается неэффективным, т. к. не может выполнять дренажную функцию и ошибочно расценивается как сухой. Более того, в 45% случаев родители неверно оценивают характер кашля у своих детей [6]. При развитии гиперреактивности бронхов может возникать затруднение откашливания, что приводит к появлению непродуктивного кашля. Необходимо учитывать, что при одном и том же заболевании кашель может носить разный характер в зависимости от стадии и интенсивности воспалительного процесса. В случае ОРИ сухой кашель с течением времени становится продуктивным, что связано с прогрессированием воспалительного процесса [7].

Сухой кашель (непродуктивный) у пациентов с ОРИ может быть на начальном этапе болезни, а также при раздражении задней стенки глотки и при трахеите [8]. Влажный кашель (продуктивный) развивается через 2–3 дня после начала сухого, а позывы к кашлю связаны с увеличением образования мокроты. Но кашель не является диагнозом, это симптом заболевания [9]. Для правильно выбранного лечения необходимо установить диагноз заболевания, вызвавшего кашель у ребенка, оценить его продуктивность, давность и интенсивность, характер бронхиального секрета (слизистый или гнойный, степень вязкости, «подвижности», количество и т. д.), степень влияния на состояние больного, наличие или отсутствие бронхоспазма.

ТЕРАПИЯ КАШЛЯ

В лечении кашля широко используются растительные препараты, наиболее естественно включающиеся в обменные процессы в организме. Основными их преимуществами являются мягкое действие, благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость и возможность длительного применения [10]. Фармакологическое действие фитопрепаратов, обладающих отхаркивающим действием, определяется прежде всего содержанием в нем биологически активных соединений лекарственных растений [11]. Эфирные масла растений

усиливают микроциркуляцию, уменьшают воспалительный отек дыхательных путей, разжижают мокроту и улучшают ее эвакуацию, восстанавливают дыхательные пути. Сапонины растений обладают бактерицидным эффектом, а также оказывают отхаркивающее действие, обусловленное гастропульмональным и мукокинетическим рефлексом, что приводит к уменьшению вязкости слизи и улучшению выведения мокроты. Флавоноиды оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, а также, воздействуя на гладкомышечные клетки, обладают спазмолитическим эффектом. Витамины растений повышают защитные свойства организма. Фенолкарболовые кислоты оказывают анальгезирующий и антиоксидантный эффекты. Фитонциды оказывают антибактериальное и общеукрепляющее действие.

Эффективными растительными препаратами являются лекарственные средства на основе листьев экстракта плюща. Плющ относится к хорошо изученным растениям, которые используются в медицинской практике в течение длительного времени. В некоторых европейских странах до 80% лекарственных препаратов для лечения кашля содержат экстракт плюща [12].

Оригинальным препаратом на основе листьев экстракта плюща является Геделикс®, который при кашле на фоне ОРИ обеспечивает широкий спектр эффектов [13]. Экстракт плюща содержит уникальную комбинацию биологически активных веществ, обуславливающих его фармакологическую активность: сапонины, эфирные масла, фенолкарболовые кислоты, флавоноиды, витамины [14]. Благодаря содержащимся в экстракте компонентам проявляется комплекс эффектов, таких как антимикробный, противовоспалительный, β_2 -адреномиметический (бронхоспазмолитический), анальгезирующий, антиоксидантный [14, 15].

Геделикс® – мукокинетик рефлекторного действия. Мукокинезики (экспекторанты) рефлекторного действия за счет гастропульмонального рефлекса способны раздражать рецепторы слизистой оболочки желудка, что, в свою очередь, через продолговатый мозг увеличивает активность бронхиальных желез и гидратацию мокроты, а также усиливает сокращение мышц бронхов и тем самым облегчает отхождение мокроты. Наличие у экстракта плюща бронхоспазмолитического эффекта [16–18] является дополнительным обоснованием в лечении сочетанного кашля и легкой бронхиальной обструкции у детей на фоне ОРИ.

Проведенный метаанализ двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований позволил установить, что экстракт листьев плюща эффективно снижает интенсивность острого кашля, связанного с ОРИ, и приводит к значительному ускорению выздоровления [19]. В исследовании приняло участие 390 пациентов с острой инфекцией дыхательных путей, которые были разделены на 2 группы. 1-я группа пациентов получала экстракт листьев плюща ($n = 228$), 2-я группа – плацебо ($n = 162$). Курс лечения составил 7 дней, после чего проводился 7-дневный период наблюдения без лечения. Значительные различия в оценке

тяжести бронхита возникли уже через 2 дня лечения экстрактом листьев плюща и плацебо. Экстракт листьев плюща способствует улучшению самочувствия и в целом хорошо переносится. Эффективность лечения экстрактом плюща как хорошую и очень хорошую оценили 80,2% пациентов, в то время как в группе плацебо этот показатель был в 2 раза ниже. Нежелательные явления при лечении экстрактом плюща сопоставимы с плацебо. Переносимость экстракта плюща оценена врачами как очень хорошая и хорошая в 99,5% случаев. В наблюдательном исследовании за 9 657 пациентами с острым бронхитом частота нежелательных явлений при приеме препарата составила только 2,1% [20].

Благоприятный профиль безопасности препарата Геделикс® обуславливает его сильные стороны по сравнению с другими препаратами экстракта плюща [19–21]. Так, сироп Геделикс® и новая форма Геделикс® Кирш (со вкусом вишни и малины) могут назначаться детям с первых дней жизни, а длительность применения зависит от тяжести заболевания, но не менее 7 дней, после исчезновения симптомов лечение продолжают в течение 2–3 дней. Препарат не содержит сахара, спирта и красителей и может применяться у детей с аллергией на мяту и тимьян^{1,2}. Капли Геделикс® назначаются детям с 2-летнего возраста³. Необходимо отметить высокую комплаентность в терапии кашля с препаратом Геделикс®. Так, капли имеют флакон-капельницу, позволяющую точно дозировать препарат. Сироп имеет мягкую мерную ложечку, которую легко облизывать. Новая форма сиропа Геделикс® Кирш со вкусом вишни и малины имеет мерный шприц, с помощью которого удобно давать ребенку лекарство, а органолептические свойства препарата оказывают влияние на успешность его применения в педиатрической практике.

Препарат Геделикс® может быть рекомендован в комплексном лечении ОРИ, сопровождающихся кашлем при воспалении любых отделов верхних и нижних дыхательных путей: носоглотки и придаточных пазух носа, ротоглотки, гортани и трахеи, а также при остром бронхите и обострении хронического бронхита.

Представляем собственный опыт применения препарата Геделикс в лечении детей с острым бронхитом.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность препарата растительного происхождения на основе листьев экстракта плюща Геделикс® сироп у детей раннего возраста с острым бронхитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое проспективное открытое сравнительное неконтролируемое клиническое исследование включено 44 ребенка с острым бронхитом в возрасте от 4 мес. до 3 лет. Исследование проводилось на основании разрешения локального этического комитета

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс® сироп. Рег. уд. №: П N012391/02.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс® Кирш. Рег. уд. №: ЛП – 008193.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс® капли для приема внутрь. Рег. уд. №: П N012391/01.

ФГБОУ КГМУ. От родителей всех пациентов было получено информационное согласие на участие. Исследование проводилось на базе 3-го корпуса ДРКБ РТ. Наблюдаемые дети были разделены на 2 группы. Основную группу составили 24 ребенка, получающие в составе комплексной терапии препарат Геделикс® сироп: детям до года – по 2,5 мл 1 раз в день, от 1 года до 3 лет – по 2,5 мл 3 раза в день в течение 7–10 дней. В группу сравнения вошли 20 детей, получающих в составе комплексной терапии препарат амброксол: детям до 2 лет – по 2,5 мл 2 раза в день, детям от 2 до 3 лет – по 2,5 мл 3 раза в день. Проводимая комплексная терапия бронхита в соответствии с клиническими рекомендациями, описанная выше, в сравниваемых группах не отличалась. Группы были сопоставимы по возрастной структуре и тяжести заболевания. Клиническую эффективность проводимой терапии у наблюдаемых детей оценивали на основе изучения динамики основных симптомов острого бронхита: изменения интенсивности и продолжительности кашля, характера дыхания, выраженности хрипов в легких, а также влияния на сроки заболевания и сокращение потребности в системных антибиотиках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных показал, что в основной группе детей, получающих препарат Геделикс® сироп, положительный клинический эффект выявлен у 91,6% детей, а в группе сравнения – у 75,0% обследованных. Клинические симптомы заболевания, такие как кашель, сухие и разнокалиберные влажные хрипы в легких, купировались в среднем в основной группе на $6,2 \pm 1,8$ день от начала лечения, а в группе сравнения – на $10,6 \pm 2,2$ день, т. е. отмечалось сокращение острого периода в 1,7 раза ($p < 0,05$).

В основной группе детей ко 2–3-му дню от начала лечения отмечалось значительное снижение частоты и интенсивности кашля в 2,5 раза, а также улучшилось отхождение мокроты в 66,6% случаев, тогда как у детей из группы сравнения – только в 50,0% ($p < 0,05$); к 5-му дню от начала лечения в основной группе – у 83,3% детей, а в группе сравнения – у 70% ($p < 0,05$). У детей, получавших препарат Геделикс®, отмечено улучшение качества ночного сна за счет уменьшением частоты и выраженности ночного кашля уже со 2-го дня заболевания в 58,3% случаев, тогда как в группе сравнения – только у 40% ($p < 0,05$). Средняя продолжительность кашлевого периода у детей из основной группы уменьшилась в 1,8 раза и составила 6,3 дня, тогда как в группе сравнения – 11,4 дня ($p < 0,05$). Динамика аускультативной картины в легких показала, что в основной группе детей у 45,8% купирование хрипов отмечено к 5-му дню от начала лечения, в то время как в группе сравнения – только у 25%. К 7-му дню положительную динамику имели 75,0% детей основной группы (в группе сравнения – 55%), а к 10-му дню – 91,6% (в группе сравнения – 85%). Более 10 дней сохранялись хрипы в легких только у 8,2% детей основной группы и у 15% детей из группы сравнения.

Назначение системных антибиотиков детям с острым бронхитом из основной группы потребовалось в 12,5% случаев, а в группе сравнения – в 25%, таким образом, потребность в антибиотикотерапии снизилась в 2 раза.

Результаты приведенного исследования показали, что растительный препарат Геделикс® сироп является эффективным средством при остром бронхите у детей в возрасте от 4 мес. до 3 лет и позволяет быстро облегчить симптомы заболевания, что проявляется в значительном улучшении отхождения мокроты и облегчении кашлевых толчков, снижении интенсивности и частоты кашля; укорочении кашлевого периода, а это значительно улучшает качество ночного сна. За счет антисептического действия препарата отмечается сокращение потребности в антибиотиках, т. к. снижается частота бактериальных осложнений на фоне приема препарата. Геделикс® быстро и значительно улучшает клиническую картину острого бронхита у детей, что приводит к укорочению периода обострения.

Положительный клинический эффект при назначении препарата Геделикс® сироп в составе комплексного лечения острого бронхита у детей можно объяснить его воздействием на все патогенетические механизмы развития болезни. Препарат прежде всего оказывает отхаркивающее, муколитическое и спазмолитическое действие, обусловленное наличием сапонинов. За счет содержания в экстракте листьев плюща таких компонентов, как эфирные масла, витамины, фенолкарбоновые кислоты и флавоноиды, препарат оказывает дополнительные эффекты, к которым относятся антимикробный, противовоспалительный, бронхоспазмолитический, анальгезирующий, антиоксидантный и общеукрепляющий.

Изучение переносимости растительного лекарственного средства Геделикс® сироп в основной группе детей показало, что у 95,8% детей с острым бронхитом отмечалась отличная и хорошая переносимость. Это можно объяснить мягкостью действия, благоприятным профилем безопасности, отсутствием сахара в составе сиропа, который может вызывать аллергические реакции. Побочные действия были выявлены только у одного ребенка (4,2%) в виде аллергической сыпи, что связано с индивидуальной непереносимостью препарата.

ВЫВОДЫ

Таким образом, назначение растительного лекарственного средства Геделикс® сироп на основе экстрактов листьев плюща в составе комплексной терапии острого бронхита у детей в возрасте от 4 мес. до 3 лет показало высокую клиническую эффективность в 91,6% случаев. На фоне приема препарата быстрое и значительное купирование основных симптомов заболевания, такие как кашель, сухие и влажные хрипы в легких, привело к сокращению периода обострения в 1,7 раза, а также к снижению продолжительности кашлевого периода в 1,8 раза. Назначение Геделикс® способствует раннему (ко 2–3-му дню от начала лечения), значительному снижению частоты и интенсивности кашля в 2,5 раза за счет улучшения отхождения мокроты. На фоне приема препарата у детей

с острым бронхитом отмечается уменьшение потребности в системных антибиотиках в 2 раза, что связано со снижением частоты развития бактериальных осложнений. Общая оценка переносимости препарата Геделикс® в 95,8% случаев оценивалась как отличная и хорошая.

Учитывая высокую клиническую эффективность и безопасность препарата растительного происхождения

Геделикс® сироп, он может быть рекомендован к широкому практическому применению при остром бронхите у детей с первых дней жизни в составе комплексного лечения данной патологии.



Поступила / Received 10.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2023

Принята в печать / Accepted 20.12.2023

Список литературы / References

1. Делягин ВМ. Препараты растительного происхождения в лечении кашля у детей с респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2019;(2):82–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-82-86>. Delagin VM. The herbal preparations in the treatment of cough in children with respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-82-86>.
2. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85–91. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>. Zaitsev 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>.
3. Барденикова СИ, Зайцева ОВ, Новожилова ЛН, Локшина ЭЭ, Рычкова ТИ, Степанова ИГ. Некоторые аспекты патогенетической терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(1):40–46. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1339>. Bardenikova SI, Zaitseva OV, Novozhilova LN, Lokshina EE, Rychkova TI, Stepanova IG. Certain aspects of cough pathogenetic therapy of acute child respiratory infections. *Current Pediatrics*. 2008;7(1):40–46. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1339>.
4. Колосова НГ, Шахназарова МД, Шаталова СИ. Диагностика и лечение кашля у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):140–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-140-143>. Kolosova NG, Shakhnazarova MD, Shatalina SI. Diagnosis and treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):140–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-140-143>.
5. Thompson M, Vlodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan 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>.
6. Donnelly D, Everard ML. "Dry" and "wet" cough: how reliable is parental reporting. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):000375. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000375>.
7. Никитин ВА, Маркс СИ, Толстых ЕМ, Васильева ДВ. Клинические варианты кашлевого рефлекса и их коррекция. *Пульмонология*. 2016;26(2):238–245. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-238-245>. Nikitin VA, Marks SI, Tolstykh EM, Vasil'eva LV. Clinical phenotypes of cough reflex and their correction. *Pulmonologiya*. 2016;26(2):238–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-238-245>.
8. Барычева ЛЮ, Погорелова ЛВ, Голубева МВ. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение. Ростов-на-Дону: Феникс; 2012. 219 с.
9. Орлова НВ. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019;(6):74–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>. Orlova NV. Management of cough in the review of current guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>.
10. Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>. Melnikova IM, Mizernitskiy YuL. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
11. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Место растительных препаратов в терапии кашля у детей. *РМЖ*. 2017;(5):324–326. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mesto_rastitelnyh_preparatov_v_terapii_kashlya_u_detey/. Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. The role of herbal medicines in the treatment of cough in children. *RMJ*. 2017;(5):324–326. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mesto_rastitelnyh_preparatov_v_terapii_kashlya_u_detey/.
12. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382–389. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
13. Брежнева ТА, Самсонова НД, Солодухина АА, Попова МВ, Сливкин АИ. Плющ обыкновенный и перспективы его использования в медицине. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация*. 2019;(1):127–141. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>. Brezhneva TA, Samsonova ND, Popova MV, Solodukhina AA, Slivkin AI. Prospects of ivy's use in medicine. 2019;(1):127–141. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. (In Russ.) Available at: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
14. Al-Snafi AE. Pharmacological and therapeutic activities of *Hedera helix* – a review. *IOSR J Pharm*. 2018;8(5):41–53. Available at: https://www.researchgate.net/publication/325809620_Pharmacological_and_therapeutic_activities_of_Hedera_helix-A_review.
15. Cwientzek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs an other ivy leaves extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.014>.
16. Hofmann D, Hecker M, Völz 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>.
17. Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, Kastner H-G. Efeu versus ambroxol bei chronischer bronchitis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 1993;69:61–66.
18. Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ. Перспективы использования препаратов на основе плюща обыкновенного при бронхолегочной патологии в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2021;(17):122–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-122-127>. Mizernitskiy YuL, Dorovskaya NL, Melnikova IM. Prospects for the drug use based on common ivy for bronchopulmonary pathology in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-122-127>.
19. Völz A, Schmitz J, Bulitta M, Raskopf E, Acikel C, Mösges R. Ivy leaves extract EA 575 in the treatment of cough during acute respiratory tract infections: meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sci Rep*. 2022;12(1):20041. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24393-1>.
20. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G, Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 2009;16(1):17–24. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.05.003>.
21. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res*. 2012;26(12):1942–1947. <https://doi.org/10.1002/ptr.4671>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

Написание текста – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

Сбор и обработка материала – Т.Г. Маланичева, Д.Р. Исмагилова

Обзор литературы – Т.Г. Маланичева, О.Ю. Кузнецова

Перевод на английский язык – О.Ю. Кузнецова

Анализ материала – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, Д.Р. Исмагилова

Статистическая обработка – Т.Г. Маланичева, О.Ю. Кузнецова

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

Contribution of authors:*Concept of the article* – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova*Text development* – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova*Collection and processing of material* – Tatyana G. Malanicheva, Dinara R. Ismagilova*Literature review* – Tatyana G. Malanicheva, Olga Yu. Kuznetsova*Translation into English* – Olga Yu. Kuznetsova*Material analysis* – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova, Dinara R. Ismagilova*Statistical processing* – Tatyana G. Malanicheva, Olga Yu. Kuznetsova*Approval of the final version of the article* – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova**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

Зиятдинова Нелли Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ziatdin@mail.ru

Кузнецова Ольга Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры охраны здоровья Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; OLYKuznecova@kpfu.ru

Исмагилова Динара Рафаэлевна, заведующая педиатрическим отделением №2, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; mazidin@mail.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, Republic of Tatarstan, 420012, 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, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; ziatdin@mail.ru

Olga Yu. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Health Protection at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia; OLYKuznecova@kpfu.ru

Dinara R. Ismagilova, Head of Pediatric Department No. 2, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia; mazidin@mail.ru

Антибиотикотерапия при инфекции ЛОР-органов у детей в амбулаторных условиях

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

Воспалительные заболевания ЛОР-органов в настоящее время являются наиболее распространенной патологией у детей. В структуре первичной заболеваемости ведущее место занимают заболевания полости носа и околоносовых пазух, составляя в среднем 55,5%. В детской популяции ЛОР-патология чаще развивается как вторичное бактериальное осложнение предшествующей вирусной инфекции верхних дыхательных путей. Бактериальные оториноларингологические осложнения часто требуют назначения антибактериальных препаратов. В амбулаторной практике крайне важен выбор рациональной и безопасной терапии. В статье приведены разборы клинических случаев заболеваний ЛОР-органов у детей и алгоритмы выбора стартовой антибактериальной терапии. В первом клиническом примере с учетом возраста ребенка, отсутствия кашля и катаральных явлений, наличия выраженного синдрома интоксикации и лихорадки, картины острого тонзиллофарингита с двусторонними налетами и петехиальной энантемой, реакции регионарных лимфоузлов была высокая вероятность стрептококкового генеза заболевания. Во втором примере по результатам компьютерной томографии (является золотым стандартом диагностики синуситов) был подтвержден диагноз «острый верхнечелюстной синусит». Процесс носил двусторонний характер. Представлены рекомендуемые препараты для лечения заболеваний ЛОР-органов и основные показания к их назначению. Большинство национальных и международных руководств рекомендуют амоксициллин в качестве препарата первой линии для лечения основных респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*) и бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов у детей с учетом его низкой токсичности и стоимости, удобной формы применения. В случае неэффективности терапии или при наличии факторов риска лекарственной устойчивости возбудителей рекомендуются полусинтетические пенициллины в комбинации с ингибиторами β -лактамаз.

Ключевые слова: дети, бактериальные заболевания ЛОР-органов, антибактериальные препараты, амоксициллин, клавулановая кислота

Для цитирования: Борисова ОВ, Бочкарева НМ, Полежаева НС, Яшкина ОН, Царёва НГ, Гадельшина ДМ. Антибиотикотерапия при инфекции ЛОР-органов у детей в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2024;18(1):46–52. <https://doi.org/10.21518/ms2024-029>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antibiotic therapy in pediatric outpatient ENT infections

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

Inflammatory diseases of the ENT organs are currently the most common pathology in children. Diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses occupy the leading place in the structure of primary morbidity, averaging 55.5%. In the paediatric population, ENT pathology develops more often as a secondary bacterial complication of a previous viral infection of the upper respiratory tract. Bacterial otorhinolaryngological complications often require the prescription of antibacterial drugs. In outpatient practice, the choice of rational and safe therapy is of utmost importance. The article presents clinical cases of ENT diseases in children and algorithms for the choice of initial antibacterial therapy. Recommended drugs for the treatment of ENT diseases and the main indications for their administration are presented. Most national and international guidelines recommend amoxicillin as a first-line drug for the treatment of major respiratory pathogens (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*) and bacterial complications of ENT diseases in children, taking into account its low toxicity, cost and convenient form of administration. In case of ineffective therapy or in the presence of risk factors for drug resistance of pathogens, semi-synthetic penicillins in combination with β -lactamase inhibitors are recommended.

Keywords: children, bacterial diseases of ENT organs, antibacterial drugs, amoxicillin, clavulanic acid

For citation: Borisova OV, Bochkareva NM, Polezhaeva NS, Yashkina ON, Tsareva NG, Gadelshina DM. Antibiotic therapy in pediatric outpatient ENT infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-029>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания ЛОР-органов являются наиболее распространенной патологией у детей и основной причиной назначения антибиотиков [1, 2]. Перенесенная острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей нередко переходит в оториноларингологические осложнения: поражения уха, пазух носа, глотки и гортани. При изучении структуры первичной заболеваемости ЛОР-органов Е.Ya. Zaidov установил, что заболевания полости носа и околоносовых пазух составляют в среднем 55,7%, патология уха – 37,5%, заболевания глотки и гортани – 6,9% [3]. Эти данные согласуются с данными отечественных исследователей, изучивших распространенность оториноларингологической патологии у детей в промышленном регионе: патология полости носа и околоносовых пазух встречалась в 55,5%, заболевания уха – в 38,1%, патология глотки, гортани и трахеи – в 6,4% [4]. В индийской популяции среди детского населения на первое место среди ЛОР-проблем выходят заболевания уха (44,0%), далее – патология носа (30,9%) и горла (25,1%) [5]. Следует отметить, что воспалительные заболевания уха, носа, глотки и гортани нередко возникают во время или после перенесения детских инфекционных заболеваний (корь, скарлатина, инфекционный мононуклеоз и др.).

ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Известно, что ЛОР-органы, включающие верхние дыхательные пути и орган слуха, относятся к первичным защитным барьерам и имеют приоритетное значение в формировании ответных и защитных реакций организма человека при взаимодействии с внешней средой [4]. Патогенез заболеваний ЛОР-органов достаточно сложный и включает в том числе иммунные механизмы. Между оториноларингологическими заболеваниями у детей и соматическими нарушениями в организме выявлены определенные ассоциации. Хорошо известна связь между тонзиллярной патологией и соматическими заболеваниями другой локализации (миокард, почки, суставы). Многими врачами-оториноларингологами отмечено, что при заболеваниях желудочно-кишечного тракта нередко развивается средний отит [6]. J. Krajewska Wojciechowska et al. показали, что факторами риска возникновения оториноларингологических заболеваний у детей является избыточная масса тела и ожирение [7]. Английские исследователи A. Hall et al. выявили связь между симптомами заболеваний уха, горла и носа и аутизмом в раннем детстве [8].

ТЕРАПИЯ

Патология ЛОР-органов у детей часто требует назначения антибактериальных препаратов. Выбор рациональной и безопасной терапии крайне важен в работе врача-педиатра первичного звена. Именно этот вопрос вызывает сложности, поскольку сначала необходимо доказать

бактериальный генез инфекционного заболевания. Это не всегда просто осуществить. Так, в клинических рекомендациях «Острый синусит» указано, что не существует критериев, позволяющих в обычной клинической практике со 100%-й точностью поставить диагноз «бактериальный острый синусит».

Поскольку ОРВИ имеют вирусную этиологию, антибактериальная терапия не назначается при нестрептококковом фарингите, ларингите, негнойном среднем отите и т. д. [2, 9]. При остром тонзиллофарингите решение о лечении антибиотиками основывается главным образом на использовании экспресс-тестов на стрептококк группы А. При среднем отите антибактериальными препаратами следует лечить только гнойные формы, возникающие у детей до 2 лет, и наиболее тяжелые ситуации у детей старшего возраста. Тяжелые ЛОР-инфекции (мастоидит, эпиглоттит, ретро- и парафарингеальные абсцессы, этмоидит) в большинстве случаев требуют оказания неотложной медицинской помощи и госпитализации пациента [2].

Множество публикаций, в том числе исследования Испанского общества педиатров, показывают, что внедрение пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины сопровождалось снижением носоглоточного носительства пневмококка с увеличением доли лекарственно-устойчивых невакцинных серотипов [10]. Следовательно, важен и правильный выбор антибактериального препарата с учетом чувствительности возбудителя.

Однако в амбулаторных условиях при отсутствии точных данных о возбудителе решение о выборе антибактериального препарата должно быть нацелено на то, чтобы охватить спектр основных микроорганизмов [11]. Заболевание среднего уха чаще всего вызывают *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. aureus*, *S. pyogenes* A, бактероиды, другие грамотрицательные бактерии (чаще при хронических заболеваниях). При инфекциях глотки выявляются следующие возбудители: *S. pyogenes* A, *N. meningitidis*, *L. buccalis*, дифтерийная палочка, палочка коклюша, *H. influenzae* и др. Основным этиологическим фактором острого тонзиллофарингита у детей старше 3 лет остается *S. pyogenes* A (50–75%). При синуситах встречаются самые разнообразные микроорганизмы, многие из которых обычно обитают в верхних дыхательных путях (прежде всего грамположительные), поэтому сложно решить, какие из них служат патогенетическим фактором [11]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, препараты для лечения острого бактериального риносинусита, острого среднего отита и острого тонзиллофарингита, а также основные показания к их назначению представлены в табл. 1.

Для подавляющего большинства острых ЛОР-инфекций, требующих лечения антибиотиками, амоксициллин является препаратом первой линии. Пациентам с неосложненным течением заболевания, отсутствием факторов риска и легкой формой течения рекомендуются курсы продолжительностью до 10 дней¹.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Амоксициллин ЭКСПРЕСС. Номер регистрации ЛП-005523, дата регистрации 20.05.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=81e97387-3c03-44a0-b50a-153f0a43abf4.

● **Таблица 1.** Рекомендуемые антибактериальные препараты для лечения острых бактериальных заболеваний ЛОР-органов у детей (стартовая эмпирическая терапия)

● **Table 1.** Recommended antibacterial drugs for the treatment of acute bacterial diseases of the ENT organs in children (initial empirical therapy)

Заболевание	Показания	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Острый бактериальный риносинусит	• наличие 3 и более признаков: гнойные выделения или выделения 3 дня и более; головная боль или ощущение давления в проекции пазух; лихорадка 38 °C и выше; • вторая волна заболевания; • наличие сопутствующей патологии*; • лейкоцитоз в общем анализе крови более $15 \times 10^9/\text{л}$; • рецидивирующее течение	Амоксициллин (код АТХ: J01CA04) внутрь 40–60*, 80–90† мг/кг/сут	Амоксициллин + клавулановая кислота (J01CR02) внутрь‡ 45–60 мг/кг/сутки в 2–3 приема. Цефуроксим (J01DC02) 30 мг/кг/сутки в 2 приема. Цефиксим (J01DD08) 8 мг/кг/сутки в 1–2 приема. Цефдиторен (детям старше 12 лет) (J01DD16) внутрь по 200 мг 2 раза в сутки
Острый средний отит	• возраст младше 2 лет; • гнойная форма; • сохранение симптомов более 72 ч; • рецидивирующее течение; • наличие сопутствующей патологии*; • невозможность динамического наблюдения	Амоксициллин (J01CA04) внутрь 50–60#, 80–90† мг/кг/сут	Амоксициллин + клавулановая кислота (J01CR02) внутрь‡ 45–60 мг/кг/сутки в 2–3 приема. Амоксициллин + клавулановая кислота (J01CR02) внутрь§ 80–90 мг/кг/сутки в 2–3 приема Ампициллин + [сульбактам] (J01CR01): 2–6 лет – 250 мг 3 раза в сутки, 6–12 лет – 250–500 мг 3 раза в сутки. Цефтриаксон (J01DD04) 50–80 мг/кг/сут в 1 введение
Острый тонзиллофарингит	• только в случае доказанной бактериальной инфекции	Амоксициллин (J01CA04) внутрь до 12 лет – 50 мг/кг/сут, после 12 лет – 500 мг 2–3 раза в сут	Амоксициллин + клавулановая кислота (J01CR02) внутрь 40 мг/кг/сутки в 2–3 приема (детям до 12 лет) 875/125 мг 2 раза в сутки (детям старше 12 лет)

* Наличие в качестве сопутствующей патологии клинически подтвержденного иммунодефицита, генетических заболеваний, обуславливающих несостоятельность работы системы мукоцилиарного транспорта (муковисцидоз, синдромы цилиарной дискинезии) и некомпенсированного сахарного диабета 1-го типа.

† При отсутствии факторов риска устойчивости пневмококка к β-лактамам (применение антибиотиков в предшествующие 3 мес., наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения; дети, проживающие в закрытых учреждениях).

‡ При наличии факторов риска устойчивости пневмококка к β-лактамам (применение антибиотиков в предшествующие 3 мес., наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения; дети, проживающие в закрытых учреждениях).

§ Факторы риска наличия штамма возбудителя, продуцирующего β-лактамазы (*H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*), наличие сопутствующих заболеваний (коморбидная патология), иммуносупрессивные состояния, неуспешная предшествующая антибактериальная терапия амоксициллином.

¶ В случае выделения, высокой вероятности или высокой региональной распространенности пенициллин-резистентных штаммов пневмококка.

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином (β-лактамный антибиотик), ингибирующим пенициллинсвязывающие белки, которые играют важную роль в биосинтезе структурных элементов клеточной стенки бактерий². Ингибирование синтеза структурных белков (пептидогликана) приводит к ослаблению клеточной стенки, после чего обычно следует лизис и гибель бактериальной клетки.

Механизм действия амоксициллина представлен на рис. 1³. Амоксициллин необратимо ингибирует транспептидазу, сшивающую молекулы пептидогликана, тем самым угнетая синтез клеточной стенки бактерий, вызывая лизис возбудителей. Таким образом, препарат обладает бактерицидным действием.

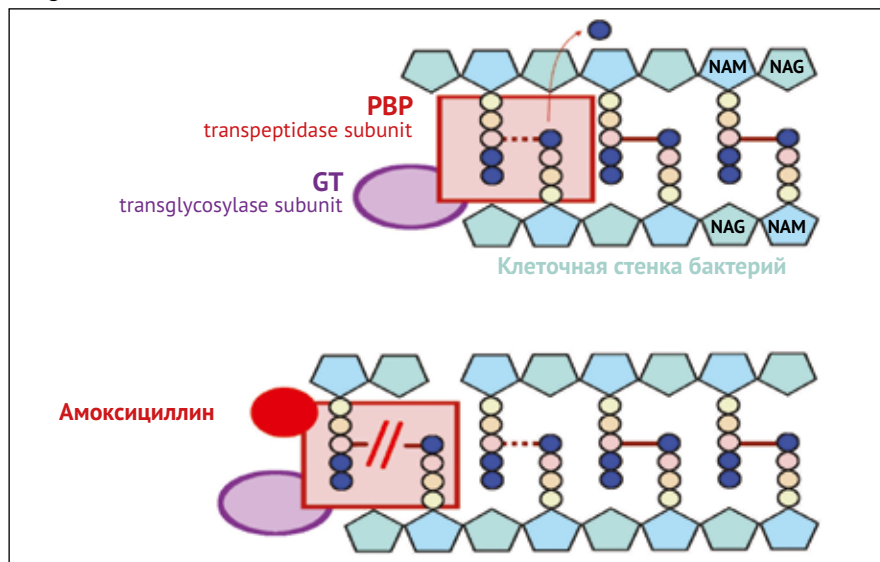
Амоксициллин выпускается в разных формах: таблетки, суспензии, порошки для приготовления суспензий или парентерального введения, а также в виде диспергируемых

таблеток. Основные преимущества диспергируемых форм антибактериальных препаратов:

- более высокая биодоступность;
- высокая клиническая эффективность;
- благоприятный профиль переносимости;
- удобство использования;
- фармакоэкономические преимущества [12].

● **Рисунок 1.** Механизм действия амоксициллина

● **Figure 1.** Mechanism of amoxicillin action



PBP – пенициллин-связывающие белки; GT – гликозилтрансфераза.

² Государственный реестр лекарственных средств. Амоксициллин ЭКСПРЕСС. Номер регистрации ЛП-005523, дата регистрации 20.05.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=81e97387-3c03-44a0-b50a-153f0a43abf4.

³ Amoxicillin – an antibiotic. Available at: <https://www.animalresearch.info/en/drug-development/drug-prescriptions/amoxicillin/>.

При приеме антибиотика в диспергируемой форме отсутствует разрушение препарата в желудке, максимальное всасывание происходит в верхних отделах тонкого кишечника, что обеспечивает более высокие концентрации в крови и минимизирует воздействие на микрофлору кишечника [13]. При приеме внутрь биодоступность амоксициллина в простой таблетированной форме составляет около 70%, в то время как в диспергируемой форме достигает 93%, а время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) – 1–2 ч⁴. Амоксициллин в форме диспергируемых таблеток выпускается в 4 дозировках: 125, 250, 500, 1000 мг и представлен, в частности, российским лекарственным препаратом Амоксициллин ЭКСПРЕСС (ГК «Фармстандарт») [14].

Амоксициллин разрушается β -лактамазами, которые могут вырабатываться некоторыми бактериями, что делает их устойчивыми к амоксициллину. Таким образом, спектр активности незащищенного амоксициллина не охватывает микроорганизмы, продуцирующие данные ферменты⁵. Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных β -лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий. Присутствие клавулановой кислоты в препарате Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС защищает амоксициллин от разрушения ферментами – β -лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина⁶. Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (ГК «Фармстандарт») выпускается в 4 дозировках: 125 + 31,25; 250 + 62,5; 500 + 125; 875 + 125 мг в виде диспергируемых таблеток [14].

Учитывая, что сезонная заболеваемость ОРВИ сохраняется на высоком уровне, имеется высокая частота развития оториноларингологических осложнений и тот факт, что в настоящее время в научной литературе достаточно мало опубликованных работ по лечению бактериальных заболеваний ЛОР-органов у детей с помощью диспергируемых форм антибактериальных препаратов, было предпринято данное исследование. С β -гемолитическим стрептококком группы А связаны 15–37% случаев острых тонзиллофарингитов в детской популяции [15]. Мы рассмотрели на клинических примерах выбор стартового антибактериального препарата в амбулаторных условиях.

⁴ Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биозэквивалентности препаратов Амоксициллин, таблетки диспергируемые, 1000 мг (ЗАО «Лекко», Россия) и Флемоксин Солютаб®, таблетки диспергируемые, 1000 мг (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) у здоровых добровольцев. РКИ 267 05.06.2018. С-Петербург. Режим доступа: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/267-05.06.2018.html>.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Амоксициллин ЭКСПРЕСС. Номер регистрации ЛП-005523, дата регистрации 20.05.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=81e97387-3c03-44a0-b50a-153f0a43abf4.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. Номер регистрации ЛП-005622, дата регистрации 01.07.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cbcd2c282-c598-4afc-b1b9-c1b828a48c4a.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

К девочке, 6 лет, был вызван врач-педиатр в связи с жалобами на высокую лихорадку до 39,5 °С, выраженную боль при глотании.

Из анамнеза жизни: ребенок от физиологической беременности, срочных родов естественным путем, при рождении масса тела 3550 г, рост 53 см. Вакцинирована в соответствии с национальным календарем. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ (редко), краснуха (в возрасте 4 лет).

Больна в течение 3 дней, гипертермия, выраженная боль при глотании. Состояние средней тяжести, адинамия, вялость вследствие интоксикации. Кожные покровы бледные, чистые, сухие. Слизистые полости рта влажные, отмечается яркая гиперемия дужек, мягкого неба, петехиальная сыпь в области мягкого неба и язычка. Небные миндалины увеличены, рыхлые, гиперемизированные, плотные фибринозные налеты с обеих сторон, имеется наличие экссудата (рис. 2А, 2В). Подчелюстные лимфатические узлы увеличены до 2,0 см, умеренно болезненные при пальпации, шейные лимфатические узлы – до 0,8–1,2 см, умеренно болезненные.

Для клинического прогнозирования острого тонзиллофарингита стрептококковой этиологии (β -гемолитического стрептококка группы А, БГСА) разработан ряд шкал. Мы воспользовались шкалой McIsaac (табл. 2). Каждый из присутствующих критериев оценивается в 1 балл, в сумме у данной пациентки получилось 5 баллов – предполагаемая вероятность стрептококковой этиологии составляет более 50%.

Таким образом, возраст ребенка, отсутствие кашля и катаральных явлений, наличие выраженного синдрома интоксикации и лихорадки, картина острого тонзиллофарингита с двусторонними налетами и петехиальной энантемой, реакция регионарных лимфоузлов с большой вероятностью свидетельствуют о стрептококковом генезе заболевания, диагноз «стрептококковый тонзиллит» (J03.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)).

● **Рисунок 2.** Острый тонзиллофарингит
● **Figure 2.** Acute tonsillopharyngitis



А – петехиальная энантема на мягком небе; В – двусторонние плотные налеты на небных миндалинах.

● **Таблица 2.** Шкала Mclsaac для выявления группы пациентов с низким (высоким) риском стрептококкового тонзиллофарингита

● **Table 2.** Mclsaac scale to identify a group of patients at low (high) risk of streptococcal tonsillopharyngitis

Критерий	Оценка	
Температура выше 38 °C	1	
Отсутствие кашля	1	
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1	
Отечность миндалин и наличие экссудата	1	
Возраст, лет: • 3–14 • 15 и старше	1 0	
Количество баллов	Риск БГСА, %	Тактика
0 1	1–2 5–10	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении
2 3	11–17 28–35	Бактериальное исследование мазка
4 и больше	51–53	Эмпирическое лечение, бактериологическая диагностика

Примечание. БГСА – β-гемолитические стрептококки группы А.

Клинический анализ крови подтвердил бактериальный генез заболевания: высокий лейкоцитоз ($22,4 \times 10^9/\text{л}$) нейтрофильного характера со сдвигом влево (плазматциты – 6, сегментоядерные нейтрофилы – 64, лимфоциты – 13, моноциты – 14), ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 42 мм/ч. Экспресс-тест выявил стрептококковую природу тонзиллита (*S. pyogenes*). Этиотропная диагностика явилась основанием для использования системных β-лактамов антибиотиков.

С учетом того что девочка редко болела, не принимала антибиотики в течение нескольких последних месяцев и не относится к группе риска, был назначен Амоксициллин ЭКСПРЕСС в диспергируемой форме 50 мг/кг/сут (375 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней согласно клиническим рекомендациям. На начало 3-х суток терапии купирована интоксикация и лихорадка, отмечалось уменьшение боли в горле. Полный клинический эффект был достигнут на 5-е сутки болезни.

Таким образом, использование Амоксициллина ЭКСПРЕСС позволило добиться быстрого клинического улучшения, сократить заразный период и предотвратить возможные осложнения. Другими достоинствами препарата являются приятный вкус, хорошая биодоступность и относительно низкая стоимость.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик, 12 лет, был в контакте с больным ОРВИ одноклассником, заболел остро, отмечалось повышение температуры до 37,9 °C, насморк, катаральные явления.

К врачу не обращался, родители лечили ребенка самостоятельно. На 6-й день болезни обратились к педиатру с жалобами на умеренную боль в горле, насморк, кашель, сохранение субфебрильной температуры.

Из анамнеза: рос и развивался по возрасту, вакцинирован по национальному календарю. Перенес инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии, ветряную оспу, болеет ОРВИ 4–5 раз в год.

При осмотре: состояние средней тяжести, температура 37,3 °C, вялый. Кожные покровы чистые, влажные. Затруднено носовое дыхание, из носа гнойное отделяемое. Отмечается гиперемия слизистых ротоглотки, инъекция сосудов, точечные кровоизлияния, гнойное отделяемое из носа, стекающее по задней стенке глотки (рис. 3). Врач-педиатр принял решение назначить антибактериальные препараты из группы макролидов коротким курсом.

Повторно ребенок обратился через 3 нед. с жалобами на затруднение дыхания, густое гнойное отделяемое из носа, потерю обоняния, умеренную болезненность в области лица, субфебрильную температуру. Боль локализовалась в области переносицы, иррадиировала в верхнюю челюсть. Отмечался шейный и подчелюстной лимфаденит. В клиническом анализе крови обнаружен нейтрофильный лейкоцитоз ($18,7 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ до 35 мм/ч.

Проведением компьютерной томографии (является золотым стандартом диагностики синуситов) был подтвержден диагноз «острый верхнечелюстной синусит» (J01.0 по МКБ-10). Процесс носил двусторонний характер. Ребенок был осмотрен оториноларингологом.

Наличие у пациента совокупности симптомов (3 и более), к которым относят гнойное отделяемое из носа, ощущение давления и болезненность в области лица в месте проекции верхнечелюстных пазух, повышение температуры, вторая волна заболевания (усиление выраженности симптомов после временного улучшения) и лейкоцитоз в клиническом анализе крови (более $15 \times 10^9/\text{л}$) послужили основанием для назначения антибактериальной терапии.

● **Рисунок 3.** ОРВИ, гиперемия слизистой, инъекция сосудов, гнойное отделяемое из носа

● **Figure 3.** ARI, hyperaemia of mucosa, injection of vessels, purulent discharge from the nose



Согласно исследованиям отечественных и зарубежных ученых, 70–75% всех бактериальных острых синуситов вызваны *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [14]. С учетом того что мальчик часто переносил острые респираторные заболевания, лечился с использованием антибактериальных препаратов (пенициллинового ряда и макролидов), было принято решение использовать препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС 500 + 125 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Одновременно с антибактериальной терапией использовали деконгестанты и муколитические препараты. Мы отметили позитивную динамику на 3–4-е сутки лечения: стойкую нормотермию, уменьшение отделяемого, отсутствие болевого синдрома. После проведенного лечения отмечен регресс всех клинических симптомов и нормализация клинического анализа крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно имеющимся в настоящее время отечественным и зарубежным данным, отмечается высокая эффективность терапии бактериальных заболеваний ЛОР-органов при использовании препаратов амоксициллина и его комбинации с клавулановой кислотой в диспергируемых формах. Благодаря продолжающейся клинической эффективности амоксициллина против основных респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*), а также его низкой токсичности и стоимости

большинство национальных и международных руководств рекомендуют его в качестве препарата первой линии для лечения острых респираторных инфекций и бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов.

При отсутствии факторов риска устойчивости возбудителей к β -лактамам рекомендуется использование Амоксициллина ЭКСПРЕСС. В случае наличия данных факторов или неэффективности предшествующей терапии предпочтение следует отдавать препарату Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. Препараты показали свою высокую эффективность в амбулаторных условиях, что доказывают в том числе два представленных клинических случая.

Таким образом, прием препаратов Амоксициллин ЭКСПРЕСС и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС у детей с ЛОР-патологией бактериального генеза способствует ликвидации основных клинических симптомов в среднем к 3–4-му дню болезни. Безопасность препарата оценена по следующим критериям: переносимость, возникновение побочных реакций. Согласно нашим данным, препараты Амоксициллин ЭКСПРЕСС и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС обладают хорошей переносимостью, нежелательных эффектов при их приеме не выявлено.

Поступила / Received 08.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2024
Принята в печать / Accepted 06.02.2024

Список литературы / References

- Еремич СА, Дворяничков ВВ, Рязанцев СВ, Павлова СС, Ситников СИ. Особенности патогенетической антибактериальной терапии ЛОР-органов в современных условиях. *РМЖ*. 2023;(1):32–37. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_patogeneticheskoy_antibakterialnoy_terapii_LOR-organov_v_sovremennyh_usloviyah/. Eremich SA, Dvorianichikov VV, Ryzantsev SV, Pavlova SS, Sitnikov SI. Patterns of pathogenetic antibacterial therapy concerning ENT organs in modern conditions. *RMJ*. 2023;(1):32–37. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_patogeneticheskoy_antibakterialnoy_terapii_LOR-organov_v_sovremennyh_usloviyah/.
- Cohen R, Haas H, Lorrot M, Biscardi S, Romain O, Vie Le Sage F, Hentgen V, Grimpel E. Antimicrobial treatment of ENT infections. *Arch Pediatr*. 2017;24(Suppl. 12):S9–S16. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(17\)30512-2](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(17)30512-2).
- Zaidov EYa. The Prevalence and Structure of ENT Diseases in Children. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2022;7(1):197–202. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.197>.
- Синёва ЕЛ, Панкова ВВ, Саранча ЕО. Распространенность и структура заболеваний ЛОР-органов у детей промышленных регионов. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(2):48–52. <https://doi.org/10.17116/otorino201580248-52>.
- Sineva EL, Pankova VB, Sarancha EO. The prevalence and structure of ENT diseases in the children residing in the industrial regions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(2):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580248-52>.
- Rama Krishnam Raju M, Fareeduddin M. Prevalence of ear, nose and throat disorders in children at government district hospital Vizianagaram. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2020;6(3):497–500. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20200623>.
- Петрова ЛГ, Чайковский ВВ, Рыбак ПР. Фаринголарингеальный рефлюкс как одна из причин хронического секреторного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(1):19–21. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/1/030042-4668201314>.
- Petrova LG, Chaikovskiy VV, Rybak PR. Pharyngolaryngeal reflux as one of the causes of chronic excretory otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(1):19–21. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/1/030042-4668201314>.
- Krajewska Wojciechowska J, Krajewski W, Zatoński T. The Association Between ENT Diseases and Obesity in Pediatric Population: A Systemic Review of Current Knowledge. *Ear Nose Throat J*. 2019;98(5):E32–E43. <https://doi.org/10.1177/0145561319840819>.
- Hall A, Maw R, Iles-Caven Y, Gregory S, Rai D, Golding J. Associations between autistic traits and early ear and upper respiratory signs: a prospective observational study of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) geographically defined childhood population. *BMJ Open*. 2023;13(3):e067682. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067682>.
- Marengo R, Ortega Martell JA, Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther*. 2020;9(2):275–290. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00289-3>.
- López Martín D, Piñeiro Pérez R, Martínez Campos L, Ares Álvarez J, de la Calle Cabrera T, Jiménez Huerta I et al. Update of the consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of acute otitis media and sinusitis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;98(5):362–372. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.03.006>.
- Бердникова НГ, Сереброва СЮ, Цыганко ДВ. Сохраняет ли сегодня свои позиции амоксициллин? *РМЖ*. 2012;(6):329–335. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_%20dykhatelnykh_putey/Sohranyaet_li_segodnya_svoi_pozicii_amoksicillin/.
- Berdnikova NG, Serebrova SY, Tsyganko DV. Does amoxicillin still hold its position today? *RMJ*. 2012;(6):329–335. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_%20dykhatelnykh_putey/Sohranyaet_li_segodnya_svoi_pozicii_amoksicillin/.
- Зырянов СК, Байбулатова ЕА. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3-4):81–91. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
- Zyryanov SK, Baibulatova EA. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(3-4):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
- Орлова НВ. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии. *Медицинский совет*. 2022;(8):89–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97>.

- Orlova NV. Antibiotic resistance and modern strategy of antibacterial therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(8):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97>.
14. Зайцева СВ, Зайцева ОВ, Локшина ЭЭ. Рациональный выбор антибактериальной терапии у детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2023;(1):63–72. <https://doi.org/10.21518/ms2023-004>.
- Zaytseva SV, Zaytseva OV, Lokshina EE. Rational choice of antibiotic therapy in children with acute respiratory infections of the upper respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(1):63–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-004>.
15. Дайхес НА, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. *Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. М.; 2021. 51 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2.

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.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; o.v.borisova@samsmu.ru

Бочкарева Наталья Михайловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 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, 89; n.s.polezhaeva@samsmu.ru

Яшкина Ольга Николаевна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; o.n.yashkina@samsmu.ru

Царёва Наталья Герасимовна, ассистент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; n.g.careva@samsmu.ru

Гадельшина Дания Мунировна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 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, Chapayevskaya 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, Chapayevskaya 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, Chapayevskaya 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, Chapayevskaya 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, Chapayevskaya 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, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; dr_danija@mail.ru

Оценка специфичности иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом

В.А. Аксенова^{1,2}, Е.К. Дементьева¹, А.В. Казаков^{1,2,3,4,5,6,7}, alexeykazakov1982@yandex.ru, Н.И. Клевно^{1,2,5}, М.А. Сновская³, А.А. Жужула³, Н.М. Алабьева³, Д.А. Кудлай^{2,6,7}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

⁶ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁷ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Применение генно-инженерных биологических препаратов в течение последних десятилетий в лечении ревматических заболеваний привели к существенному улучшению прогноза в данной группе пациентов. Однако на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-α (иФНО-α) риск развития туберкулеза повышается в десятки раз.

Цель. Оценить специфичность и безопасность пробы Манту, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, IGRA-тестов: TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ, QuantiFERON-TB GIT у пациентов от 5 до 18 лет, относящихся к группе риска по развитию туберкулеза, в связи с приемом иммуносупрессивной терапии, в т. ч. генно-инженерных биологических препаратов.

Материалы и методы. Данное клиническое исследование представляет собой проспективное одноцентровое открытое исследование, под наблюдением находились 120 пациентов. Среди пациентов преобладали девочки – 71 (59,2%), средний возраст составил 12 лет (95% ДИ [5,2–17,4]). В рамках терапии основного заболевания пациенты в подавляющем большинстве случаев (78,3%) получали препараты иФНО-α: этанерцепт (67 человек), адалимумаб (25 человек), голимумаб (2 человека).

Результаты и обсуждение. По результатам комплексного медицинского обследования, включая компьютерную томограмму органов грудной клетки, наличие активного туберкулеза не установлено ни у одного из пациентов. Положительный результат пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным был зарегистрирован у 0,8% исследуемых, пробы Манту – у 46,6%, T-СПОТ.ТБ – у 1,7%, TB-Feron IGRA и QuantiFERON-TB GIT – по 0,8%. При оценке безопасности было отмечено, что в течение 28 дней после проведения исследования ни у одного из 120 пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений. Пациенты нуждаются не только в соответствующем скрининге перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании. Всем детям, получающим генно-инженерные биологические препараты, должны проводиться туберкулиновые пробы один раз в 6 мес. и перед началом биологической терапии.

Выводы. Проба Манту с 2 ТЕ имеет низкую специфичность (0,49), а проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (0,99), TB-Feron IGRA (0,99), T-СПОТ.ТБ (0,98) и QuantiFERON-TB GIT (0,99) обладают высокой специфичностью и безопасны в качестве тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Ключевые слова: туберкулез у детей, ювенильный идиопатический артрит, латентная туберкулезная инфекция, иммунологические тесты, IGRA-тесты

Для цитирования: Аксенова ВА, Дементьева ЕК, Казаков АВ, Клевно НИ, Сновская МА, Жужула АА, Алабьева НМ, Кудлай ДА. Оценка специфичности иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Медицинский совет.* 2024;18(1):54–63. <https://doi.org/10.21518/ms2024-041>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of specificity of immunologic tests for detection of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis

Valentina A. Aksenova^{1,2}, Elena K. Dementyeva¹, Alexey V. Kazakov^{1,2,3,4,5}, alexeykazakov1982@yandex.ru, Nadezhda I. Klevno^{1,2,5}, Marina A. Snovskaya³, Anastasia A. Zhuzhula³, Natalia M. Alyabieva³, Dmitry A. Kudlay^{2,6,7}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

³ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119926, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

⁶ Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

⁷ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. The use of genetic engineering biological agents (GEBA) in the treatment of rheumatic diseases over the past decades has led to a significant improvement in the prognosis in this group of patients. However, against the background of anti-tumor necrosis factor α therapy (anti TNF- α), the risk of developing tuberculosis increases tenfold.

Aim. To evaluate the specificity and safety of Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen (RTA) test, IGRA tests: TB-Feron IGRA, T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB GIT in patients from 5 to 18 years of age, who are at risk for the development of tuberculosis, due to the use of immunosuppressive therapy, including GEBP.

Materials and methods. This clinical trial is a prospective single-center open-label study with 120 patients under observation. Girls predominated among the patients – 71 (59.2%), the average age was 12 years (95% CI [5.2–17.4]). As part of the treatment of the underlying disease, patients in the vast majority of cases (78.3%) received iFNO- α drugs: etanercept (67 people), adalimumab (25 people), golimumab (2 people).

Results and discussion. According to the results of a comprehensive medical examination, including CT scan of the chest organs, the presence of active tuberculosis was not established in any of the patients. A positive result of the RTA sample was registered in 0.8% of the subjects, Mantoux test in 46.6%, T-SPOT.TB – 1.7%, TB-Feron IGRA and QuantiFERON-TB GIT – 0.8% each. During the safety assessment, it was noted that within 28 days after the study, none of the 120 patients had any adverse events. Patients need appropriate screening before starting treatment and regular follow-up examinations.

Conclusions. The Mantoux test with 2 TE has low specificity (0.49), and the sample with RTA (0.99), TB-Feron IGRA (0.99), T-SPOT.TB (0.98) and QuantiFERON-TB GIT (0.99) are highly specific and safe as tests for detecting tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: tuberculosis in children, juvenile idiopathic arthritis, latent tuberculosis infection, immunological tests, IGRA tests

For citation: Aksenova VA, Dementyeva EK, Kazakov AV, Klevno NI, Snovskaya MA, Zhuzhula AA, Alyabieva NM, Kudlay DA. Assessment of specificity of immunologic tests for detection of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-041>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед., развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1].

Ювенильный идиопатический артрит – одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний (РЗ), встречающихся у детей. Заболеваемость ЮИА составляет 2–16 на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Чаще болеют девочки [1–3].

В раннем детском возрасте и при полиартикулярном суставном синдроме ЮИА наиболее часто встречаются

нарушения роста и развития ребенка. Для ЮИА характерны ранняя инвалидизация. Ухудшение качества жизни связано с прогрессирующей деструкцией суставов, выраженными внесуставными проявлениями у ряда больных, угрозой слепоты из-за тяжелого поражения глаз в исходе этого заболевания. РЗ относятся к числу распространенной и тяжелой патологии человека, инвалидизирующей пациентов, приводящей к уменьшению продолжительности жизни и требующей иммуносупрессивной терапии, в т. ч. применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), оказывающих избирательное воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса [2, 4].

До конца XX в. прогноз ЮИА оставался мало предсказуемым, до 40% детей становились инвалидами,

а системные, тяжелые формы заболевания иногда заканчивались летальным исходом, до 30% пациентов не отвечали на стандартную базисную иммуносупрессивную терапию. В XXI в. в практику вошло использование ГИБП, способных надежно подавить воспаление и прогрессирование деструкции суставов [2, 4].

В последние два десятилетия применение ГИБП позволило достичь радикального перелома в лечении ЮИА. Благодаря быстрому действию они купируют воспаление и тормозят разрушение сустава. Препараты генной инженерии при ревматоидном артрите (РА) признаны врачами золотым стандартом лечения. ГИБП, так же как и глюкокортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, оказывают мощное воздействие на иммунную систему.

В детской практике при ЮИА чаще применяются ингибитор интерлейкина-6 – тоцилизумаб, ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) – этанерцепт, адалимумаб, ингибитор цитотоксических Т-лимфоцитов – абатацепт. Применение этих препаратов ассоциируется с риском развития оппортунистических инфекций (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также с повышенным риском реактивации любой латентной инфекции. Помимо этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в т. ч. с летальным исходом.

Туберкулез остается наиболее распространенной инфекцией, ежегодно поражающей свыше 10,6 млн человек и вызывающей около 1,3 млн смертей¹.

Многочисленные исследования установили высокую частоту туберкулеза у больных ревматическими заболеваниями, подтвердив важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии и в процессе лечения² [5, 6].

Таким образом, рост числа больных с ревматическими заболеваниями длительно, а иногда пожизненно получающих ГИБП формирует новую группу риска по туберкулезу, нуждающуюся в регулярном мониторинге туберкулезной инфекции, для чего необходима обоснованная информация по использованию новых диагностических методов туберкулезной инфекции перед началом иммуносупрессивной терапии у детей. По данным научной литературы, это тема на настоящий момент является малоизученной [5, 7].

Все вышесказанное диктует необходимость проведения сравнительных исследований для изучения чувствительности и специфичности различных методов иммунодиагностики для своевременной профилактики развития активного туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию.

Целью исследования являлась оценка специфичности иммунологических проб (проба с АТР, проба Манту с 2 ТЕ, TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ, QuantiFERON-TB GiT)

у пациентов, относящихся к группе риска по развитию туберкулеза, в связи с приемом иммуносупрессивной терапии, в т. ч. ГИБП, а также оценка частоты нежелательных явлений на проведение этих проб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное клиническое исследование представляет собой проспективное одноцентровое открытое исследование в рамках проекта НИР «Оптимизация выявления латентной туберкулезной инфекции у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №12 от 23.12.2021).

Были обследованы пациенты в возрасте от 5 до 18 лет, находящиеся на плановой госпитализации в отделении ревматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, всего 120 пациентов.

Пациенты могли пройти скрининг и принять участие в исследовании только после подписания информированного согласия (учитывая возраст, согласие подписывали родители пациентов). После подписания информированного согласия пациенты оценивались по критериям включения/невключения. Если пациент соответствовал хотя бы одному критерию неключения, то он не мог дальше принимать участие в исследовании. Получение информированного согласия на взятие крови для исследования и проведение внутрикожной пробы в исследовательских целях обеспечивалось медицинскими работниками.

Во время исследования было запланировано по 4 визита для каждого пациента (Визит 0 (скрининговый), Визит 1, Визит 2 и Визит 3).

Визит 0 (скрининговый визит) включал в себя первичное обследование в соответствии с общепринятыми принципами диагностики и мониторинга, которое предусматривало получение информированного согласия, присвоение индивидуального номера, сбор анамнеза жизни, аллергологического анамнеза, жалоб, сбор информации о критериях включения/невключения, физикальное обследование, измерение ЧСС, ЧД, АД, а также забор крови для проведения тестов Т-СПОТ.ТБ, QuantiFERON, TB-feron IGRA.

Визит 1 предусматривал проведение внутрикожных проб с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ, оценку наличия нежелательных явлений после введения диагностикомов. Постановка внутрикожных проб проводилась в соответствии с действующей инструкцией по применению медицинских препаратов. Препараты в дозе 0,1 мл вводили во внутреннюю поверхность средней трети предплечья правой или левой руки. Для проведения проб использовался шприц объемом 1 мл, снабженный короткой скошенной иглой (туберкулиновый шприц).

Во время Визита 2 (через 72 ч после Визита 1) проводилась оценка реакции на внутрикожные пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ и на наличие нежелательных явлений, возникших после проведенных

¹ World Health Organization. Global tuberculosis report. 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

² Вахлярская С.С. Анализ эффективности антагониста некроза опухолей (адалимумаба) и мофетилиа микофенолата в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита: дис... канд. мед. наук. М.; 2014. 161 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005552144>.

внутрикожных проб. Результат кожных проб оценивался в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов.

Визит 3 проводился через 28 дней после Визита 1 и предусматривал оценку наличия нежелательных явлений, возникших после проведенных внутрикожных проб.

Все результаты регистрировались в индивидуальных регистрационных картах (ИРК) участников исследования.

Каждый пациент, принимающий участие в исследовании, находился под наблюдением в течение всего исследования, в т. ч. с применением современных технологий телекоммуникации.

В рамках настоящего исследования был проведен анализ данных (не содержащих персональных данных участников исследования), которые были внесены в ИРК и затем предоставлены для анализа в таблице MS Excel. Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Excel® 2016 MSO (версия 2109 16.0.14430.20154) 32-разрядная. Код продукта: 00333-59091-97459-AA884 в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Все применяемые статистические гипотезы имели двусторонний характер; во всех случаях уровнем статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Демографические и другие исходные характеристики были представлены для всех добровольцев, включенных в исследование (FAS-популяция). Нормальность распределения признаков устанавливалась по критерию Шапиро – Уилка. Для показателей, представляющих собой количественные переменные (включая возраст), указаны следующие значения: арифметическое среднее (Mean), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для среднего. Для качественных и категориальных показателей (пол и др.) представлены абсолютные значения в формате n/N , а также доли (%), где N – число непропущенных значений, а n – число значений с наличием наблюдаемого признака.

Предварительный расчет выборки для оценки специфичности оценивался как относительная частота в бинарном распределении.

Для N пациентов дисперсия оцененной специфичности рассчитывается как $\text{Var}(\hat{u}) = u(1 - u) / N$, где u – (неизвестная) истинная специфичность. Для фиксированного значения N $\text{Var}(\hat{u})$ достигает своего максимума при $u = 0,5$. При $N = 150$ этот максимум составляет $0,25/N = 0,0017$, что соответствует стандартному отклонению $SD(\hat{u}) = \sqrt{\text{Var}(\hat{u})} = 0,041$. Поскольку истинная специфичность ожидается выше 0,5, стандартное отклонение 0,041 является наихудшим сценарием. При более реалистичном значении истинной специфичности 0,9 (в результате проведения исследований по оценке специфичности АТР, тестов IGRA специфичность составляет более 90%) соответствующее стандартное отклонение становится 0,024, что считается приемлемой точностью оценки.

В ходе исследования оценена специфичность пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с АТР, а также IGRA-тестов: TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ и QuantiFERON-TB GIT.

Специфичность определялась как относительная частота лиц в здоровой популяции (т. е. без воздействия МТб), у которых наблюдается отрицательная реакция после проведения пробы (отсутствие инфильтрации (папулы) в месте введения). Однако, учитывая отсутствие золотого стандарта для полного исключения наличия туберкулезной инфекции в организме в условиях высокого распространения туберкулеза, полученные положительные результаты иммунологических проб не являются ложноположительными, а свидетельствуют, скорее, о наличии у детей латентной туберкулезной инфекции. При этом исключение активного туберкулеза у детей исследуемой выборки позволяет рассчитать специфичность тестов применительно к выявлению активного заболевания:

Специфичность = истинно отрицательные результаты пробы / (истинно отрицательные результаты пробы + положительные результаты пробы).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование вошло 120 пациентов. При госпитализации детей в отделение ревматологии было проведено комплексное медицинское обследование, в т. ч. и с применением КТ ОГК, по результату которого наличие активного туберкулезного процесса, а также посттуберкулезных остаточных изменений не установлено ни у одного из пациентов.

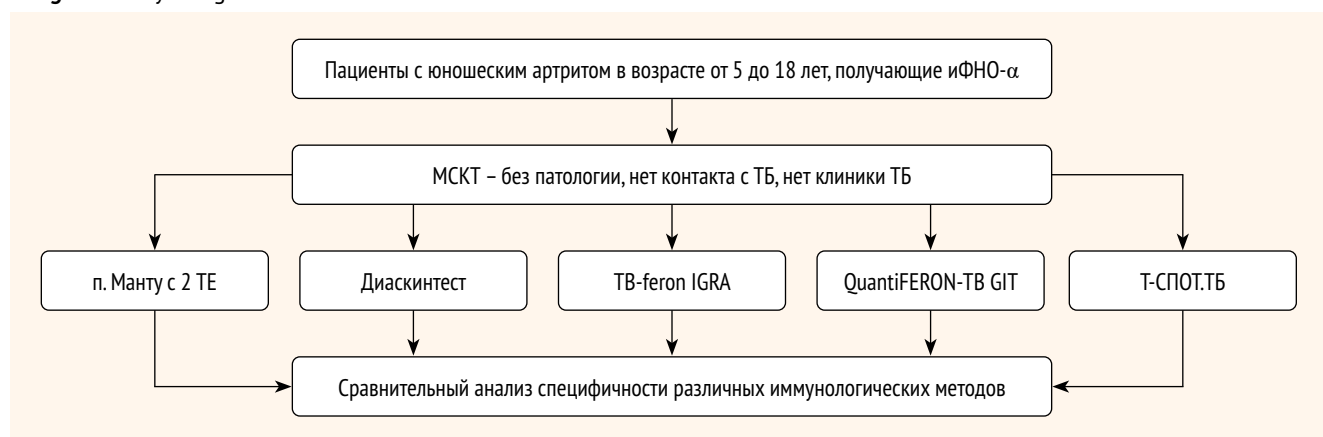
Характеристики пациентов, включенных в исследование, которым была проведена проба Манту с 2 ТЕ, проба с АТР, TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ, QuantiFERON-TB GIT, представлены следующими показателями (*pus.*).

Среди пациентов преобладали девочки – 71 (59,2%), средний возраст составил 12 лет (95% ДИ [5,2–17,4]), мальчики составили 40,8% (49), средний возраст – 13 лет (95% ДИ [5,6–17,7]). Среди форм РЗ наиболее часто встречался юношеский полиартрит – 47,5% (57), пауциартрикулярный юношеский артрит – 25,8% (31), юношеский анкилозирующий спондилоартрит – 10,8% (13), ювенильный ревматоидный артрит – 7,5% (9), ювенильный артрит с системным началом – 6,7% (8) и 2 пациента с ювенильной системной склеродермией (1,7%).

В рамках терапии основного заболевания пациенты в подавляющем большинстве случаев (78,3%) получали препараты ИФНО-α: этанерцепт (67 человек), адалимумаб (25 человек), голимумаб (2 человека) в монорежиме или в сочетании с метотрексатом, в остальных случаях пациенты получали препараты ингибитора интерлейкина-6 – тоцилизумаб, саримумаб, ингибиторы янус-киназ – упадациитиниб, тофациитиниб, сульфасалазин, метотрексат в монорежиме. Также были пациенты, получающие НПВС, которым планировалось назначение ГИБП.

Во время Визита 2 результат пробы с АТР был оценен как положительный у 1/120 (0,8%) пациентов. Размер папулы составил 13,0 мм. При расчете специфичности использовались полученные данные: истинно отрицательные результаты пробы – 119, положительные результаты пробы – 1. Специфичность = $119 / (119 + 1)$. Таким образом, специфичность пробы с АТР составляет 0,99 (*табл.*).

- **Рисунок.** Дизайн исследования
● **Figure.** Study design



- **Таблица.** Результаты иммунологических проб и IGRA-тестов
● **Table.** Results of immunological tests and IGRA tests

Метод	АТ (р. Манту)	АТР (Диаскинтест)	T-СПОТ.ТБ	TB-Feron IGRA	QuantiFERON-TB GIT
Положительный результат (абс/%)	55/46,6	1/0,8	2/1,7	1/0,8	1/0,8
Сомнительный (пограничный) результат (абс/%)	9/7,6	0	7/5,8	0	0
Отрицательный результат (абс/%)	54/45,8	119/99,2	111/92,5	119/98,2	119/99,2
Специфичность (TNR)	0,49	0,99	0,98	0,99	0,99

Проба Манту не проводилась по медицинским показаниям 2 пациентам. Результат пробы Манту с 2 ТЕ был оценен как положительный у 55/118 (46,6%) пациентов, отрицательный – у 54/118 (45,8%) пациентов. Средний размер папулы составил 10,3 (95% ДИ [5,4–17,6]) мм. Им был выставлен диагноз «Латентная туберкулезная инфекция» и рекомендовано дообследование у фтизиатра.

При расчете специфичности использовались полученные данные: истинно отрицательные результаты пробы – 54, положительные результаты пробы – 55. Специфичность = $54 / (54 + 55)$. Таким образом, специфичность пробы Манту с 2 ТЕ составляет 0,49.

Результат теста Т-СПОТ.ТБ был положительный у 2/120 (1,7%) пациентов, отрицательный – у 111/120 (92,5%) пациентов. У 7 пациентов был получен пограничный результат. Специфичность была рассчитана аналогичным образом: истинно отрицательные результаты пробы – 111, положительные результаты пробы – 2. Специфичность = $111 / (111 + 2)$, что составляет 0,98.

Тест TB-Feron IGRA был положительный у 1/120 (0,8%) пациентов, отрицательный – у 119/120 (98,2%) пациентов. Специфичность была рассчитана аналогичным образом: истинно отрицательные результаты пробы – 119, ложноположительные результаты пробы – 1. Специфичность = $119 / (119 + 1)$, что составляет 0,99.

Проба QuantiFERON-TB GIT была положительной у 1/120 (0,8%) пациентов, отрицательной – у 119/120 (98,2%) пациентов. Специфичность была рассчитана аналогичным образом: истинно отрицательные результаты пробы – 119, ложноположительные

результаты пробы – 1. Специфичность = $119 / (119 + 1)$, что составляет 0,99.

При оценке безопасности было отмечено, что в течение 28 дней после проведения пробы Манту с 2 ТЕ пробы с АТР, а также IGRA-тестов – TB-Feron IGRA, Т-СПОТ.ТБ и QuantiFERON-TB GIT ни у кого из 120 пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений.

Необходимо отметить, что, учитывая высокую чувствительность и специфичность IGRA-тестов и проб с АТР, дети с наличием сомнительных (пограничных) результатов этих тестов и проб должны быть отнесены в группу детей, подлежащих обязательному обследованию у профильных специалистов фтизиатров, т. к. в таких случаях нельзя исключить более раннее реагирование этого теста на наличие инфекционного возбудителя в латентном состоянии в организме ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема возникновения активного туберкулеза у ревматологических больных актуальна для России. Взаимное влияние различных по этиологии заболеваний, когда лечение одного провоцирует активность другого, необходимо изучать в период разработки и внедрения новых инновационных подходов к лечению. По мнению многих авторов, применение больших доз кортикостероидов и особенно иФНО-α провоцирует развитие активного туберкулеза [8–10].

По данным регистров разных стран, риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии иФНО-α в десятки раз [8, 11]. В противомикробном

иммунитете ФНО- α играет важную роль как ключевой медиатор гранулематозного воспаления: путем индукции апоптоза инфицированных клеток он обеспечивает контроль туберкулезной инфекции в организме человека [4, 12, 13]. Ряд авторов в своих работах приводят данные о том, что на фоне нарастающего применения инфликсимаба у больных РА частота активной туберкулезной инфекции увеличилась в 4 раза. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного туберкулеза у больных РА на фоне лечения иФНО- α возросла в 6,2 раза. В британском регистре биологических препаратов представлены данные о диагностике активной туберкулезной инфекции у 40 больных, получавших иФНО- α . В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев туберкулеза у больных РЗ, получавших иФНО- α . Кроме приема препарата, другими факторами риска развития туберкулеза были возраст, первый год лечения иФНО- α и проживание в эндемичном регионе. Анализ базы данных AERS (Adverse Effects Report System) американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food & Drug Administration – FDA) показал, что на фоне активного внедрения интерферонов в лечение больных РА частота туберкулеза среди них увеличилась в 4 раза. В рандомизированных клинических исследованиях ингибиторов ФНО- α , проведенных в НИИ ревматологии, из 3 280 пролеченных больных у 27 выявлен туберкулез, из них 14 получали инфликсимаб, а 13 – адалимумаб. Считается, что на ранних этапах лечения иФНО- α происходит реактивация латентного туберкулезного процесса, а в более поздние сроки – дальнейшее прогрессирование туберкулезного процесса, что может создавать трудности в лечении туберкулеза из-за быстрого прогрессирования заболевания, развития генерализованных, распространенных и деструктивных форм. Все это демонстрирует необходимость обследования пациентов, которым планируется лечение биологическими препаратами, для исключения латентной туберкулезной инфекции [13–15].

Согласно международным рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology – Европейский альянс ассоциации ревматологов) по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями 2022 г., скрининг на латентный туберкулез должен проводиться в соответствии с национальными и/или международными рекомендациями и обычно включает рентгенографию грудной клетки и анализ высвобождения гамма-интерферона вместо кожной туберкулиновой пробы, если таковая имеется [16].

Ревматологами и фтизиатрами разрабатываются мероприятия по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ГИБП у больных ревматическими заболеваниями [17]. Пациенты нуждаются не только в соответствующем скрининге перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании. Всем детям,

получающим ГИБП, должны проводиться туберкулиновые пробы один раз в 6 мес. и перед началом биологической терапии. В течение века во всем мире для диагностики туберкулеза и выявления скрытой туберкулезной инфекции используется туберкулин по методике Пирке (1907), Манту (1912). Основным недостатком туберкулиновой пробы является большое число ложноположительных реакций в связи с перекрестными реакциями антигенов туберкулина, которые содержатся во многих видах микобактерий и в штаммах бациллы Кальметта – Герена (BCG). В метаанализе 14 зарубежных исследований совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила 71% [17]. Большой обзор зарубежной литературы с метаанализом, проведенный M. Rangaka et al., указывает, что положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической значимостью для оценки риска развития туберкулеза (чувствительность кожной пробы с туберкулином составила 77,18 (66,44–85,25), а специфичность – 93,31 (95% ДИ 90,22–95,48) [18]. Также перуанскими учеными доказано, что 70,6% больных РА по сравнению с 26% в контрольной (здоровые люди) группе ($p < 0,01$) имели отрицательную реакцию на туберкулиновую пробу [19].

Низкая специфичность туберкулиновой кожной пробы существенно ограничивает возможности метода при широком использовании вакцинации БЦЖ и при большом резервуаре туберкулезной инфекции, т. е. для большинства стран с повышенной заболеваемостью туберкулезом [20]. Открытие антигенов, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в *Mycobacterium bovis* BCG и большинстве видов микобактерий, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на измерении продукции гамма-интерферона (ИНФ- γ) (Interferon – Gamma Release Assays или IGRA), в ответ на стимуляцию этими антигенами. Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (region of difference) генома, отсутствующего в геноме *Mycobacterium bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий. Эти тесты показали высокую чувствительность и почти абсолютную специфичность. На настоящий момент в России доступны следующие IGRA-тесты:

■ T-SPOT.TB (Оксфорд Иммунотек, Великобритания) – основой является методика Elispot (измерение количества моноклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон γ), в России T-SPOT.TB (Т-СПОТ.ТБ) зарегистрирован в 2012 г. и разрешен к применению федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ и Российского общества фтизиатров по выявлению и диагностике туберкулеза у детей [21–23].

■ QuantiFERON – GIT (QFT-GIT – QIAGEN, Германия) – твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифичной продукции интерферона циркулирующими Т-клетками цельной крови. QFT-GIT разрешен к реализации FDA с 2007 г., в РФ тест перерегистрирован в 2019 г. [21, 22].

■ TB Feron IGRA (производитель SD BIOSENSOR, Корея) – зарегистрирован в РФ в августе 2021 г. [24].

В 2009 г. в России был зарегистрирован диагностический препарат – аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР, Диаскинтест), представляющий собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, продуцируемый *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Российский кожный тест с препаратом АТР является аналогом тестов на выявление гамма-интерферона (IGRA-тест). Для проведения кожной пробы не требуется специального лабораторного оборудования. Российский тест показал высокую чувствительность (более 95%) при сплошном исследовании больных, выявленных в Москве в 2012–2014 гг. [25, 26], а также в других регионах страны: в Новосибирской [27], Рязанской областях [28], Санкт-Петербурге [29].

В России проба с АТР широко применяется для скрининга на туберкулез у детей и подростков в России и странах СНГ с 2009 г. согласно нормативным документам³ [30, 31]. С момента регистрации было проведено более 100 млн проб.

Использование пробы с АТР в качестве метода скрининга по результатам исследований позволило существенно повысить выявляемость туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (у школьников 8–17 лет превышает аналогичную при использовании пробы Манту в 37 раз [32]).

Также для изучения специфичности пробы с АТР в 2015–2016 гг. проведено исследование пациентов в субъекте Российской Федерации с низкой заболеваемостью туберкулезом (г. Москва) у лиц с низким риском развития туберкулезной инфекции (входят в окружение беременных) ($n = 7249$). Положительные или сомнительные результаты пробы с АТР у лиц, находящихся в окружении беременных, в 2015 г. были обнаружены у 0,3% (95% ДИ 0,2–0,6%), в 2016 г. – у 1,0% (95% ДИ 0,7–1,4%) обследованных ($p < 0,05$). Больных туберкулезом в указанной группе не было выявлено. Таким образом, специфичность пробы составила 99,0–99,7% [33].

По данным исследования И.А. Васильевой и соавт., специфичность пробы с АТР составила 97% (95% ДИ: 92–99%) [34]. По данным В.А. Аксеновой и соавт., установлена 100%-ная валидность отрицательного результата пробы с АТР для исключения активного ТБ у детей, не относящихся к группе риска по ТБ, на территориях с благополучной эпидемической ситуацией по заболеванию [20].

По данным российских исследователей, на этапе скрининга туберкулеза проба с Диаскинтестом оказалась положительной лишь у 36,4% больных РЗ с положительной пробой Манту. Получение отрицательных результатов при пробе с АТР позволило воздержаться от превентивной противотуберкулезной терапии при лечении ГИБП более чем у 80% больных (при условии регулярного повторения пробы с АТР каждые 6 мес.) [4, 5, 20].

Данные метаанализа, проведенного международными экспертами, продемонстрировали, что

чувствительность пробы с АТР (Диаскинтест) составила 91,18% (95% ДИ 81,72–95,98) против 88,24% (95% ДИ 78,20–94,01) для туберкулиновой пробы 5 мм; 89,66 (95% ДИ 78,83–95,28) – для QuantiFERON и 90,91% (95% ДИ 79,95–96,16) – для T-SPOT.TB [35]. По данным исследователей, чувствительность TB-Feron ELISA составляет 85,4–90,0% [36, 37].

По результатам проведенной ВОЗ оценки в 2022 г., новые кожные тесты на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) признаны точными, приемлемыми, выполнимыми и экономически эффективными, в т. ч. у детей и лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Новые кожные тесты выделены в новую группу принципиально нового класса кожных проб для раннего выявления туберкулезной инфекции – TBST (Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests)⁴ [38].

Поиск и оценка диагностической значимости новых тестов для выявления латентной туберкулезной инфекции особенно необходимы для пациентов, которым невозможно провести кожные туберкулиновые тесты: наличие у пациента активного увеита, дерматологического заболевания, а также отказ родителей от постановки кожных туберкулиновых проб.

Таким образом, проведенное сравнительное исследование по изучению специфичности и безопасности иммунологических проб (проба с АТР, проба Манту с 2 ТЕ, TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ, QuantiFERON-TB GIT) может использоваться для интерпретации методов иммунодиагностики, результаты которых нужно учитывать для своевременной профилактики развития активного туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию.

ВЫВОДЫ

При оценке результатов исследования установлено, что положительный результат пробы с АТР был зарегистрирован у 0,8% исследуемых, пробы Манту – у 46,6% пациентов, T-СПОТ.ТБ – у 1,7%, TB-Feron IGRA и QuantiFERON-TB GIT – по 0,8% положительных результатов.

Таким образом, проба Манту с 2 ТЕ имеет низкую специфичность (0,49), а проба с АТР (0,99), TB-Feron IGRA (0,99), T-СПОТ.ТБ (0,98) и QuantiFERON-TB GIT (0,99) обладают высокой специфичностью и безопасны в качестве тестов для выявления активного туберкулеза у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Также следует отметить высокую безопасность проб с АТР, IGRA-тестов – TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ и QuantiFERON-TB GIT, т. к. ни у одного из участников исследования в течение 28 дней не было зафиксировано нежелательных явлений.



Поступила / Received 15.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2024
Принята в печать / Accepted 09.02.2024

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2017 г. №124н. Режим доступа: <https://base.garant.ru/71688450/>.

⁴ World Health Organization. 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>.

Список литературы / References

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED. *Textbook of pediatric rheumatology*. 8th ed. Elsevier; 2021. 768 p. Available at: https://www.amazon.com/Textbook-Pediatric-Rheumatology-Petty-FRCPC-dp-0323636527/dp/0323636527/ref=dp_ob_title_bk
- Баранов АА, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Денисова РВ, Чистякова ЕГ и др. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;(1):5–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-terapiya-v-pediatricheskoj-revmatologii>.
Baranov AA, Alekseyeva YE, Valiyeva SI, Bzarova TM, Denisova RV, Chistyakova YeG et al. Biologic therapy in pediatric rheumatology. *Current Pediatrics*. 2011;(1):5–16. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-terapiya-v-pediatricheskoj-revmatologii>.
- Баранов АА, Алексеева ЕИ (ред.). *Детская ревматология. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров*. М.: Педиатр; 2013. 120 с. Режим доступа: https://medorgconsult.ucoz.com/Documents/RA/Standart/Uv_artrit_blok_29-01-2013.pdf.
- Борисов СЕ, Лукина ГВ, Слогоцкая ЛВ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(86):42–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oeyynf>.
Borisov SE, Lukina GV, Slogotskaya LV. Tuberculosis infection screening and monitoring in rheumatic patients receiving gene engineering biologics. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(86):42–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/oeyynf>.
- Санталова ГВ, Бородулина ЕА, Кудлай ДА, Бадаева ДС, Бородулин БЕ, Гасилина ЕС. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(97(2)):50–55. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55>.
Santalova GV, Borodulina EA, Kudlay DA, Badaeva DS, Borodulin BE, Gasilina ES. Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;(97(2)):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55>.
- Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2011;(30(9)):1163–1172. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1720-7>.
- Shovkun LA, Aksenova VA, Kudlay DA, Sarychev AM. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Respir J*. 2018;(52(S62)):PA2733. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2733>.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;(69(3)):522–528. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935>.
- Marie I, Hachulla E, Chérin P, Hellot MF, Herson S, Levesque H, Hatron PY. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;(53(2)):155–165. <https://doi.org/10.1002/art.21083>.
- Parra Ruiz J, Ortego Centeno N, Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol*. 2003;(30(7)):1657–1658. Available at: <https://www.jrheum.org/content/30/7/1657>.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;(59(6)):762–784. <https://doi.org/10.1002/art.23721>.
- Насонов ЕЛ, Козлов РС, Якушин СБ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006;(8(4)):1–11. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/4/cmasc-2006-t08-n4-p314/cmasc-2006-t08-n4-p314.pdf>.
Nasonov EL, Kozlov RS, Yakushin SB. Infectious complications of the Anti-TNF Therapy: "Praemonitus, Praemonitus". *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2006;(8(4)):1–11. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/4/cmasc-2006-t08-n4-p314/cmasc-2006-t08-n4-p314.pdf>.
- Тещенков АВ, Шумилов ПВ, Мякишева ТВ, Авдеева ТГ. Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016;(15(4)):64–71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozniknovenie-i-techenie-latentnoj-tuberkuleznoj-infektsii-u-detey-s-revmatoidnym-artritom>.
Teshchenkov AV, Shumilov PV, Myakisheva TV, Avdeeva TG. Mycobacterium tuberculosis infection as a predictor of the development, course and effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis in children. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2016;(15(4)):64–71. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozniknovenie-i-techenie-latentnoj-tuberkuleznoj-infektsii-u-detey-s-revmatoidnym-artritom>.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor [alpha] (TNF[alpha]) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis*. 2005;(64(4)):2–14. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.044941>.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;(345(15)):1098–1104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>.
- Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;(82(6)):742–753. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223335>.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;(146(5)):340–354. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006>.
- Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;(12(1)):45–55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70210-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70210-9).
- Tubach F, Salmon D, Ravaut P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;(60(7)):1884–1894. <https://doi.org/10.1002/art.24632>.
- Аксенова ВА, Васильева ИА, Клевно НИ, Казаков АВ, Докторов Н.П. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;(101(4)):43–49. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
Aksenova VA, Vasilyeva IA, Klevno NI, Kazakov AV, Doktorova NP. Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children. *Pediatruiya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;(101(4)):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
- Русских ОЕ, Кудлай ДА. Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона гамма) в диагностике туберкулезной инфекции. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;(99(6)):231–235. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>.
Russkikh OE, Kudlay DA. Place of IGRA tests (tests for interferon-gamma determination) in tuberculosis infection diagnosis. *Pediatruiya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;(99(6)):231–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>.
- Литвинов ВИ, Ванеева ТВ, Куликовская НВ. Определение интерферона-гамма в тест-системах IGRA – значение в диагностике туберкулеза, в том числе у иммунокомпрометированных лиц. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2016;(5):36–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qarqpw>.
Litvinov VI, Vaneeva TV, Kulikovskaya NV. Determination of interferon-gamma in IGRA test systems is important in the diagnosis of tuberculosis, including in immunocompromised individuals. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2016;(5):36–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qarqpw>.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Довгалик ИФ, Долженко ЕН, Клевно НИ, Корнева НВ и др. *Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей: клинические рекомендации*. М.; 2016. 44 с. Режим доступа: https://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf.
- Jung J, Jhun BW, Jeong M, Yoon SJ, Huh HJ, Jung CW et al. Is the New Interferon-Gamma Releasing Assay Beneficial for the Diagnosis of Latent and Active *Mycobacterium tuberculosis* Infections in Tertiary Care Setting? *J Clin Med*. 2021;(10(7)):1376. <https://doi.org/10.3390/jcm10071376>.
- Слогоцкая ЛВ, Сенчихина ОЮ, Богородская ЕМ. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок CFP10-ESAT6, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2013;(1):37–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/volqrf>.
Slogotskaya LV, Sentchichina OYu, Bogorodskaya EM. Sensitivity of the test with the tuberculosis allergen, containing recombinant protein ESAT6-CFP10, in new cases of tuberculosis in children and adolescents in Moscow. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2013;(1):37–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/volqrf>.
- Слогоцкая ЛВ, Сенчихина ОЮ, Никитина ГВ, Богородская ЕМ. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. *Педиатрическая фармакология*. 2015;(1):99–103. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/477>.

- Slogotskaya LV, Senchikhina OY, Nikitina GV, Bogorodskaya EM. Effectiveness of tuberculous recombinant allergen skin tests for detecting tuberculosis in children and adolescents of Moscow in 2013. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(1):99–103. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/477>.
27. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Степченко ИМ, Кононенко ВГ. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(5):153–154. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/466>.
Poddubnaya LV, Shilova EP, Stepchenko IM, Kononenko VG. Epidemiological factors and immunological tests when forming tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(5):153–154. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/466>.
 28. Долженко ЕН, Шейкин ЕГ, Серегина ИВ. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):56–57. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/539>.
Dolzhenko EN, Sheikin EG, Seregina IV. Diagnostic capabilities of the tuberculous recombinant allergen in the screening diagnosis of tuberculosis infection in adolescent children in the Ryazan region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(6):56–57. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/539>.
 29. Старшинова АА, Корнева НВ, Ананьев СМ, Довгальчук ИФ, Ильина НИ, Плахтиенко МВ и др. Сравнение диагностической значимости иммунологических тестов (Т-SPOT.TB и пробы Манту с 2 ТЕ) в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(7):133–134. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/745>.
Starshinova AA, Korneva NV, Ananyev SM, Dovgalyuk IF, Ilyina NI, Plakhtienko MV et al. Comparison of diagnostic value of immunological testing (T-SPOT.TB and Mantoux test with 2 TU) in the diagnostics of latent tuberculosis infection in children with allergy in the medical history. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(7):133–134. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/745>.
 30. Аксенова ВА, Клевно НИ, Барышникова ЛА, Кудлай ДА, Николенко НЮ, Курилла АА. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диоскинтест®. М.: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова; 2011. 12 с. Режим доступа: <https://pandia.ru/text/78/004/70379.php>.
 31. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Довгальчук ИФ и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. М.; 2020. 60 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/507_1.
 32. Аксенова ВА, Моисеева НН, Клевно НИ, Одиноев ВС, Баронова ОД. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):9–17. <http://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-9-17>.
Aksenova VA, Moiseeva NN, Klevno NI, Odinets VS, Baranova OD. The effectiveness of various screening methods for early detection of tuberculosis in children and adolescents. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):9–17. (In Russ.) <http://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-9-17>.
 33. Богородская ЕМ, Слогоцкая ЛВ, Белиловский ЕМ, Рощупкина ОМ. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска у взрослого населения города Москвы, 2012–2016 гг. *Туберкулез и социально значимые болезни*. 2017;(2):10–15. Режим доступа: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/002_tub0217.pdf.
Bogorodskaya EM, Slogotskaya LV, Belilovsky EM, Roshchupkina OM. Latent tuberculosis infection in the adult risk groups in Moscow city, 2012–2016. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(2):10–15. (In Russ.) Available at: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/002_tub0217.pdf.
 34. Vasilyeva IA, Aksenova VA, Kazakov AV, Kiseleva YY, Maryandyshev AO, Dolzhenko EN et al. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in Bacillus Calmette-Guérin-vaccinated healthy volunteers. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1042461. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1042461>.
 35. Krutikov M, Faust L, Nikolayevskiy V, Hamada Y, Gupta RK, Cirillo D et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon-γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):250–264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).
 36. Yoo IY, Lee J, Choi AR, Jun YH, Lee HY, Kang JY, Park YJ. Comparative Evaluation of Standard E TB-Feron ELISA and QuantiFERON-TB Gold Plus Assays in Patients with Tuberculosis and Healthcare Workers. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1659. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091659>.
 37. Kobashi Y. Current status and future landscape of diagnosing tuberculosis infection. *Respir Investig*. 2023;61(5):563–578. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.04.010>.
 38. Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Докторова НР, Сысоев ПГ. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике. *Пульмонология*. 2023;33(4):559–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>.
Russkikh OE, Savintseva EV, Kudlay DA, Doktorova NP, Sysoev PG. Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice. *Pulmonologiya*. 2023;33(4):559–567. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>.

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:

Аксенова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая Научным детско-подростковым отделом, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5358-9662>; v.a.aksenova@mail.ru

Дементьева Елена Константиновна, младший научный сотрудник Научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5963-5305>; edementyeva@krug-shar.ru

Казakov Алексей Владимирович, д.м.н., старший научный сотрудник Научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-фтизиатр консультативного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры фтизиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник Научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры фтизиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Сновская Марина Андреевна, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>; snovskaya@nczd.ru

Жужула Анастасия Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>; zhuzhula.aa@nczd.ru

Алабьева Наталья Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>; aliabeve.nm@nczd.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; Scopus Author ID: 57201653374; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>, SPIN-code: 4129-7880; D624254@gmail.com

Information about the authors:

Valentina A. Aksenova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5358-9662>; v.a.aksenova@mail.ru

Elena K. Dementyeva, Junior Researcher of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5963-5305>; edementyeva@krug-shar.ru

Alexey V. Kazakov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Phthisiologist of the Advisory Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Nadezhda I. Klevno, Dr. Sci. (Med.), Leading researcher of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Marina A. Snovskaya, Leading Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>; snovskaya@nczd.ru

Anastasia A. Zhuzhula, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>; zhuzhula.aa@nczd.ru

Natalia M. Alyabieva, Leading Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>; aliabeve.nm@nczd.ru

Dmitry A. Kudlay, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology at the Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Scopus Author ID: 57201653374; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com

Многоликий кашель у ребенка: вопросы дифференциальной диагностики и лечения

А.И. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Н.О. Летова^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0009-3831-3196>, n.mizyun@mail.ru

Н.Л. Потапова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, nataliapotap@yandex.ru

А.В. Марковский¹, <https://orcid.org/0000-0001-9918-4417>, sorcerer-asy@mail.ru

¹ Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

² Читинская центральная районная больница; 672027, Россия, Чита, ул. Ленинградская, д. 57

Резюме

Изучение причин кашля, который является одним из наиболее распространенных респираторных симптомов при обращении за медицинской помощью, остается актуальной проблемой для врачей различных специальностей. В связи с растущим интересом к растительным лекарственным средствам в обзоре представлен анализ эффективности корня алтея лекарственного в лечении кашля. Проанализированы данные современной научной литературы по электронным базам PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Wiley, PubFacts, платформы Springer Link, научного издательского дома Elsevier, «КиберЛенинки». Анализ 80 полнотекстовых обзоров по использованию фитотерапии при лечении кашля свидетельствует о более высоких показателях качества жизни, низкой частоте нежелательных явлений и меньшей выраженности кашля. Авторами также приведены данные о том, что растительная терапия успешно дополняет традиционные методы лечения, обеспечивая более длительные периоды ремиссии при хроническом кашле. Учитывая, что кашель – это защитный рефлекс, ответственный за очищение дыхательных путей от секрета, образующегося в дыхательных путях, частичек пыли, инородных тел, он может быть неприятным симптомом некоторых заболеваний, вызывающим дискомфорт у пациентов. Применение препаратов на основе алтея лекарственного приводит к образованию защитной пленки на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, которая способствует более быстрой регенерации поврежденной слизистой оболочки респираторного тракта, вызванной сухим кашлем. Слизистая оболочка дыхательных путей является тканью с высокой степенью васкуляризации. В связи с этим противовоспалительные фитохимические вещества, которые улучшают восстановление очага поражения, например, локальную неоваскуляризацию, имеют решающее значение для ускорения заживления. Растительный лекарственный препарат, содержащий активный компонент – экстракт корня алтея, полностью отвечает требованиям безопасности и с успехом может применяться у пациентов при острых и хронических респираторных заболеваниях.

Ключевые слова: кашель, дети, отхаркивающие средства, фитопрепараты, алтей лекарственный

Для цитирования: Петрова АИ, Летова НО, Потапова НЛ, Марковский АВ. Многоликий кашель у ребенка: вопросы дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2024;18(1):65–71. <https://doi.org/10.21518/ms2024-010>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The many faces of a cough in a child: Issues of differential diagnosis and treatment

Anzhelika I. Petrova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Nina O. Letova^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0009-3831-3196>, n.mizyun@mail.ru

Natalya L. Potapova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, nataliapotap@yandex.ru

Alexandr V. Markovsky¹, <https://orcid.org/0000-0001-9918-4417>, sorcerer-asy@mail.ru

¹ Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia

² Chita Central District Hospital; 57, Leningradskaya St., Chita, 672027, Russia

Abstract

Studying the causes of cough, which is one of the most common respiratory symptoms when seeking medical help, remains a pressing problem for doctors of various specialties. Due to the growing interest in herbal remedies, in the current study we aimed to analyze the effectiveness of marshmallow root in the treatment of cough. We conducted a systematic search in modern scientific literature in electronic databases PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Wiley, PubFacts, Springer Link platform, scientific publishing house Elsevier, CyberLeninka. An analysis of 80 full-text reviews on the use of herbal medicine in the treatment of cough showed higher quality of life scores, lower rates of adverse events and less severe cough. The authors also provide evidence that herbal therapy successfully complements traditional treatment methods, providing

longer periods of remission for chronic cough. Although coughing is a protective reflex responsible for clearing secretions and foreign bodies from the airways, it can be an unpleasant symptom that causes discomfort in patients. The use of preparations based on root extract of *Althaea officinalis* L leads to the formation of a protective film, which promotes faster regeneration of the damaged mucous membrane of the respiratory tract caused by a dry cough. The mucous membrane of the respiratory tract is a highly vascularized tissue. In this regard, anti-inflammatory phytochemicals that improve lesion repair, such as local neovascularization, are critical to promote healing. The herbal medicinal product containing the active component marshmallow root extract fully meets safety requirements and can be successfully used in patients with acute and chronic respiratory diseases.

Keywords: cough, children, expectorants, herbal remedies, marshmallow medicinal

For citation: Petrova AI, Letova NO, Potapova NL, Markovsky AV. The many faces of a cough in a child: Issues of differential diagnosis and treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-010>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Поражения слизистой оболочки респираторного тракта имеют множество причин, включая вирусные или бактериальные инфекции, раздражение периферических рецепторов аэрополлютантами, инородными телами, избыточной слизью и др. Основным механизмом, отражающим дискомфорт респираторного тракта, является кашель. Физиологически он присутствует у детей в среднем от 10 до 20 раз в сутки. В качестве патологического симптома описывается более 50 причин кашля, связанных и не связанных с патологией органов дыхания [1]. В детском возрасте одной из наиболее частых причин, вызывающих кашель, является острая респираторная вирусная инфекция с поражением верхних и нижних дыхательных путей. Наличие регулярных эпизодов или затяжного кашля может быть связано с рядом других факторов. Проблемы, которые волнуют родителей в связи с кашлем: вероятность развития бронхиальной астмы, развитие осложнений, опасность задохнуться, расстройство сна, дневной дискомфорт. Больше всего родителей беспокоит незнание причины кашля и плана действий для облегчения состояния своего ребенка.

Заболевания, сопровождающиеся кашлем, приводят к значительному увеличению числа дней временной нетрудоспособности при уходе за больным ребенком. Алгоритмы диагностики и лечения состояний, связанных с патологическими изменениями дыхательной системы, зависят от уровня поражения, а также от того, какие структуры вовлекаются в реализацию кашлевого рефлекса. Наряду с современными методами лечения кашля, такими как использование релиз-активных форм препаратов – антагонистов афферентных волокон блуждающего нерва, международное научное сообщество уделяет все больше внимания использованию фитопрепаратов при лечении поражений слизистой оболочки дыхательных путей [2].

Проведен систематический поиск по ключевым словам «кашель», «механизмы развития», «фитотерапия» в электронных базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Wiley, PubFacts, платформы Springer Link, научного издательского дома Elsevier, «КиберЛенинки».

МНОГОЗНАЧНЫЙ КАШЕЛЬ

Частота хронического кашля составляет около 10% [3]. Предлагается уделять симптому кашля особое внимание как варианту хронического в случае, если его длительность у детей младше 14 лет составляет более 4 нед. [4]. Алгоритм маршрутизации такого пациента обязательно должен включать осмотр и обследование у врача-пульмонолога, оториноларинголога и аллерголога. Согласно данным проведенных исследований, около 80% детей с длительным кашлем в процессе верификации диагноза посещают 5 и более врачей [5].

Клинически можно выделить кашель специфический, характерный для того или иного заболевания, и неспецифический – вид кашля, который трудно отнести к какому-либо определенному поражению. Также можно четко обозначить виды кашля, легко узнаваемого при конкретных поражениях респираторного тракта (ожидаемый кашель) (табл. 1).

Лечение неспецифического кашля, начинаемое на амбулаторном этапе, чаще соответствует определенным алгоритмам (табл. 2) [6, 7].

● Таблица 1. Виды кашля [2]

● Table 1. Types of cough [2]

Вид кашля	Заболевание
Лающий	Ларингит
С отхождением большого объема гнойной мокроты в утренние часы	Бронхоэктазы
С отхождением мокроты в виде плотных слепков бронхов	Пластический бронхит
Непродуктивный однообразный, не беспокоящий ночью, при исключении других причин	Психогенный кашель
С репризами	Коклюш, паракоклюш
Битональный	Лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов, раздражение бифуркации трахеи инородным телом

● **Таблица 2.** Принципы терапии в зависимости от причины кашля [2]
 ● **Table 2.** Therapy principles depending on the cough causes [2]

Уровень поражения / причины развития	Нозологическая форма	Патологические изменения	Фармакологическая цель / желаемое действие
Слизистая оболочка ротоглотки	Острая респираторная вирусная инфекция	Раздражение окончаний афферентных волокон инородными частицами, изменением pH, токсинами	Уменьшение чувствительности слизистой за счет увлажнения, уменьшения воспаления
Постназальный затек при ОРВИ/ аденоидите	Аллергический ринит, обострение аденоидита	Механическое раздражение избыточным образованием слизи	Уменьшение отделяемого и воспаления
Воспаление голосовых связок и подскладочного пространства	Ларингит	Отек голосовых связок, воспаление подскладочного пространства	Купирование отека и воспаления
Воспаление слизистой трахеи	Трахеит	Воспаление слизистой оболочки трахеи	Купирование воспаления, улучшение мукоцилиарного клиренса
Воспаление бронхиального дерева	Бронхит, затяжной бактериальный бронхит	Воспаление слизистой оболочки бронхиального дерева	Купирование воспаления, улучшение мукоцилиарного клиренса
Психогенный кашель	Не связан с заболеваниями респираторного тракта	Гипервентиляционный синдром	Лечение основного заболевания

Иногда в терапии кашля можно наблюдать длительное поочередное назначение средств, влияющих на кашель, без конкретного тактического решения, приводящее к неудовлетворенным потребностям как родителей пациентов, так и врачей [8]. Возможно, такая ситуация возникает вследствие недостаточного представления о времени ожидания пользы назначаемой терапии. Для исключения подобного результата необходимо понимание временных критериев оценки эффективности лечения [5].

Необходимо помнить, что причины длительного, хронического кашля различны для взрослых и детей [9–11]. Длительный кашель у ребенка в сочетании с другими дополнительными симптомами (одышка при физической нагрузке, гнойная мокрота, рецидивирующее свистящее дыхание, дефицит массы тела, задержка роста, быстрая утомляемость, стеаторея, деформация грудной клетки) всегда является признаком развития серьезного хронического заболевания бронхолегочной системы [12–14].

При проведении дифференциальной диагностики случаев острого кашля с хроническим необходимо обратить внимание на красные флаги:

- внезапное начало кашля (аспирация инородного тела);
- длительный, возможно, с начала заболевания влажный кашель (аномалия развития, бронхоэктазы);
- кровохарканье (артериовенозная мальформация);
- изменение кашля после перемены положения тела (аномалия развития дыхательных путей, инородное тело);
- связь с приемом пищи (трахеопищеводный свищ);
- рецидивирующая одышка при физической нагрузке (аномалия развития дыхательных путей, бронхиальная астма);
- боли в груди (поражение плевры, трахеит);
- стридор, сохраняющийся на фоне лечения (ларингомаляция, трахеомалиция);

■ ночной кашель (бронхиальная астма, гастроэзофагальный рефлюкс).

Правильная оценка этого распространенного симптома позволяет определить круг дополнительных методов обследования и выбрать правильную тактику ведения пациента [5, 15, 16].

Несмотря на сложность проблемы хронического кашля, преобладающая часть детской популяции сталкивается с острым кашлем, что поддерживает актуальность вопросов диагностики и лечения данного состояния. При проведении опроса родителей об эффективности лечения острого кашля фитопрепараты выбирались из тройки лидеров среди средств, влияющих на вязкость мокроты. Также в числе важного преимущества указывалась безрецептурность фитопрепаратов, что делает их более доступными [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ

Анализ 80 полнотекстовых обзоров по использованию фитотерапии при лечении кашля свидетельствует о более высоких показателях качества жизни, низкой частоте нежелательных явлений и меньшей выраженности кашля. Также авторы приводят данные о том, что растительная терапия успешно дополняет традиционные методы лечения, обеспечивая более длительные периоды ремиссии при хроническом кашле [18, 19].

Фармакологическое действие растительных лекарственных форм или препаратов обусловлено их активными фитохимическими компонентами, такими как алкалоиды, флавоноиды, терпеноиды, фенолы, полифенолы, дубильные вещества, сапонины, полисахариды, белки, липиды и пептиды. Используемые в пульмонологической практике растительные лекарственные средства обладают жаропонижающими,

противовоспалительными, отхаркивающими, противокашлевыми и противовирусными свойствами [20, 21].

Алтей лекарственный (*Althaea officinalis* Linn.) является многолетним травянистым растением, происходящим из Европы и Западной Азии, которое принадлежит к роду *Althaea* семейства Malvaceae. С древних времен данное растение было известно для лечения таких симптомов, как боль в горле, сухой кашель, при язвенной болезни желудка [22, 23]. Его целебные свойства можно связать с тем фактом, что название происходит от греческого слова *althein* – «исцелять» [23]. Современные фармакологические исследования показали, что экстракт корня алтея лекарственного обладает противокашлевым, противовоспалительным, антиоксидантным, антибактериальным, противовирусным, противоязвенным, ранозаживляющим и иммуномодулирующим действием [22–27]. Недавние исследования химического состава показали, что экстракт корня алтея лекарственного содержит сотни различных биологически активных соединений, включая мукополисахариды (5–11,6%), пектин (11%), крахмал (25–35%), моно- и дисахариды, флавоноиды, фенольные кислоты, дубильные вещества, кумарины, скополетин, фитостеролы, аминокислоты, аспарагин и глицин бетаин [28–30]. В настоящее время алтей широко распространен по всему миру благодаря сельскохозяйственному выращиванию с полезным применением в пищевой промышленности, здравоохранении и пищевых добавках [31, 32].

Корень алтея является одним из потенциальных источников растительных полисахаридов, которые традиционно используются для клинического лечения заболеваний дыхательных путей, таких как бронхит, трахеит, коклюш [28, 33]. Полисахариды представляют собой высокомолекулярные полимеры, состоящие из более чем 10 моносахаридов, соединенных гликозидными связями, которые необходимы для клеточного строения [15]. По сравнению с другими биополимерами, такими как белки и нуклеиновые кислоты, полисахариды обладают самой высокой биологической активностью [34, 35]. Они имеют ряд значительных биологических преимуществ, таких как противоопухолевое, антикоагулянтное, противовирусное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и гипогликемическое действие [22, 23, 35]. Большая часть биологической активности и функций полисахаридов связана с иммунной системой [23]. В последнее десятилетие сообщалось о серии исследований полисахаридов из алтейного корня с различными структурными особенностями и биологической активностью, что стимулировало интерес ученых к полисахаридам алтея в фармакотерапии.

M. Sutovska et al. исследовали влияние рамногалактуронана, экстрагированного из корня алтея, на гладкую мускулатуру дыхательных путей морских свинок и показали дозозависимый эффект подавления кашля [36]. Авторы признали, что данный эффект можно объяснить защитным действием на рецепторы кашля. Кашлевой рефлекс очень близок к бронхokonстрикции, и поэтому бронходилатация теоретически может влиять на

противокашлевую активность полисахаридов. В соответствии с фармакокинетическими параметрами растительных углеводов, например, низкой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте, весьма вероятно, что противокашлевый эффект растительных полисахаридов связан с периферическим или рефлекторным механизмом действия. Было показано, что периферический механизм действия некоторых растительных веществ тесно связан с активностью АТФ-чувствительных калиевых каналов и серотонинергических (5-HT) рецепторов [36]. Их локализация в гладких мышцах бронхов, сенсорных и вегетативных нейронах дыхательных путей предполагает их важность в патофизиологии респираторных заболеваний и механизме действия некоторых средств, подавляющих кашель. Активация АТФ-чувствительных калиевых каналов приводит к гиперполяризации клеток, которая является источником широкого спектра процессов ингибирования. Было показано, что серотонин (вместе с ацетилхолином, дофамином и гистамином) играет основную роль в опосредовании кашлевого рефлекса. Согласно данным, рамногалактуронан, выделенный из корней алтея лекарственного, проявлял различные биологические эффекты на кашлевой рефлекс, индуцируемый лимонной кислотой, и реактивность гладкой мускулатуры дыхательных путей *in vitro* и *in vivo*. Он обладал дозозависимым эффектом подавления кашля, сравнимым с опиоидным агонистом кодеином. Более того, действие полимера на подавление кашля существенно не изменялось при предварительной обработке ионных АТФ-чувствительных калиевых каналов селективным антагонистом, и поэтому активация этого типа ионных каналов не участвует в механизме рамногалактуронана подавления кашля. Напротив, предварительная обработка селективным антагонистом 5-HT₂-рецепторов значительно снижала противокашлевую эффективность рамногалактуронана. С этой точки зрения авторы исследования показали, что эффект подавления кашля полимера был вызван серотонинергическими 5-HT₂-рецепторами [36].

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение методологии поверхности отклика (response surface methodology – RSM) для оптимизации процесса экстракции полисахаридов из корней алтея позволило исследователям получить высокую урожайность и антиоксидантную активность полисахаридов. Также были охарактеризованы полисахариды корня алтея, состоящие из рамнозы, галактозы и глюкозы, которые проявляют противоопухолевую активность при раке легких (A549), печени (HepG2) и молочной железы (MCF-7) [23].

Современные принципы лечения бронхиальной астмы основаны на краткосрочных или долгосрочных подходах¹ [37]. Краткосрочное лечение усиливает дилатацию дыхательных путей (купирование бронхоспазма) и обеспечивает быстрое разрешение симптомов; базисная терапия подавляет хроническое воспаление

¹ Global Initiative for Asthma. Diagnosis and management of difficult-to-treat & severe asthma. Available at: <https://ginasthma.org/severeasthma>.

дыхательных путей и обеспечивает контроль над симптомами заболевания². В. Alani et al. изучали бронхорасширяющее действие водного и метанольного экстракта корня алтея на стимулированные гладкие мышцы трахеи у крыс и их агонистические свойства в отношении бета-адренергических рецепторов. Было отмечено, что водно-метанольный экстракт корня алтея значительно ослаблял спазм гладкой мускулатуры бронхальной стенки, вызванный хлоридом калия, пропорционально увеличению дозы экстракта корня алтея [35, 38].

Среди современных растительных отхаркивающих средств большой практический интерес представляют стандартизованные препараты, содержащие сухой экстракт корней лекарственного алтея. Одним из таких препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, является Мукалтишка® компании ОАО «Фармстандарт-Лексредства». Сироп алтея обладает рефлекторным отхаркивающим, а также местным противовоспалительным действием, снижает вязкость бронхиального секрета [39, 40]. Показаниями к применению Мукалтишки® служат заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем с трудноотделяемой мокротой (трахеит, трахеобронхит, бронхит), в составе комплексной терапии.

² Global Initiative for Asthma. Diagnosis and management of difficult-to-treat & severe asthma. Available at: <https://ginasthma.org/severeasthma>.

Мукалтишка® является безрецептурным препаратом и доступен в виде сиропа (флакон 100, 200 мл). Данный препарат может назначаться детям с рождения. Длительность лечения составляет 10–15 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кашель представляет собой актуальную проблему в педиатрической практике. Многообразие данного симптома определяет необходимость обдуманной терапевтической тактики. В качестве полифункциональных препаратов возможно применение растительных средств. Проанализированные исследования показали, что экстракт корней алтея обладает высокой терапевтической активностью в отношении лечения кашля. Было продемонстрировано, что фитотерапия эффективна в уменьшении воспалительных процессов в респираторном тракте. Препарат растительного происхождения Мукалтишка® полностью отвечает требованиям безопасности и с успехом может применяться у пациентов при острых и хронических респираторных заболеваниях.



Поступила / Received 25.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2024

Принята в печать / Accepted 25.01.2024

Список литературы / References

- Чучалин АГ, Абросимов ВН. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 152 с.
- Блохин БМ (ред.). *Детская пульмонология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 960 с.
- Kardos P. Chronischer Husten. *Pneumologie*. 2023;77(8):574–585. <https://doi.org/10.1055/a-1849-4345>.
- 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.2017.01.025>.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS. Managing Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(1):303–329. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.042>.
- Чеботарева ТА, Мазанкова ЛН, Биткова ОС. Современные подходы к терапии острого кашля у детей. *Практика педиатра*. 2020;(1):8–13. Режим доступа: https://medi.ru/docplus/8-13_1_20.pdf.
- Chebotareva TA, Mazankova LN, Bitkova OS. Modern approaches on the treatment of acute cough in children. *Paediatrician Practice*. 2020;(1):8–13. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/docplus/8-13_1_20.pdf.
- Холодова ИН. Особенности терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-102-109>.
- Kholodova IN. Features of cough therapy in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-102-109>.
- Vogelberg C, Cuevas Schacht F, Watling CP, Upstone L, Seifert G. Therapeutic principles and unmet needs in the treatment of cough in pediatric patients: review and expert survey. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03814-0>.
- Hirons B, Rhatigan K, Kesavan H, Turner RD, Birring SS, Cho PSP. Cough in chronic lung disease: a state of the art review. *J Thorac Dis*. 2023;15(10):5823–5843. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1776>.
- Chang AB, Irwin RS, O'Farrell HE, Dicpinigaitis PV, Goel S, Kantar A, Marchant JM. Cough Hypersensitivity Syndrome: Why Its Use Is Inappropriate in Children. *J Clin Med*. 2023;12(15):4879. <https://doi.org/10.3390/jcm12154879>.
- Irwin RS, Oppenheimer JJ, Dunlap W, Lieberman JA, Chang AB. Yardstick for managing cough, part 1: In adults and adolescent patients older than 14 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(3):379–391. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.12.008>.
- O'Grady KF, Grimwood K, Torzillo PJ, Rablin S, Lovie-Toon Y, Kaus M et al. Effectiveness of a chronic cough management algorithm at the transition-
- al stage from acute to chronic cough in children: a multicenter, nested, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(12):889–898. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30327-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30327-X).
- Gallucci M, Pedretti M, Giannetti A, di Palmo E, Bertelli L, Pession A, Ricci G. When the Cough Does Not Improve: A Review on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Front Pediatr*. 2020;8:433. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00433>.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.
- Бородулина ЕА, Катина ЛА, Солдатова СВ. Алгоритм дифференциальной диагностики кашля врачом первичного звена. *Медицинский альянс*. 2023;11(3):6–12. <https://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-3-6-12>.
- Borodulina EA, Katina LA, Soldatova SV. Algorithm for the differential diagnosis of cough by a primary care physician. *Medical Alliance*. 2023;11(3):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-3-6-12>.
- Липидус НИ. Кашель. Место фитотерапии в лечении. *Медицинский совет*. 2021;(16):204–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-204-211>.
- Lapidus NI. Cough. The place of herbal medicine in treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):204–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-204-211>.
- Clark G, Fitzgerald DA, Rubin BK. Cough medicines for children – time for a reality check. *Paediatr Respir Rev*. 2023;48:30–38. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2023.08.003>.
- Lee B, Kwon CY, Suh HW, Kim YI, Kim KI, Lee BJ, Lee JH. Herbal medicine for the treatment of chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1230604. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1230604>.
- Сафина АИ. Кашель у детей с простудой: эффективность и новые возможности фитотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(2):90–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-90-94>.
- Safina AI. Coughing in children with colds: efficacy and new possibilities for phytotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):90–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-90-94>.
- Потапова НЛ, Марковская АИ. Опыт применения фитотерапии в лечении бронхита у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):20–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-005>.
- Potapova NL, Markovskaya AI. Experience in the use of phytotherapy in the treatment of bronchitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-005>.

21. Желенина ЛА, Незабудкина АС. Рациональный подход к лечению кашля у детей. *Фарматека*. 2019;26(11):60–68. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/312274>. Zhelenina LA, Nezabudkina AS. Rational approach to the treatment of cough in children. *Farmateka*. 2019;26(11):60–68. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/312274>.
22. Kumar A, Rai A, Khan MS, Kumar A, Haque ZU, Fazil M, Rabbani G. Role of herbal medicines in the management of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Tradit Complement Med*. 2022;12(1):100–113. <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2022.01.002>.
23. Xue T, Ruan K, Tang Z, Duan J, Xu H. Isolation, structural properties, and bioactivities of polysaccharides from *Althaea officinalis* Linn.: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023;242(Pt 4):125098. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125098>.
24. Bonaterre GA, Schmitt J, Schneider K, Schwarzbach H, Aziz-Kalbhenn H, Kelber O et al. Phytohusil® and root extract of *Althaea officinalis* L. exert anti-inflammatory and anti-oxidative properties and improve the migratory capacity of endothelial cells *in vitro*. *Front Pharmacol*. 2022;13:948248. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.948248>.
25. Karimi S, Ghanbarzadeh B, Roufegarinejad L, Falcone PM. Polysaccharide extracted from *Althaea officinalis* L. root: New studies of structural, rheological and antioxidant properties. *Carbohydr Res*. 2021;510:108438. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2021.108438>.
26. Pakrokh Ghavi P. The extraction process optimization of antioxidant polysaccharides from Marshmallow (*Althaea officinalis* L.) roots. *Int J Biol Macromol*. 2015;75:51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.11.047>.
27. Fink C, Schmidt M, Kraft K. Marshmallow Root Extract for the Treatment of Irritative Cough: Two Surveys on Users' View on Effectiveness and Tolerability. *Complement Med Res*. 2018;25(5):299–305. <https://doi.org/10.1159/000489560>.
28. Xue TT, Yang YG, Tang ZS, Duan JA, Song ZX, Hu XH et al. Evaluation of antioxidant, enzyme inhibition, nitric oxide production inhibitory activities and chemical profiles of the active extracts from the medicinal and edible plant: *Althaea officinalis*. *Food Res Int*. 2022;156:111166. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111166>.
29. Deters A, Zippel J, Hellenbrand N, Pappai D, Possemeyer C, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from Marshmallow roots (*Althaea officinalis* L.): cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells *in vitro*. *J Ethnopharmacol*. 2010;127(1):62–69. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.050>.
30. Gong P, Wang S, Liu M, Chen F, Yang W, Chang X et al. Extraction methods, chemical characterizations and biological activities of mushroom polysaccharides: A mini-review. *Carbohydr Res*. 2020;494:108037. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.108037>.
31. Shi L. Bioactivities, isolation and purification methods of polysaccharides from natural products: A review. *Int J Biol Macromol*. 2016;92:37–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.100>.
32. Mingyi Y, Belwal T, Devkota HP, Li L, Luo Z. Trends of utilizing mushroom polysaccharides (MPs) as potent nutraceutical components in food and medicine: a comprehensive review. *Trends Food Sci Technol*. 2019;92:94–110. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.009>.
33. Yu Y, Shen M, Song Q, Xie J. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. *Carbohydr Polym*. 2018;183:91–101. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.009>.
34. Cai W, Wong K, Huang Q. Isolation, structural features, rheological properties and bioactivities of polysaccharides from *Lignosus rhinocerotis*: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023;242(Pt 1):124818. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124818>.
35. Alani B, Zare M, Nouredini M. Bronchodilatory and B-adrenergic effects of methanolic and aqueous extracts of *Althaea* root on isolated tracheo-bronchial smooth rat muscle. *Adv Biomed Res*. 2015;4:78. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.153905>.
36. Sutovská M, Nosálová G, Sutovský J, Franová S, Prisenznáková L, Capek P. Possible mechanisms of dose-dependent cough suppressive effect of *Althaea officinalis* rhamnogalacturonan in guinea pigs test system. *Int J Biol Macromol*. 2009;45(1):27–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2009.03.008>.
37. Шахова НВ, Кашиная ТС, Камалтынова ЕМ. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022;(2):5–12. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>.
38. Shakhova NV, Kashinskaya TS, Kamaltynova EM. Prevalence of bronchial asthma and allergic diseases among children. *Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2022;(2):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>.
39. Kobayashi A, Hachiya A, Ohuchi A, Kitahara T, Takema Y. Inhibitory mechanism of an extract of *Althaea officinalis* L. on endothelin-1-induced melanocyte activation. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(2):229–234. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.229>.
40. Кахраманова СД, Боков ДО, Самылина ИА. Совершенствование контроля качества грудного сбора №1. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022;21(2):177–185. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2022.2.24>.
41. Kakhramanova SD, Bokov DO, Samylina IA. Quality control improvement of pectoral species N1. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2022;21(2):177–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.37903/vsgma.2022.2.24>.
42. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ. Ребенок с кашлем на приеме у педиатра. *Лечащий врач*. 2022;11(25):60–65. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.11.010>.
43. Lokshina EE, Zaytseva OV. A child with a cough at a pediatrician's appointment. *Lechaschi Vrach*. 2022;11(25):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.11.010>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Петрова, Н.О. Летова, Н.Л. Потапова
 Написание текста – А.И. Петрова, Н.О. Летова, Н.Л. Потапова
 Обзор литературы – А.И. Петрова, Н.О. Летова, Н.Л. Потапова, А.В. Марковский
 Перевод на английский язык – Н.О. Летова
 Анализ материала – А.И. Петрова, Н.О. Летова, Н.Л. Потапова, А.В. Марковский
 Редактирование – Н.О. Летова, А.И. Петрова, Н.Л. Потапова
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.И. Петрова, Н.О. Летова, Н.Л. Потапова

Contribution of authors:

Concept of the article – Anzhelika I. Petrova, Nina O. Letova, Natalya L. Potapova
 Text development – Anzhelika I. Petrova, Nina O. Letova, Natalya L. Potapova
 Literature review – Anzhelika I. Petrova, Nina O. Letova, Natalya L. Potapova, Alexandr V. Markovsky
 Translation into English – Nina O. Letova
 Material analysis – Anzhelika I. Petrova, Nina O. Letova, Natalya L. Potapova, Alexandr V. Markovsky
 Editing – Nina O. Letova, Anzhelika I. Petrova, Natalya L. Potapova
 Approval of the final version of the article – Anzhelika I. Petrova, Nina O. Letova, Natalya L. Potapova

Информация об авторах:

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

Летова Нина Олеговна, аспирант кафедры поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; заведующий педиатрическим отделением, Читинская центральная районная больница; 672027, Россия, Чита, ул. Ленинградская, д. 57; n.mizyun@mail.ru

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

Марковский Александр Викторович, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Научно-исследовательский институт молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; sorcerer-asy@mail.ru

Information about the authors:

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

Nina O. Letova, Postgraduate Student of the Department of Outpatient Pediatrics with a Course of Medical Rehabilitation, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; Head of the Pediatric Department, Chita Central District Hospital; 57, Leningradskaya St., Chita, 672027, Russia; n.mizyun@mail.ru

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

Alexandr V. Markovsky, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; sorcerer-asy@mail.ru

Обеспеченность витамином D, респираторные вирусные инфекции и персистирующие хрипы у детей: насколько значима взаимосвязь?

Л.Ю. Барычева^{1,2✉}, for_ludmila@inbox.ru, С.В. Долбня^{1,2}, А.А. Толкунова^{1,2}, Л.Я. Климов¹, В.В. Кузнецова^{1,2}, В.Р. Понамарева¹, И.Н. Захарова³

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

² Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

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

Резюме

В обзоре обсуждено многостороннее влияние витамина D на противовирусный иммунитет, индукцию антимикробных пептидов, функциональную активность иммунокомпетентных клеток, процессы аутофагии, клиренс вирусов и вирусных фрагментов. Рассмотрены взаимоотношения витамина D и клеток аллергического воспаления, его модулирующий и толерогенный потенциал. Показано ингибирующее влияние витамина D на эозинофилы, тучные клетки, продукцию провоспалительных и проаллергических медиаторов, синтез IgE. Установлена протективная роль витамина D в развитии ремоделирования и гиперреактивности дыхательных путей за счет снижения количества бокаловидных клеток, гиперсекреции слизи, экспрессии металлопротеиназ. Продемонстрированы эффекты витамина D на репликацию респираторных вирусов и устойчивость к ним в эксперименте путем индукции противомикробных пептидов и других механизмов. Приведены данные клинических исследований о профилактическом влиянии витамина D на частоту респираторных инфекций и эпизодов персистирующих хрипов у детей. Дети с респираторно-синцитиальной инфекцией и дефицитом витамина D чаще нуждались в респираторной поддержке и искусственной вентиляции легких. Показана профилактическая роль витамина D в развитии обструктивного бронхита у детей и тяжелого бронхиолита у младенцев. Установлено, что нормальные показатели 25(OH)D у матери существенно уменьшают риск развития бронхиальной обструкции у ребенка. Обсуждены альтернативные данные, не подтвердившие защитного эффекта витамина D на респираторную заболеваемость и свистящие хрипы у детей. Целесообразны дальнейшие мониторинговые исследования, учитывающие географическое положение, анализ применяемой дозы холекальциферола для оценки его профилактической роли в развитии свистящих хрипов и бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: витамин D, холекальциферол, врожденный и адаптивный иммунный ответ, респираторные вирусные инфекции, синдром бронхиальной обструкции

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Долбня СВ, Толкунова АА, Климов ЛЯ, Кузнецова ВВ, Понамарева ВР, Захарова ИН. Обеспеченность витамином D, респираторные вирусные инфекции и персистирующие хрипы у детей: насколько значима взаимосвязь? *Медицинский совет*. 2024;18(1):72–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-007>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D supply, respiratory viral infections and persistent wheezing in children: how significant is the relationship?

Liudmila Yu. Barycheva^{1,2✉}, for_ludmila@inbox.ru, Svetlana V. Dolbnya^{1,2}, Anna A. Tolkunova^{1,2}, Leonid Ya. Klimov¹, Vera V. Kuznetsova^{1,2}, Viktoriya R. Ponomaryova¹, Irina N. Zakharova³

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

² Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

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

Abstract

The review discusses the multifaceted effect of vitamin D on antiviral immunity, induction of antimicrobial peptides, functional activity of immunocompetent cells, autophagy processes, clearance of viruses and viral fragments. The relationship between vitamin D and allergic inflammatory cells, its modulating and tolerogenic potential is considered. The inhibitory effect of vitamin D on eosinophils, mast cells, the production of pro-inflammatory and proallergic mediators, and the synthesis of IgE has been shown. The protective role of vitamin D in the development of remodeling and hyperresponsiveness of the respiratory tract has been established by reducing the number of goblet cells, mucus hypersecretion, and the expression of metallopro-

teinases. The effects of vitamin D on the replication of respiratory viruses and experimental resistance to them through the induction of antimicrobial peptides and other mechanisms have been demonstrated. Data from clinical studies on the preventive effect of vitamin D on the incidence of respiratory infections and episodes of persistent wheezing in children are presented. Children with respiratory syncytial infection and vitamin D deficiency were more likely to require respiratory support and mechanical ventilation. The preventive role of vitamin D in the development of obstructive bronchitis in children and severe bronchiolitis in infants has been shown. It has been established that normal levels of 25(OH)D in the mother significantly reduce the risk of developing bronchial obstruction in the child. Alternative data that do not support a protective effect of vitamin D on respiratory morbidity and wheezing in children are discussed. Further monitoring studies that take into account geographic location and analysis of the dose of cholecalciferol used to assess its preventive role in the development of wheezing and bronchial asthma in children are advisable.

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, innate and adaptive immune response, respiratory viral infections, bronchial obstruction syndrome

For citation: Barycheva LYu, Dolbnya SV, Tolkunova AA, Klimov LYa, Kuznetsova VV, Ponamaryova VR, Zakharova IN. Vitamin D supply, respiratory viral infections and persistent wheezing in children: how significant is the relationship? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):72–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-007>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) широко распространены в педиатрической популяции и являются основным триггером синдрома бронхиальной обструкции у детей [1, 2]. ОРВИ являются причиной более 80% обострений бронхиальной астмы (БА) у детей [3]. У дошкольников с рецидивирующим свистящим дыханием или БА возникает не менее 8 эпизодов ОРВИ в год, пальму первенства среди которых занимает риновирусная инфекция [3].

Показано, что бронхолит, связанный с респираторно-синцитиальной инфекцией, приводит к рецидивам свистящего дыхания у недоношенных детей. У 40% младенцев, госпитализированных по поводу бронхолита РС-вирусной этиологии, в последующем диагностируется бронхиальная астма [4].

Весьма актуальным является поиск профилактических стратегий, направленных на уменьшение рисков развития БА у детей, снижение частоты и тяжести ее обострений на фоне ОРВИ [3, 5]. В этой связи большой интерес вызывают исследования, посвященные роли витамина D как потенциально модифицирующего фактора, способного профилировать развитие синдрома бронхиальной обструкции у детей [6–9], чему и посвящен настоящий обзор.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ И ЕГО МОДУЛЯЦИЯ ВИТАМИНОМ D

Установлено, что кальцитриол регулирует несколько механизмов противовирусного иммунитета [10, 11], в т. ч. экспрессию рецепторов распознавания микробных паттернов (PRR), синтез антимикробных пептидов и цитокинов, образование Т-регуляторных лимфоцитов [10].

При этом клетки иммунной системы (ИК) способны как синтезировать активную форму витамина D – 1,25(OH)₂D, так и реагировать на нее [12]. Несколько популяций ИК, таких как моноциты, макрофаги,

дендритные клетки, продуцируют 1,25(OH)₂D с участием фермента 25-гидрокси витамин D-1α-гидроксилазы (CYP27B1) [12]. Ядерный рецептор для 1,25(OH)₂D (VDR) экспрессируется множеством ИК, включая моноциты/макрофаги, ДК, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, что в сочетании с его локальным синтезом поддерживает иммуномодулирующую роль активного метаболита витамина D в противовирусном и антибактериальном иммунитете [12].

Известно, что вирусные геномы при инфицировании обнаруживаются с помощью внутриклеточных или эндосомальных рецепторов врожденного иммунитета (PRRs), к которым относятся TLR3, TLR7 или TLR9 [13]. Вовлечение PRRs стимулирует сигнальные каскады, которые завершаются продукцией цитокинов, интерферонов 1-го типа и других противовирусных эффекторов, предназначенных для контроля инфекции [13, 14].

Важнейшей функцией витамина D является модуляция врожденных противовирусных ответов с участием антимикробных пептидов [15]. Известно, что локальный синтез кальцитриола приводит к увеличению продукции липокалина и кателицидина LL-37 в клетках врожденного иммунитета, включая нейтрофилы, макрофаги, натуральные киллеры, а также эпителиальные клетки дыхательных путей [10]. Последний способен вмешиваться в различные этапы жизненного цикла респираторных вирусов [16, 17], используя механизмы их прямого разрушения эндоцитоза и детекции с помощью эндосомальных TLR [18–20], стимуляции передачи сигналов от TLR3, TLR7, TLR9, увеличения продукции интерферонов 1-го типа [16].

Одновременно с индукцией антимикробных пептидов кальцитриол усиливает дифференцировку моноцитов и макрофагов, повышает их бактерицидную активность, хемотаксис и фагоцитоз, способность к окислительному взрыву [21, 22]. Примечательно, что окислительный взрыв участвует в разрушении вирусов, при этом его аномальная продукция приводит к повреждению респираторного эпителия [16, 23, 24]. В работе C.L. Greiller

отмечена не только прооксидантная (противовирусная) активность витамина D, но и антиоксидантная – направленная на ликвидацию активных радикалов кислорода и азота (АФК, iNOS) и предотвращение иммунопатологии [16, 24].

Изучено влияние витамина D на миграцию миелоидных дендритных клеток, удаленных от дренирующих лимфатических узлов, где они активируют антигенспецифические CD4+-клетки и В-лимфоциты [25]. Установлено, что кальцитриол усиливает цитотоксическую активность NK-клеток и клеток врожденного иммунитета (ILC), при этом экспрессия их воспалительных цитокинов снижается [26, 27].

Признано, что патогенность респираторных вирусов, таких как COVID-19 или грипп, может быть связана с гиперцитокинемией или цитокиновым штормом, потенциально фатальным самовоспроизводящимся циклом воспалительных реакций [28, 29]. При инфицировании вирусом гриппа отмечено снижение уровней провоспалительных «штормовых» интерлейкинов – IFN- β , TNF- α , IL-8, IL-6, RANTES в эпителиальных клетках легких в ответ на лечение витамином D [30]. В летние месяцы при TLR-стимуляции мононуклеаров периферической крови человека наблюдалось снижение показателей IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ по сравнению с зимой, когда респираторные вирусные инфекции находятся на пике [31].

В последние годы все большее внимание уделяется аутофагии как важному механизму иммунной защиты при вирусных инфекциях, направленному на удаление поврежденных белков и органелл [32, 33]. Показано, что ось «витамин D – кателицидин» инициирует аутофагию в противовес апоптозу, что увеличивает клиренс вирусов и вирусных фрагментов [16].

Модулирующие эффекты витамина D распространяются и на адаптивный иммунитет. При этом роль кальцитриола в механизмах врожденного иммунитета – преимущественно стимулирующая, в реакциях адаптивного – большей частью супрессивная [15]. В масштабных исследованиях установлено, что кальцитриол ингибирует синтез IL-2 и IFN- γ , а значит, Th1-ответы, имеющие стратегическое значение в стимуляции других популяций клеток воспаления и противовирусного иммунитета [34–36], что обсуждается в свете клинических данных, напротив, свидетельствующих об уменьшении числа респираторных инфекций на фоне приема витамина D. В качестве основного механизма рассматривается супрессия ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) и фактора активатора белка 1 (AP1) [34].

Вместе с тем витамин D может и стимулировать Т-клеточные ответы, усиливая цитотоксическую активность CD8+-лимфоцитов и экспрессию TCR [37].

Многочисленные исследования подтверждают толерогенный потенциал витамина D. Добавление 1,25(OH) $_2$ D в культуру клеток ингибирует дифференцировку, созревание дендритных клеток, а также уменьшает их презентующую способность и хемотаксический ответ [16]. Снижение экспрессии костимулирующих молекул

и MHCII под действием 1,25(OH) $_2$ D приводит к формированию толерогенного фенотипа ДК с недостаточной продукцией IL-12, участвующего в дифференцировке Th1 и IL-23, необходимого для формирования Th17 [16]. Низкий уровень экспрессии IL-12 и IFN- γ смещает баланс Т-лимфоцитов в пользу фенотипа Th2 [38].

Стимулирующее влияние кальцитриола на продукцию IL-10 способствует развитию регуляторных клеток (Treg) – ключевых игроков в формировании иммунопатологических реакций [39, 40]. Показано, что 1,25(OH) $_2$ D как в условиях «in vivo», так и «in vitro» увеличивает количество Treg, что принципиально важно для контроля аллергии и аутоиммунитета [41].

Выявлено и прямое действие 1,25(OH) $_2$ D на Т-лимфоциты, направленное на их пролиферацию и цитокиновый профиль. Показано снижение Th1-праймирующих цитокинов (IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-17, IL-21) и усиление дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Th2 [42]. В результате активации кальцитриолом факторов транскрипции Th2-лимфоцитов отмечено увеличение продукции IL-4, IL-5, IL-10 [43, 44], но есть и альтернативные данные [45].

Установлена способность 1,25(OH) $_2$ D ингибировать пролиферацию, дифференцировку плазматических клеток, продукцию иммуноглобулинов и формирование В-лимфоцитов памяти, что позволяет применять витамин D при аутоиммунных заболеваниях, связанных с образованием аутореактивных антител [46].

Взаимоотношения аллергии и витамина D невероятно сложны и до конца не изучены [47]. Показано, что кальцитриол действует практически на все клетки аллергического воспаления, включая Т-регуляторные лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки [48], участвует в защите целостности эпителия, удерживая ИК от их проникновения в легкие [16]. Сообщалось об ингибирующем влиянии 1,25(OH) $_2$ D на эозинофилы, что подтверждалось данными об обострении эозинофильного воспаления в условиях дефицита витамина D [49, 50].

Продемонстрирована устойчивость тучных клеток благодаря витамину D и их высокая активация в условиях дефицита витамина D [51]. Установлено, что тучные клетки могут активно трансформировать 25(OH)D в 1,25(OH) $_2$ D, что сопровождается снижением собственной экспрессии провоспалительных медиаторов [51].

Под влиянием кальцитриола показано снижение продукции IL-6, IL-8 гладкомышечными клетками дыхательных путей [52], а также IL-9 – Т-регуляторными и Th9-клетками, что уменьшает миграцию лейкоцитов и тучных клеток в очаг аллергического воспаления и развитие гиперреактивности [53, 54]. Существует мнение, что стимуляция провоспалительного действия тучных клеток витамином D может стать новой стратегией уменьшения повреждения тканей при аллергическом воспалении [51].

Под действием витамина D показано снижение активности Th17-клеток, участвующих в аллергических реакциях дыхательных путей при вирус-индуцированных хрипах [55].

Влияние витамина D на проаллергические Th2-лимфоциты неоднозначно. В большинстве экспериментальных работ показано увеличение количества Th2-лимфоцитов под действием метаболитов витамина D [56]. Вместе с тем установлено, что синтез проаллергических цитокинов зависит от условий: в присутствии высоких концентраций кальцитриола и IL-4 их уровень может уменьшаться [56].

Обнаружено, что витамин D снижает синтез IgE и увеличивает продукцию IL-10 *in vitro*, что, однако, не всегда подтверждалось в клинических исследованиях [57, 58].

Принято считать, что в основе персистирующих хрипов лежит сужение дыхательных путей и их повышенное сопротивление в ответ на действие медиаторов воспаления и нейромедиаторов [59]. Важно, что витамин D модулирует не только иммунные, но и структурные клетки бронхиального дерева [52, 60]. Выявлено снижение гиперплазии бокаловидных клеток и гиперсекреции слизи после приема витамина D [61]. Установлено, что витамин D влияет на ремоделирование дыхательных путей, уменьшая пролиферацию гладкомышечных клеток [62, 63], отложение субэпителиального коллагена [63, 64]. Отмечено снижение экспрессии ферментов [62, 63, 65], а также металлопротеиназы (MMP-9) и дезинтегрин металлопротеиназы-33 (MMP-33), участвующих в ремоделировании дыхательных путей и развитии гиперреактивности [52, 66]. Показано, что витамин D может модулировать продукцию хемокинов, тем самым влияя на гиперреактивность [67].

Таким образом, накоплены обширные теоретические данные о протективном потенциале витамина D в развитии ОРВИ и бронхиальной обструкции, что нашло свое подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D НА РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В исследовании A.G. Telcian показано, что заражение клеток бронхиального эпителия РС-вирусом (RSV) и риновирусом приводит не только к снижению количества рецепторов к витамину D, но и увеличению активности 1 α -гидроксилазы под действием RCV [68]. Установлено, что витамин D ингибирует репликацию риновируса в первичных кистозно-фиброзных бронхиальных клетках путем индукции кателицидина [69].

Экзогенный витамин D снижал репликацию и высвобождение риновирусов, кроме того, усиливал индуцированную риновирусом активность IFN-стимулированных генов и кателицидина [68].

Воздействие на эпителиальные клетки человека dsRNA, которая имитирует вирусные геномы, существенно увеличивало активность фермента CYP27B1 [70]. В стимулированных клетках под действием кальцитриола отмечался устойчивый синтез кателицидина [70].

В исследовании C.L. Greiller витамин D ослаблял индуцированную риновирусом продукцию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и фактора активации

тромбоцитов в клетках респираторного эпителия [27]. Предварительная обработка клеток эпителия дыхательных путей 25 (ОН)D демонстрировала временную устойчивость к риновирусной инфекции [27].

На фоне лечения витамином D отмечена экспрессия ингибитора ядерного фактора активации NF- κ B, что уменьшало активность генов провоспалительных интерлейкинов в трахеобронхиальных клетках, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом [71, 72].

Однако существуют и альтернативные данные. В исследовании M.T. Cantorna продукция кателицидина, индуцированная витамином D, не влияла на репродукцию вируса гриппа [73]. При обработке бронхиального эпителия витамином D «*in vitro*» не выявлено его воздействия на репликацию риновируса [74]. Другой исследовательской группе также не удалось обнаружить противовоспалительных эффектов витамина D при инфицировании моноцитов периферической крови РС-вирусом в эксперименте [75]. Каковы тонкие механизмы взаимодействия между респираторными вирусами, иммунной системой и витамином D, во многом еще предстоит выяснить.

СТАТУС ВИТАМИНА D И ЕГО СВЯЗЬ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ХРИПАМИ У ДЕТЕЙ

Множество клинических исследований показывают корреляцию между недостаточным уровнем витамина D и увеличением частоты ОРВИ. В исследовании C.S. Maxwell дефицит витамина D был связан с повышенным риском вирусных инфекций нижних дыхательных путей, обусловленных вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным и риновирусом [76].

У детей, нуждающихся в госпитализации по поводу ОРВИ, в т. ч. с развитием БОС, вероятность дефицита витамина D была в 1,7 раза выше по сравнению с детьми с легкой формой заболевания [77]. По данным G. Karatekin, снижение сывороточного витамина D у новорожденных и детей 3–15 лет коррелировало с увеличением частоты вирусных инфекций дыхательных путей [78].

Девочки дошкольного возраста с низким уровнем 25 (ОН)D3 были восприимчивее к респираторным вирусным инфекциям, чем мальчики, и получали большее количество курсов антимикробной терапии [79]. Саплементация рациона витамином D за счет активации Th1-ответа и повышения уровня LL-37 приводила к снижению частоты ОРВИ, обострений хронического тонзиллита и аденоидита [80, 81].

Дети со снижением сывороточного витамина D чаще госпитализировались в отделения интенсивной терапии и нуждались в искусственной вентиляции легких на фоне респираторно-синцитиальной и метапневмовирусной инфекции [82].

М. Zdrengea установлено, что профилактика витамином D защищала от респираторных инфекций и была эффективной для лечения респираторных заболеваний

за счет положительного контроля врожденных иммунных ответов [38].

В метаанализе 5 рандомизированных исследований подтверждено, что профилактический прием витамина D значительно снижает вероятность возникновения ОРИ [83]. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, где прием витамина D, как правило, не рекомендуется, выявлено, что дефицит витамина D при рождении связан с увеличением вероятности госпитализации у детей первого года жизни по поводу ОРВИ [84].

Двойное слепое рандомизированное исследование у школьников показало, что добавление витамина D способствует снижению заболеваемости гриппом А в зимний период [85].

Метаанализ клинических данных, опубликованный исследовательской группой A.R. Martineau, убедительно продемонстрировал, что ежедневный или еженедельный прием витамина D снижает риск острых инфекций дыхательных путей [86]. Расширенный метаанализ, выполненный в 2021 г. этими же авторами, включал 25 рандомизированных клинических исследований и обнаружил существенную неоднородность результатов, но констатировал, что прием витамина D у детей от 1 года до 16 лет приводит к снижению риска ОРВИ, но только при ежедневном приеме с использованием суточных доз 400–1000 МЕ в течение 12 мес. [87].

В двойном слепом интервенционном исследовании выявлено, что назначение холекальциферола (500 МЕ/день) детям с рецидивирующими свистящими хрипами в качестве адъювантной терапии параллельно с ингаляционными глюкокортикостероидами уменьшает риск обострения БОС на фоне ОРВИ [88]. Польза витамина D у детей с дыхательной недостаточностью на фоне ОРВИ подтверждена в исследовании T. Jartti [89].

Особого внимания заслуживают исследования профилактической роли витамина D в развитии бронхолита у младенцев, хорошо известного в качестве триггерного фактора персистирующих хрипов и БА.

Показано наличие обратной корреляционной связи между материнским уровнем кальцидиола и частотой приступов свистящего дыхания (wheezing) у детей. Ассоциация оказалась более значимой для детей, зачатых зимой и рожденных в осенние месяцы, в период низкого ультрафиолетового облучения [90]. Приступы «wheezing» регистрировались реже в группе детей, матери которых получали витамин D во время беременности, по сравнению с детьми, получавшими витамин D только постнатально [91].

По данным недавнего метаанализа установлено, что нормальное пренатальное содержание 25(OH)D обратно пропорционально риску возникновения свистящих хрипов и/или ОРИ у младенца, в то время как риск развития БА не был подтвержден [92–94].

В опубликованном систематическом обзоре и метаанализе не обнаружено связи между антенатальным уровнем 25(OH)D в крови и рецидивирующими свистящими хрипами/астмой в старшем возрасте. Однако профилактическое употребление витамина D влияло на

частоту формирования «wheezing» у детей старше 5 лет, хотя авторы указывают на необходимость дальнейших исследований [95].

В исследовании L. Toivonen показано, что госпитализированные младенцы с бронхолитом, имевшие уровень 25(OH)D < 20 нг/мл, чаще нуждались в интенсивной терапии и длительном пребывании в стационаре [96]. Аналогичные результаты получены и в исследовании K. Balan [97].

Несмотря на многочисленные данные, подтверждающие положительную роль витамина D в профилактике респираторных вирусных инфекций и синдрома бронхиальной обструкции, существуют и альтернативные мнения.

Установлено, что ежедневный прием витамина D в дозе 2000 МЕ по сравнению с 400 МЕ у детей в возрасте от 1 до 5 лет не уменьшал заболеваемость ОРВИ в Канаде [98]. Двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в течение 5 лет у взрослых в Австралии, показало, что прием витамина D3 по 60 000 М/мес не влияет на заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей [99]. Защитный эффект оставался спорным даже в группах с тяжелым дефицитом витамина D [100, 101].

Дотация витамином D не оказывала защитного действия при респираторных инфекциях, вызванных вирусом гриппа, РСВ или риновирусом [25]. Не обнаружено значимой связи между уровнями витамина D и ответами на вакцинацию против гриппа [102]. Не получено положительного влияния добавок витамина D на заболеваемость пневмонией у детей в возрасте до 5 лет [103].

Дефицит витамина D не играл значимой роли в развитии острого бронхолита, вызванного РС-инфекцией, у 145 детей раннего возраста [104].

По мнению экспертов, неоднозначные результаты клинических исследований могут быть связаны с рядом факторов, таких как географическое положение пациентов, неоднородность клинических групп [87], различные режимы дозирования витамина D [87, 105], а также генный полиморфизм рецептора VDR и индивидуальная реакция на препараты витамина D [105]. Не всегда удается точно определить, предшествует ли дефицит витамина развитию воспалительного процесса или формируется в ходе его прогрессирования.

Несмотря на некоторую долю публикаций, в которых влияние витамина D на профилактику острых инфекционных заболеваний ставится под сомнение, в большинстве работ на значительном клиническом материале доказательно подтверждено иммуностропное действие холекальциферола, которое приводит к снижению острой заболеваемости в детском возрасте, уменьшению тяжести и сокращению продолжительности ОРИ. Позитивное влияние нормальной обеспеченности витамином D и негативная роль гиповитаминоза D на заболеваемость ОРИ, опосредованные активацией факторов врожденного иммунного ответа и продукцией антимикробных пептидов (кателицидина, дефензинов), снижение экспрессии генов, отвечающих за продукцию

провоспалительных цитокинов, играют немалую роль и в профилактике вирус-индуцированной бронхиальной астмы. Особую актуальность поддержание нормального статуса витамина D играет для нашей страны, практически вся территория которой находится в зоне высокого риска формирования гиповитаминоза D и связанных с ним негативных последствий как для индивидуального, так и для популяционного здоровья.

Для восполнения суточной потребности в витамине D у детей используются различные формы выпуска холекальциферола: масляный и водный раствор, таблетки, капсулы. На российском фармацевтическом рынке они регистрируются в качестве лекарственных средств или БАД. Удобную форму выпуска холекальциферола для детей представляет собой БАД ДЕТРИМАКС® в каплях.

Капли ДЕТРИМАКС® – это чистый масляный раствор среднецепочечных триглицеридов из кокосового масла и холекальциферола. Особенностью ДЕТРИМАКС® является специальный помповый дозатор, позволяющий быстро отмерить необходимую дозу витамина D. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон, что снижает возможность проливания его содержимого. Помпа-дозатор минимизирует случайное увеличение дозы, что особенно важно у детей младшего возраста, поэтому с помощью дозатора можно капать раствор прямо в рот ребенку. Для детей с рождения производятся капли ДЕТРИМАКС® БЭБИ с дозой 200 МЕ витамина D в капле, а для детей с 3 лет – ДЕТРИМАКС® АКТИВ с дозой 500 МЕ в капле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль витамина D в развитии ОРВИ и персистирующих хрипов у детей обусловлена преимущественно его противовирусным и толерогенным потенциалом, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными, представленными в обзоре.

Оптимальная обеспеченность витамином D может способствовать профилактике рецидивирующих свистящих хрипов («wheezing») благодаря снижению интенсивности воспалительной реакции, гиперреактивности и ремоделированию дыхательных путей.

Доказано, что профилактическое использование препаратов холекальциферола позволяет уменьшить риск развития респираторных инфекций и бронхиальной обструкции у детей, а пренатальные и послеродовые добавки с витамином D эффективны для предотвращения бронхита и персистирующих хрипов.

Однако полная картина иммуномодулирующей роли витамина D в развитии синдрома бронхиальной обструкции еще только формируется. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, учитывающие географическое положение и анализ применяемой дозы для того, чтобы в полной мере использовать эффекты витамина D для профилактики персистирующих хрипов и бронхиальной астмы у детей.

Поступила / Received 10.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2023
Принята в печать / Accepted 18.01.2024

Список литературы / References

- Principi N, Daleno C, Esposito S. Human rhinoviruses and severe respiratory infections: Is it possible to identify at-risk patients early? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(4):423–430. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.890048>.
- Kenmoe S, Bowo-Ngandji A, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Mahamat G et al. Association between early viral LRTI and subsequent wheezing development, a meta-analysis and sensitivity analyses for studies comparable for confounding factors. *PLoS ONE*. 2021;16:e0249831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249831>.
- Jensen ME, Mailhot G, Alos N, Rousseau E, White JH, Khamessan A, Ducharme FM. Vitamin D intervention in preschoolers with viral-induced asthma (DIVA): a pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):353. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1483-1>.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L. Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1791–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211917>.
- Tibrewal C, Modi NS, Bajoria PS, Dave PA, Rohit RK, Patel P et al. Therapeutic Potential of Vitamin D in Management of Asthma: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(7):e41956. <https://doi.org/10.7759/cureus.41956>.
- Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India*. 2017;34(4):355–363. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.209227>.
- Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res*. 2019;20(1):161. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1072-4>.
- Tareke AA, Hadgu AA, Ayana AM, Zerfu TA. Prenatal vitamin D supplementation and child respiratory health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Allergy Organ J*. 2020;13(12):100486. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100486>.
- Esposito S, Ballarini S, Argentieri A, Ruggiero L, Rossi GA, Principi N. Microbiota profiles in pre-school children with respiratory infections: Modifications induced by the oral bacterial lysate OM-85. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:789436. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.789436>.
- White JH. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. *Nutrients*. 2022;14(2):284. <https://doi.org/10.3390/nu14020284>.
- Захарова ИН, Мальцев СВ, Заплатников АЛ, Климов ЛЯ, Пампура АН, Курьянинова ВА и др. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(2):29–37. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238>.
- Zakharova IN, Maltsev SV, Zaplatnikov AL, Klimov LYa, Pampura AN, Kuryaninova VA et al. Influence of vitamin D on the immune response of the organism. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(2):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238>.
- Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D. Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):58–75. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00577-2>.
- Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol*. 2014;5:461. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461>.
- Chow KT, Gale M Jr, Loo YM. RIG-I and Other RNA Sensors in Antiviral Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:667–694. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053309>.
- Ghaseminejad-Raeini A, Ghaderi A, Sharafi A, Nematollahi-Sani B, Moossavi M, Derakhshani A, Sarab GA. Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2023;14:950465. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.950465>.
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240–4270. <https://doi.org/10.3390/nu7064240>.
- Климов ЛЯ, Курьянинова ВА, Захарова ИН, Долбня СВ, Касьянова АН, Анисимов ГС и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противомикробной защиты. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.

- Klimov LY, Kuryaninova VA, Zaharova IN, Dolbnya SV, Kasyanova AN, Anisimov GS et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2017;96(4):171–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
18. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e25333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>.
19. Singh D, Vaughan R, Kao CC. LL-37 peptide enhancement of signal transduction by Toll-like receptor 3 is regulated by pH: identification of a peptide antagonist of LL-37. *J Biol Chem*. 2014;289(40):27614–27624. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.582973>.
20. Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. *Front Immunol*. 2020;11:1137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01137>.
21. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*. 2009;4(9):1151–1165. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.87>.
22. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol*. 1993;38(6):535–540. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb03237.x>.
23. Strengert M, Jennings R, Davanture S, Hayes P, Gabriel G, Knaus UG. Mucosal reactive oxygen species are required for antiviral response: role of Duox in influenza A virus infection. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(17):2695–2709. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5353>.
24. Lee YH, Lai CL, Hsieh SH, Shieh CC, Huang LM, Wu-Hsieh BA. Influenza A virus induction of oxidative stress and MMP-9 is associated with severe lung pathology in a mouse model. *Virus Res*. 2013;178(2):411–422. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.09.011>.
25. Bryson KJ, Nash AA, Norval M. Does vitamin D protect against respiratory viral infections? *Epidemiol Infect*. 2014;142(9):1789–1801. <https://doi.org/10.1017/S0950268814000193>.
26. Zhou L, Lin Q, Sonnenberg GF. Metabolic control of innate lymphoid cells in health and disease. *Nat Metab*. 2022;4(12):1650–1659. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00685-8>.
27. Greiller CL, Suri R, Jolliffe DA, Kebadze T, Hirsman AG, Griffiths CJ et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;187:152–159. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.11.013>.
28. Nicolae M, Mihai CM, Chisnoiu T, Balasa AL, Frecus CE, Mihai L et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Respiratory Tract Infections and COVID-19 in Children. *Nutrients*. 2023;15(15):3430. <https://doi.org/10.3390/nu15153430>.
29. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006;12(10):1203–1207. <https://doi.org/10.1038/nm1477>.
30. Khare D, Godbole NM, Pawar SD, Mohan V, Pandey G, Gupta S et al. Calcitriol [1, 25(OH)₂ D₃] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2013;52(4):1405–1415. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0449-7>.
31. Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ, Sweep FC, Joosten I, Netea MG, van der Ven AJ. Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):72–79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04315.x>.
32. Pant A, Yao X, Lavedrine A, Viret C, Dockerman J, Chauhan S et al. Interactions of Autophagy and the Immune System in Health and Diseases. *Autophagy* Rep. 2022;1(1):438–515. <https://doi.org/10.1080/27694127.2022.2119743>.
33. Richetta C, Faure M. Autophagy in antiviral innate immunity. *Cell Microbiol*. 2013;15(3):368–376. <https://doi.org/10.1111/cmi.12043>.
34. Mrad MF, El Ayoubi NK, Esmerian MO, Kazan JM, Khoury SJ. Effect of vitamin D replacement on immunological biomarkers in patients with multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2017;181:9–15. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.05.017>.
35. Balla M, Merugu GP, Konala VM, Sangani V, Kondakindi H, Pokal M et al. Back to basics: re-view on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(6):529–536. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1811074>.
36. Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, Song Y, Huang S, Harrell F et al. Vitamin D supplementation modulates T cell-mediated immunity in humans: results from a randomized control trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):533–538. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3599>.
37. Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(2):132–145. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1094443>.
38. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017;27(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>.
39. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and considerations for clinical trials. *Chest*. 2018;153(5):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
40. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(1):29–36. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0161-8>.
41. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):286–289. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001722>.
42. Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo EK. Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection. *Immune Netw*. 2020;20(2):e12. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>.
43. Kreindler JL, Steele C, Nguyen N, Chan YR, Pilewski JM, Alcorn JF et al. Vitamin D3 attenuates Th2 responses to *Aspergillus fumigatus* mounted by CD4⁺ T cells from cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3242–3254. <https://doi.org/10.1172/JCI42388>.
44. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bermanian MH, Javad-Mousavi SA, Nojomi M et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):404–409. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.07.005>.
45. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4⁺ T cells. *J Immunol*. 2002;168(3):1181–1189. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.3.1181>.
46. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaara W, Geri G, Zahr N et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R221. <https://doi.org/10.1186/ar4060>.
47. He W, Deng Y, Luo X. Bibliometric analysis of the global research status and trends of the association between Vitamin D and infections from 2001 to 2021. *Front Public Health*. 2022;10:934106. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.934106>.
48. Chirumbolo S, Bjørklund G, Sboarina A, Vella A. The role of vitamin D in the immune system as a pro-survival molecule. *Clin Ther*. 2017;39(5):894–916. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.021>.
49. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(1):25–29. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.06.003>.
50. Slack MA, Ogbogu PU, Phillips G, Platts-Mills TA, Erwin EA. Serum vitamin D levels in a cohort of adult and pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(1):45–50. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.04.016>.
51. Murdaca G, Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Ricciardi L, Gangemi S. Mast cells and vitamin D status: a clinical and biological link in the onset of allergy and bone diseases. *Biomedicine*. 2022;10(8):1877. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10081877>.
52. Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(2):127–135. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1128326>.
53. Szymczak I, Pawliczak R. The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol*. 2016;83(2):83–91. <https://doi.org/10.1111/sji.12403>.
54. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D₃ regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011–3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>.
55. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):881–890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30306-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30306-5).
56. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBM Plus*. 2020;5(1):e10405. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>.
57. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A, Worm M. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy*. 2011;66(4):540–548. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02513.x>.

58. Rosser FJ, Han YY, Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW et al. Effect of vitamin D supplementation on total and allergen-specific IgE in children with asthma and low vitamin D levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):440–444.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.037>.
59. Ali NS, Nanji K. A Review on the role of vitamin D in asthma. *Cureus*. 2017;9(5):e1288. <https://doi.org/10.7759/cureus.1288>.
60. Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients*. 2020;12(5):1233. <https://doi.org/10.3390/nu12051233>.
61. Feng L, Meng T, Qi Y, Athari SS, Chen X. Study effect of vitamin D on the immunopathology responses of the bronchi in murine model of asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;20(5):509–519. <https://doi.org/10.18502/ijaa.v20i5.7399>.
62. Banerjee A, Panettieri R Jr. Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):266–274. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.01.014>.
63. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, Saglani S. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1342–1349. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1239OC>.
64. Lai G, Wu C, Hong J, Song Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃) attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma. *J Asthma*. 2013;50(2):133–140. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.738269>.
65. Johnson LA, Sauder KL, Rodansky ES, Simpson RU, Higgins PD. CARD-024, a vitamin D analog, attenuates the pro-fibrotic response to substrate stiffness in colonic myofibroblasts. *Exp Mol Pathol*. 2012;93(1):91–98. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.04.014>.
66. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy*. 2014;7:23–30. <https://doi.org/10.2147/JAA.546944>.
67. Salmanpour F, Kian N, Samieefar N, Khazeei Tabari MA, Rezaei N. Asthma and vitamin D deficiency: occurrence, immune mechanisms, and new perspectives. *J Immunol Res*. 2022;2022:6735900. <https://doi.org/10.1155/2022/6735900>.
68. Telcian AG, Zdrenghea MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res*. 2017;137:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.004>.
69. Schögler A, Muster RJ, Kieninger E, Casaulta C, Tapparel C, Jung A et al. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37. *Eur Respir J*. 2016;47(2):520–530. <https://doi.org/10.1183/13993003.00665-2015>.
70. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lohan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol*. 2008;181(10):7090–7099. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7090>.
71. Hansdottir S, Monick MM, Lohan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF- κ B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol*. 2010;184(2):965–974. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902840>.
72. Stoppelenburg AJ, von Hegedus JH, Huis in't Veld R, Bont L, Boes M. Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signalling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Pathol*. 2014;232(1):57–64. <https://doi.org/10.1002/path.4267>.
73. Cantorna MT. Vitamin D and lung infection. *Infect Immun*. 2016;84(11):3094–3096. <https://doi.org/10.1128/IAI.00679-16>.
74. Brockman-Schneider RA, Pickles RJ, Gern JE. Effects of vitamin D on airway epithelial cell morphology and rhinovirus replication. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086755>.
75. Fitch N, Becker AB, HayGlass KT. Vitamin D [1,25(OH)₂D₃] differentially regulates human innate cytokine responses to bacterial versus viral pattern recognition receptor stimuli. *J Immunol*. 2016;196(7):2965–2972. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500460>.
76. Maxwell CS, Carbone ET, Wood RJ. Better newborn vitamin D status lowers RSV-associated bronchiolitis in infants. *Nutr Rev*. 2012;70:548–552. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00517.x>.
77. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):396–404. <https://doi.org/10.1111/apa.12819>.
78. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoğlu A. Association of sub-clinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):473–477. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602960>.
79. Bodin J, Mihret A, Holm-Hansen C, Dembinski JL, Trieu MC, Tessema B et al. Vitamin D deficiency is associated with increased use of antimicrobials among preschool girls in Ethiopia. *Nutrients*. 2019;11(3):575. <https://doi.org/10.3390/nu11030575>.
80. Захарова ИН, Цуцаева АН, Курьянинова ВА, Климов ЛЯ, Долбня СВ, Заплатников АЛ и др. Влияние комплаенса приема холекальциферола на частоту респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2020;(18):142–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-142-150>.
- Zakharova IN, Tsutsaeva AN, Kuryaninova VA, Klimov LYa, Dolbnya SV, Zaplatnikov AL et al. Impact of compliance with cholecalciferol administration on the incidence of respiratory infections in young children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(18):142–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-142-150>.
81. Захарова ИН, Климов ЛЯ, Долбня СВ, Курьянинова ВА, Мальцев СВ, Малявская СИ и др. Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте. *Медицинский совет*. 2020;(10):16–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-16-26>.
- Zakharova IN, Klimov LYa, Dolbnya SV, Kuryaninova VA, Maltsev SV, Malyavskaya SI et al. Prolonged reception of cholecalciferol – the basis of effective prevention of hypovitaminosis D in young years. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-16-26>.
82. Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, Ganseboom S, Sun Y, Tang L et al. Low retinol-binding protein and vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection. *J Pediatr*. 2017;187:323–327. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.061>.
83. Brett NR, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Goruk S, Field CJ, Weiler HA. Vitamin D status and immune health outcomes in a cross-sectional study and a randomized trial of healthy young children. *Nutrients*. 2018;10(6):680. <https://doi.org/10.3390/nu10060680>.
84. Saraf R, Jensen BP, Camargo CA, Morton SMB, Jing M, Sies CW, Grant CC. Vitamin D status at birth and acute respiratory infection hospitalisation during infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(5):540–548. <https://doi.org/10.1111/ppe.12755>.
85. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255–1260. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>.
86. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
87. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276–292. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6).
88. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1294–1296. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.016>.
89. Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):1074–1076.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.004>.
90. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):788–795. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.788>.
91. Anderson LN, Chen Y, Omand JA, Birken CS, Parkin PC, To T, Maguire JL. Vitamin D exposure during pregnancy, but not early childhood, is associated with risk of childhood wheezing. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(4):308–316. <https://doi.org/10.1017/S2040174415001063>.
92. Wei Z, Zhang J, Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(6):612–619. <https://doi.org/10.1111/pai.12593>.
93. Christensen N, Sondergaard J, Fisker N, Christesen HT. Infant respiratory tract infections or wheeze and maternal vitamin D in pregnancy: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(4):384–391. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001452>.
94. Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: a metaanalysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):243–253. <https://doi.org/10.1111/pai.12876>.
95. Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, He JR, Xia HM et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0679-4>.

96. Toivonen L, Hasegawa K, Ajami NJ, Celedón JC, Mansbach JM, Petrosino JF, Camargo CA Jr. Circulating 25-hydroxyvitamin D, nasopharyngeal microbiota, and bronchiolitis severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):877–880. <https://doi.org/10.1111/pai.12977>.
97. Balan KV, Babu US, Godar DE, Calvo MS. Vitamin D and respiratory infections in infants and toddlers: a nutri-shine perspective. In: Watson RR (ed.). *Handbook of vitamin D in human health*. Wageningen: Wageningen Academic Publishers; 2013, pp. 276–297. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.3920/978-90-8686-765-3_16#Abs00161.
98. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y et al. TARGet Kids! Collaboration. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA*. 2017;318(3):245–254. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8708>.
99. Pham H, Waterhouse M, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, Armstrong BK et al. The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):69–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30380-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30380-6).
100. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, Khaw KT, Lawes CMM, Toop L et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):311–317. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz801>.
101. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, Gantsetseg G, Delgerekh B, Enkhmaa D et al. Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis infection and disease. *N Engl J Med*. 2020;383(4):359–368. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915176>.
102. Lee MD, Lin CH, Lei WT, Chang HY, Lee HC, Yeung CY et al. Does Vitamin D Deficiency Affect the Immunogenic Responses to Influenza Vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):409. <https://doi.org/10.3390/nu10040409>.
103. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD008824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>.
104. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H et al. Vitamin D Levels Are Unrelated to the Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Among Hospitalized Infants. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(3):182–188. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu042>.
105. Myint A, Sauk JS, Limketkai BN. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: A guide for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(7):539–552. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1775580>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Ю. Барычева, С.В. Долбня, А.А. Толкунова

Написание текста – Л.Ю. Барычева, А.А. Толкунова, С.В. Долбня

Обзор литературы – А.А. Толкунова, С.В. Долбня, Л.Ю. Барычева

Перевод на английский язык – А.А. Толкунова, С.В. Долбня

Редактирование – И.Н. Захарова, Л.Я. Климов

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Долбня, Л.Я. Климов, Л.Ю. Барычева, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Liudmila Yu. Barycheva, Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Tolkunova

Text development – Liudmila Yu. Barycheva, Anna A. Tolkunova, Svetlana V. Dolbnya

Literature review – Anna A. Tolkunova, Svetlana V. Dolbnya, Liudmila Yu. Barycheva

Translation into English – Anna A. Tolkunova, Svetlana V. Dolbnya

Editing – Irina N. Zakharova, Leonid Ya. Klimov

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov, Liudmila Yu. Barycheva, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач аллерголог-иммунолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>; for_ludmila@inbox.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Толкунова Анна Александровна, ассистент факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Кузнецова Вера Валентиновна, ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач аллерголог-иммунолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0009-0003-5246-0527>; kuznetsova vera96@mail.ru

Понамарева Виктория Романовна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0007-9505-3349>; viktoria.ponomareva@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rm@yandex.ru

Information about the authors:

Liudmila Yu. Barycheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>; for_ludmila@inbox.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Anna A. Tolkunova, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

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

Vera V. Kuznetsova, Resident of the Department of Immunology with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-5246-0527>; kuznetsovavera96@mail.ru

Viktoriya R. Ponamaryova, Student of Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9505-3349>; viktoriaPONAMAREVAAA@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Монтелукаст: итоги и перспективы применения в педиатрической практике

Ю.Л. Мизерницкий¹, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

А.И. Петрова², <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, anzhelika_petrova_1992@mail.ru

¹ 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

² Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

Резюме

Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) сообщают, что бронхиальная астма диагностирована более чем у 4 млн детей. В настоящее время не существует метода лечения, который мог бы предотвратить развитие бронхиальной астмы или изменить ее естественное течение при длительном наблюдении. Однако заболевание можно контролировать с помощью методов лечения, применяемых в клинической практике. При персистирующей бронхиальной астме у детей в возрасте 5 лет и младше рекомендуются низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, а также назначение монтелукаста – антагониста лейкотриеновых рецепторов. Кроме того, монтелукаст назначают пациентам с аллергическим ринитом в качестве альтернативы или в комбинации с пероральными антигистаминными препаратами или назальных глюкокортикостероидов. Лейкотриены представляют собой липидные медиаторы, которые играют ключевую роль при остром и хроническом воспалении, аллергических заболеваниях. Они проявляют свои биологические эффекты, связываясь со специфическими рецепторами, связанными с G-белком. Каждый подтип лейкотриенового рецептора обладает уникальными функциями и паттернами экспрессии. Лейкотриены играют важную роль при различных аллергических заболеваниях, включая бронхиальную астму и аллергический ринит. Монтелукаст является антагонистом цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов 1-го типа, широко используемым для подавления воспалительной реакции при бронхиальной астме и аллергическом рините. В данном обзоре кратко описана биология лейкотриенов и их рецепторов, последние разработки в области антилейкотриеновых препаратов и перспективы их различного терапевтического применения. Определена роль антилейкотриеновых препаратов, ключевые показания к применению монтелукаста в комплексной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллергический ринит, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст

Для цитирования: Мизерницкий ЮЛ, Петрова АИ. Монтелукаст: итоги и перспективы применения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(1):82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2024-026>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Montelukast: results and prospects for applications in pediatric practice

Yury L. Mizernitskiy¹, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Anzhelika I. Petrova², <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, anzhelika_petrova_1992@mail.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia

Abstract

The Centers for Disease Control and Prevention reports that more than 4 million children have been diagnosed with asthma. Currently, there is no treatment that could prevent the development of asthma or change its natural course over long-term follow-up. However, the disease can be controlled using treatments used in clinical practice. For persistent asthma in children aged 5 years and younger, low doses of inhaled glucocorticosteroids are recommended, as well as the administration of montelukast, a leukotriene receptor antagonist. In addition, montelukast is prescribed to patients with allergic rhinitis as an alternative to or in combination with oral antihistamines or nasal corticosteroids. Leukotrienes are lipid mediators that play a key role in acute and chronic inflammation and allergic diseases. They exhibit their biological effects by binding to specific G-protein-coupled receptors. Each subtype of the leukotriene receptor has unique functions and expression patterns. Leukotrienes play an important role in various allergic diseases, including bronchial asthma and allergic rhinitis. Montelukast is a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist widely used to suppress the inflammatory response in asthma and allergic rhinitis. This review briefly summarizes the biology of leukotrienes and their receptors, recent developments in the field of antileukotriene drugs and the prospects for their different therapeutic applications. The role of antileukotriene drugs and key indications for the use of montelukast in the complex therapy of asthma and allergic rhinitis in children have been determined.

Keywords: children, bronchial asthma, allergic rhinitis, antileukotriene drugs, montelukast

For citation: Mizernitskiy YuL, Petrova AI. Montelukast: results and prospects for applications in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-026>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний растет во всем мире, что обуславливает их значимость для общественного здравоохранения [1]. Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических аллергических заболеваний детского возраста, характеризующееся хроническим воспалением бронхов, повышенной чувствительностью дыхательных путей, проявляющееся повторяющимися эпизодами одышки, хрипов, кашля и заложенности в груди [2]. Эти симптомы, связанные с БА, обычно начинаются уже в раннем возрасте [3]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) сообщают, что БА диагностирована более чем у 4 млн детей¹.

В настоящее время не существует метода лечения, который мог бы предотвратить развитие БА или изменить ее естественное течение при длительном наблюдении. Однако заболевание можно контролировать с помощью адекватных методов лечения. Общей целью лечения БА является уменьшение симптомов, связанных с заболеванием, и поддержание контроля над симптомами. Реакцию на лечение следует оценивать у пациентов примерно через 2–3 мес. после начала терапии БА². Во время контрольных визитов следует расспросить пациента о симптомах БА и детально оценить динамику состояния, отсутствие/наличие побочных эффектов, потенциально связанных с лечением и приемом препаратов³.

Аллергический ринит (АР) наряду с БА является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний и часто является коморбидным состоянием [4]. Воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное иммуноглобулином E (IgE), вызванное аллергенами, является основополагающим патофизиологическим механизмом АР [5]. Общие клинические проявления АР включают чихание, зуд, ринорею или заложенность носа [6]. Нередко сопутствуют покраснение глаз и слезоточивость. Причинами этих симптомов является лежащий в основе воспалительный процесс и (или) дисфункциональные нарушения слизистой оболочки носа. АР вносит значительный вклад в общую заболеваемость во всем мире [7]. Поэтому диагностика, эффективное лечение и динамическое наблюдение чрезвычайно важны для поддержания здоровья и высокого качества жизни у пациентов с АР.

Начало соответствующего лечения после постановки диагноза и мониторинг реакции на лечение при хронических заболеваниях чрезвычайно важны для эффективного контроля над ними. При персистирующей БА у детей в возрасте 5 лет и младше рекомендуются низкие дозы

ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), а также назначение монтелукаста⁴ [8, 9]. Кроме того, монтелукаст назначают пациентам с АР в качестве альтернативы или в комбинации с пероральными антигистаминными препаратами или назальными ГКС [10]. Накопленный опыт применения монтелукаста подтверждает, что он играет важную роль в контроле заболевания и симптомов БА и АР, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.

Монтелукаст – лекарственный препарат, антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Лейкотриены являются метаболитами арахидоновой кислоты, продуцируемыми под действием фермента 5-липоксигеназы [2]. Имеются данные, показывающие, что лейкотриены синтезируются после антигенной провокации и их количество сильно повышается при БА [11]. Лейкотриены участвуют в патофизиологических механизмах воспаления как при БА, так и при АР. Они опосредуют свое действие, связываясь с лейкотриеновыми рецепторами на множестве иммуоактивных клеток в верхних и нижних дыхательных путях [12]. Лейкотриены вызывают выраженную бронхоконстрикцию при БА [2, 12], отек и заложенность носа при АР [12].

БИОСИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

Фосфолипиды, содержащие этерифицированную арахидоновую кислоту (arachidonic acid – AA), полиненасыщенную жирную кислоту, содержащую 20 атомов углерода, являются важным компонентом клеточных мембран. В ответ на различные стимулы под действием фосфолипазы A2 (phospholipase A2 – PLA2), в частности цитозольной PLA2α, из фосфолипидов высвобождается AA [13], дальнейший метаболизм которой, приводящий к выработке биоактивных медиаторов, может осуществляться различными путями, в частности, под воздействием 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) и циклооксигеназы. Первый приводит к генерации из AA лейкотриенов, в то время как второй генерирует образование простагландинов и тромбоксанов [2, 8, 12].

Лейкотриены (leukotrienes – LTs) подразделяются на две группы: хемоаттрактанты LTB4, которые несут только гидроксильные фрагменты, и цистеиниловые лейкотриены – cysLTs (LTC4, LTD4, LTE4 и LTF4), которые несут аминокислотные фрагменты [12, 13]. Сначала AA окисляется 5-ЛОГ в положении C-5 с образованием 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты (C-5 position to yield 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid – 5-HpETE), затем она превращается в нестабильный промежуточный продукт лейкотриен A4 (LTA4), а далее либо превращается в LTB4 с помощью LTA4-гидролазы (LTA4H), либо конъюгируется с восстановленным глутатионом с помощью лейкотриен-C4-синтазы (LTC4S) с образованием LTC4 [14]. LTC4 затем экспортируется из клетки с помощью транспортеров, таких как белок 1 со множественной

¹ Centers for Disease Control and Prevention. Most Recent National Asthma Data. Available at: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm.

² GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

лекарственной устойчивостью, который распознает глутатион-содержащие молекулы, а затем внеклеточными пептидазами преобразуется в LTD4, LTE4 и LTF4. Передача сигналов через высокоаффинный рецептор (BLT1) запускает хемотаксис, воспаление и иммунные реакции, тогда как передача сигналов через CysLTs приводит к бронхоконстрикции, привлечению эозинофилов, усилению проницаемости сосудов и хроническому воспалению [12].

Цистеиновые лейкотриены (CysLTs), а именно LTC4, LTD4, LTE4 и LTF4, являются провоспалительными липидными медиаторами, обладающими высокой бронхоконстрикторной способностью. Они вырабатываются в основном эозинофилами, тучными клетками и макрофагами в ответ на различные стимулы [15]. Рецепторы CysLT1 чувствительны к таким классическим антагонистам CysLT, как монтелукаст.

CysLT1 экспрессируются в основном гладкомышечными клетками бронхов [14], тогда как CysLT2 – в большей степени эндотелиальными клетками сосудистого русла (включая коронарные сосуды), участвуя в механизмах повышения проницаемости сосудов и снижения системного артериального давления [16]. LTE4 является наиболее распространенным CysLT, присутствующим в очагах воспаления [12], где он у пациентов с БА вызывает бронхообструкцию и инфильтрацию эозинофилами подслизистого слоя бронхов.

Открытие АЛТР подтверждает вклад сигнального пути CysLT1 в клинические проявления БА. Более того, эпигенетические изменения в генах, кодирующих CysLT1 и LTC4S, обуславливают предрасположенность к БА. В последние годы появились данные, показывающие, что CysLT среди других медиаторов (цитокинов, хемокинов, факторов роста, аларминов и липидных медиаторов) играют важную роль в таксисе эозинофилов [17]. Действительно, CysLT проявляют эозинофилотаксическую активность *in vitro* именно через CysLT1 [18]. Участие CysLT *in vivo* в притоке эозинофилов было впервые продемонстрировано на морских свинках еще в 1990-х гг. [19], а затем и на людях [20]. Недавно была описана роль LTC4 в опосредовании транспорта эозинофилов из легких в паратрахеальные лимфатические узлы при экспериментальной аллергической БА [21]. Активация CysLT1 важна для эозинофильного воспаления, поскольку она усиливает экспрессию молекул эндотелиальной адгезии, индуцирует хемотаксис эозинофилов и снижает их апоптоз [12, 22]. Считается, что эозинофилы являются основным клеточным источником CysLT, эти клетки экспрессируют CysLT1 на мембране, что позволяет предположить, что эта молекула обладает аутокринной активностью [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНТЕЛУКАСТА

Монтелукаст широко используется при лечении БА и АР, так как является мощным антагонистом рецепторов CysLTR1, обладающих высоким сродством к лейкотриену LTD4. Как указано выше, CysLTRs опосредуют действие лейкотриенов, участвующих в патогенезе различных

аллергических заболеваний дыхательной системы, включая БА, астму, вызванную физической нагрузкой, приемом аспирина, и АР. Лейкотриены приводят к сужению дыхательных путей, сокращению гладкой мускулатуры и таксису нейтрофилов и эозинофилов в очаг воспаления [23].

Конкурентно связываясь с CysLT1, монтелукаст блокирует эффекты CysLT и купирует симптомы таких хронических аллергических заболеваний органов дыхания, как БА и АР [24]. J. Mullol et al. изучили противовоспалительные свойства монтелукаста на модели эозинофильного воспаления *in vitro* и обнаружили, что препарат оказывает значительное ингибирующее действие на выработку гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF), интерлейкинов (IL) -6 и -8 [25]. В исследовании Y.C. Lin et al. было изучено влияние монтелукаста на экспрессию цитокинов и хемокинов в M₂-подобных макрофагах и определены возможные внутриклеточные сигнальные пути. Исследование показало, что монтелукаст может оказывать противовоспалительное действие путем не только непосредственной блокировки рецепторов лейкотриенов, но также ингибирования экспрессии IL-4, -5, -10, -13 в макрофагах, альтернативно активированных через пути p38 MAPK и NF-κB [26].

В ходе многочисленных клинических испытаний было установлено, что монтелукаст, уменьшая гиперреактивность дыхательных путей и эозинофилию, повышал качество жизни больных БА, улучшая функцию легких и контроль заболевания [10, 24, 25]. АЛТР выделены в качестве ключевой составляющей лечения БА и рекомендованы к использованию в качестве дополнительной терапии первой линии для пациентов с персистирующей БА, у которых симптомы заболевания сохраняются, несмотря на использование низких доз иГКС [11]. Z.H. Zhang et al. показали, что монтелукаст в сочетании с иГКС у детей с легкой персистирующей БА снижал фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и повышал объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), таким образом эффективно контролируя симптомы заболевания. Более того, наблюдалось, что уровни ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая скорость выдоха и ОФВ₁/ФЖЕЛ после лечения были значительно выше в группе детей с комбинированной терапией (монтелукаст в сочетании с иГКС), чем в группе детей, получавших монотерапию иГКС [27]. Исследование Individualized Therapy for Asthma in Toddlers (INFANT) показало, что ежедневная терапия иГКС, безусловно, полезна с точки зрения уменьшения числа обострений и лучшего контроля симптомов у детей в возрасте 12–59 мес. с сенсibilизацией к аэроаллергенам и высоким содержанием эозинофилов в крови [28]. Но если начального лечения низкими дозами иГКС для достижения хорошего контроля недостаточно, то доступны различные альтернативы. Последние рекомендации предполагают, что с данной целью может быть более целесообразным добавление АЛТР вместо удвоения дозы иГКС⁵.

⁵ GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.

АР, клинически характеризующийся чиханием, ринореей, зудом в носу и его заложенностью, обусловлен сенсibilизацией к аллергенам с ее реализацией через IgE-механизмы. Синтезируемые при этом в повышенных количествах цистеиниловые лейкотриены (CysLTs) повышают проницаемость сосудов, что приводит к заложенности носа, повышенной выработке и секреции слизи, ринорее и инфильтрации слизистой оболочки воспалительными клетками [29, 30].

Согласно современным данным, АР часто ассоциирован с БА, которая выявляется у 15–38% пациентов с АР. В то же время 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР. В детской практике АР в структуре так называемого atopического марша может выступать как предшествующая стадия БА. Наличие АР у детей до 5 лет с рецидивирующими бронхообструкциями свидетельствует о высокой вероятности БА. Раннее длительное применение препарата с доказанной противоастматической активностью может стать важным элементом профилактики БА у предрасположенных детей. У детей, уже страдающих БА и АР, назначение АЛТР (монтелукаста) позволяет избежать полипрагмазии⁶ [31].

Недавний метаанализ показал, что H₁-антигистаминные препараты и АЛТР обладают схожими эффектами и профилями безопасности при лечении сезонного АР. Однако H₁-антигистаминный препарат больше подходит для лечения дневных назальных симптомов (заложенность носа, ринорея, зуд и чихание), в то время как АЛТР эффективен в отношении ночных симптомов (трудности с засыпанием, ночные пробуждения и заложенность носа при пробуждении) [30]. Накопленные данные свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии данными лекарственными средствами [32].

АЛТР относятся к негормональным противовоспалительным препаратам, которые, конкурентно связываясь с рецепторами к цистеиниловым лейкотриенам, блокируют их активность. Монтелукаст может снижать синтез и высвобождение медиаторов воспаления в слизистой оболочке носа, вызванных стимуляцией аллергеном, и контролировать симптомы заложенности носа при АР [33].

Положительный опыт применения монтелукаста может быть проиллюстрирован следующим клиническим примером.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Нами наблюдался мальчик С., 4 года 3 мес. В течение 3 мес. состоял на диспансерном учете у аллерголога по поводу БА. Родители обратились в плановом порядке для осмотра. На момент консультации жалоб не предъявляли.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, 1-х родов; беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды самостоятельные на сроке 38–39 нед., масса тела – 3650 г, рост – 51 см. Находился на грудном вскармливании до 10 мес. Привит по возрасту. Наследственный аллергоанамнез: у мамы поллиноз. Собственный аллергоанамнез: у ребенка АР, персистирующий, легкой степени тяжести. Детский сад посещает

с 2,5 года. Вредные привычки родителей: отец курит. В возрасте 9 мес. перенес острую респираторную инфекцию в легкой форме, в 11 мес. – острый простой бронхит, находился на стационарном лечении. С 1,5 лет трижды перенес острый обструктивный бронхит. Для купирования синдрома бронхообструкции регулярно получал ингаляционную терапию по назначению педиатра или самостоятельно: суспензия будесонида и ипратропия бромида/фенотерол с положительным эффектом. Также у мальчика наблюдались эпизоды длительного постинфекционного кашля, кашель при плаче, резких запахах, отмечались симптомы АР в виде заложенности и утренней ринореи.

В 3 года 9 мес. по результатам всех проведенных обследований, анализа анамнестических, клинических данных осмотра был установлен диагноз «БА легкой степени тяжести, персистирующее течение». Были проведены элиминационные мероприятия: пересмотрен ежедневный рацион ребенка с ограничением облигатных аллергенов, организован гипоаллергенный быт, рекомендовано исключить пассивное курение. В соответствии с положениями GINA и национальными клиническими рекомендациями⁷ была назначена стартовая базисная терапия: иГКС (суспензия будесонида) через небулайзер 250 мкг/доза по 1 ингаляции 2 раза в сутки и монтелукаст (Сингуляр®) в суточной дозировке 4 мг в вечернее время с учетом постоянных симптомов АР курсом 3 мес. При ежемесячном мониторинге состояния пациента уточнялись жалобы и нежелательные явления. Родители не отметили каких-либо побочных эффектов от комбинированной терапии. В настоящее время (уже через 3 мес. терапии) отмечена хорошая приверженность лечению, положительная клиническая динамика: прекратился ночной кашель, приступов за период наблюдения не было, затруднения носового дыхания и выделений нет. Лечение рекомендовано продолжить.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

Известно, что БА часто начинается в раннем детстве. У таких детей симптомы обычно проявляются в виде повторяющихся хрипов и кашля, особенно в возрасте младше 5 лет. У некоторых детей эти симптомы упорно персистируют или рецидивируют [34]. Кроме того, все больше данных указывает на то, что персистирующие хрипы (persistent wheezing) тесно связаны с развитием БА в более старшем возрасте [2, 34]. Также было обнаружено, что АР в возрасте до 5 лет является предиктором развития хрипов в возрасте от 5 до 13 лет с коррективным относительным риском 3,82 ($p < 0,001$). Причем эта связь не была обусловлена типом и выраженностью сенсibilизации или atopическим дерматитом в первые 2 года жизни, но 41,5% всех новых случаев хрипов развились у детей с предшествующим АР [35].

Диагностика БА в раннем детском возрасте, безусловно, вызывает объективные затруднения. Можно совершенно определенно утверждать, что на сегодня не существует каких-либо патогномичных симптомов, позволяющих

⁶ GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients.

⁷ Ibid.

диагностировать заболевание в раннем возрасте [36]. Дифференциальный диагноз бронхообструктивного синдрома (БОС) в этом возрасте приходится проводить прежде всего с острым обструктивным бронхитом. В отличие от него для детей раннего возраста с БА характерны:

- выраженная наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями (особенно по материнской линии);
- большая частота острых аллергических реакций на пищевые продукты, медикаменты, профилактические прививки;
- более выраженные кожные аллергические проявления;
- бурное течение эпизодов БОС с ранним началом во время ОРВИ и меньшей продолжительностью;
- отчетливый эффект бронхолитической терапии;
- выраженные иммунологические изменения, в частности угнетение Т-клеточного звена, активация В-клеток, фагоцитарных реакций, эозинофилия, нейтрофилия, гипериммуноглобулинемия Е, характерные изменения цитокинового профиля.

В связи с этим относительными критериями БА в раннем детском возрасте могут быть следующие признаки [36]:

- повторные эпизоды бронхиальной обструкции как на фоне ОРВИ, так и вне их;
- отчетливый положительный эффект бронхолитической терапии;
- наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями;
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний (атопический дерматит, АР, проявления пищевой и лекарственной аллергии);
- эозинофилия в крови;
- высокий уровень IgE в крови;
- наличие в крови специфических IgE к различным аллергенам.

Однако чрезвычайно высокая вариабельность как клинических признаков, так и лабораторных показателей затрудняет их использование в дифференциально-диагностических целях. Практически ни один из этих признаков в отдельности (в том числе уровень IgE) не может служить достаточно достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и БА. В то же время наши наблюдения и многолетний практический опыт, как и данные других исследователей, убедительно показывают, что с высокой долей вероятности диагноз БА может и должен устанавливаться детям уже в раннем возрасте по совокупной оценке перечисленных выше характерных признаков [36]. Причем согласно современным клиническим рекомендациям установить диагноз БА и назначить лечение может лечащий врач любой специальности (педиатр, терапевт, врач общей практики, пульмонолог, аллерголог-иммунолог и др.) на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов функциональных методов обследования, специфического аллергологического обследования при исключении других заболеваний⁸.

В настоящее время международным сообществом предложен разработанный на основе учета клинических

параметров прогностический индекс астмы (Asthma Predictive Index – API). При оценке API следует принять во внимание сроки, частоту симптомов, а также оценить объёмные биомаркеры, включая сенсibilизацию к аэро-аллергену и повышенное число эозинофилов в крови, чтобы определить, относится ли дошкольник с рецидивирующим хрипящим дыханием, повторными эпизодами БОС к группе высокого риска БА и нуждается ли в лечении. Главной целью мониторинга пациентов с рекуррентным БОС является возможность предупреждать развитие повторных эпизодов обструкции и формирование БА [37].

Многие авторы признают, что паттерны wheezing (свистящих хрипов) у детей дошкольного возраста меняются с течением времени и на фоне проводимой противовоспалительной терапии [34, 38]. АЛТР и иГКС могут предотвращать свистящее дыхание у дошкольников с АР и рецидивирующими хрипами [37].

Результаты клинических испытаний показывают, что у детей с высоким риском развития персистирующей БА, т. е. с положительным прогностическим индексом астмы (API) терапия ежедневными низкими или периодическими (по мере необходимости) высокими дозами иГКС снижает частоту приступов, а также тяжесть симптомов во время приступов [39].

В целом препарат Сингуляр® (монтелукаст) хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют его отмены. Общая частота побочных эффектов при лечении монтелукастом сопоставима с частотой при приеме плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были жажда, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе⁹.

Четкая связь между приемом монтелукаста и развитием психоневрологических нарушений до конца не установлена. Учитывая возможное развитие психоневрологических нежелательных явлений, следует воздерживаться от назначения монтелукаста пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению. Перед назначением монтелукаста необходимо обсудить возможность нежелательных явлений с пациентами и (или) их родителями/опекунами и проинструктировать о важности информирования врача при их возникновении и прекращении применения препарата при появлении данных побочных эффектов. В большинстве случаев прекращение приема монтелукаста приводило к быстрому исчезновению нарушений сна и других психоневрологических явлений и не требовало назначения дополнительной терапии для их коррекции¹⁰ [8, 34, 39–42].

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2 ч после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную β_2 -адреномиметиками. Если говорить о клинических результатах, то достоверное уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов сезонного АР наблюдалось уже со 2-го дня терапии

⁹ Государственный реестр лекарственных средств. Сингуляр®. Номер регистрации ЛП-№(002936)-(PI-RU), дата регистрации 03.08.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d5b0cca-57e0-460c-80dc-4e9bfdcbb6bd.

¹⁰ Заключение экспертов РААКИ «Антилейкотриеновые препараты: эффективность и безопасность» в вопросах и ответах. 2020 г. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/531.html.

⁸ Заключение экспертов РААКИ «Антилейкотриеновые препараты: эффективность и безопасность» в вопросах и ответах. 2020 г. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/531.html.

монтелукастом¹¹. Высокий комплаенс и приверженность лечению пациентов монтелукастом выше, чем при приеме ингаляционных противовоспалительных средств благодаря пероральному приему 1 раз в день [8, 27]. В России оригинальный препарат монтелукаста Сингуляр® зарегистрирован в виде жевательных таблеток по 4 мг (для детей 2–5 лет) и 5 мг (для детей 6–14 лет), а также в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг (для детей с 15 лет и взрослых). Препарат в виде жевательных таблеток или таблеток в оболочке принимают независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы препарат Сингуляр® следует принимать вечером. При лечении аллергического ринита доза может приниматься в любое время суток по желанию пациента. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, должны принимать одну таблетку препарата Сингуляр® 1 раз в сутки вечером¹² [8].

¹¹ Государственный реестр лекарственных средств. Сингуляр®. Номер регистрации ЛП-№(002936)-(PF-RU), дата регистрации 03.08.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d5b0cca-57e0-460c-80dc-4e9bfdcbb6bd.

¹² Там же.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании имеющихся в настоящее время данных монтелукаст может быть альтернативным методом монотерапии легкой персистирующей БА у детей. Но чаще с успехом применяется в комбинированной терапии с иГКС при персистирующей БА средней и тяжелой степени. Другие показания к применению монтелукаста включают АР, бронхоконстрикцию, вызванную физической нагрузкой, приемом аспирина. Следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты продемонстрировали свою клиническую эффективность и при других состояниях, в частности, для профилактики формирования БА у детей с АР и рецидивирующими обструктивными бронхитами.



Поступила / Received 12.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2024
Принята в печать / Accepted 02.02.2024

Список литературы / References

- Altas U, Altas ZM, Öz F, Özkars MY. Evaluation of Neuropsychiatric Effects of Montelukast-Levocetirizine Combination Therapy in Children with Asthma and Allergic Rhinitis. *Children (Basel)*. 2023;10(8):1301. <https://doi.org/10.3390/children10081301>.
- Мизерницкий ЮЛ, Сулайманов ША. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):128–132. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132>.
Mizernitsky YuL, Sulaimanov ShA. Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):128–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132>.
- Фурман ЕГ, Грымова НН, Санакоева ЛП, Крылова ОА, Мазунина ЕС. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool». *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):34–39. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39>.
Furman EG, Grymova NN, Sanakoeva LP, Krylova OA, Mazunina ES. Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a Russian language version of questionnaire "Asthma Prediction Tool". *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39>.
- Сулайманов ША, Муратова ЖК. Эпидемиология и коморбидность аллергических заболеваний у детей. В: Мизерницкий ЮЛ (ред.). *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Вып. 16. М.: Медпрактика-М; 2016. С. 179–181.
- Varshney J, Varshney H. Allergic Rhinitis: an Overview. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(2):143–149. <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0828-5>.
- Li Q, Zhang X, Feng Q, Zhou H, Ma C, Lin C et al. Common Allergens and Immune Responses Associated with Allergic Rhinitis in China. *J Asthma Allergy*. 2023;16:851–861. <https://doi.org/10.2147/JAA.S420328>.
- Banjar SA, Assiri RA, Alshehri GA, Binyousef FH, Alaudah TI, Alawam AS, Aloriney AM. The Impact of Allergic Rhinitis on Asthma and Its Effect on the Quality of Life of Asthmatic Patients. *Cureus*. 2023;15(3):e35714. <https://doi.org/10.7759/cureus.35714>.
- Мизерницкий ЮЛ. Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглон) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):129–132. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132>.
Mizernitskiy YuL. Pathogenetic Reasoning for Use of Montelukast (Singlon) in Acute Respiratory Viral Infections with Broncho-Obstructive Syndrome in Infants and Preschool Age Children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):129–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132>.
- Zuberi FF, Haroon MA, Haseeb A, Khuhawar SM. Role of Montelukast in Asthma and Allergic rhinitis patients. *Pak J Med Sci*. 2020;36(7):1517–1522. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.7.2657>.
- Krishnamoorthy M, Mohd Noor N, Mat Lazim N, Abdullah B. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2020;80(17):1831–1851. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01406-9>.
- Diamant Z, Alders W, Parulekar A, Bjermer L, Hanania NA. Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(1):121–127. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000544>.
- Jo-Watanabe A, Okuno T, Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3580. <https://doi.org/10.3390/ijms20143580>.
- Ali O, Szabó A. Review of Eukaryote Cellular Membrane Lipid Composition, with Special Attention to the Fatty Acids. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15693. <https://doi.org/10.3390/ijms242115693>.
- Dahlke P, Peltner LK, Jordan PM, Werz O. Differential impact of 5-lipoxygenase-activating protein antagonists on the biosynthesis of leukotrienes and of specialized pro-resolving mediators. *Front Pharmacol*. 2023;14:1219160. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1219160>.
- Goretzki A, Zimmermann J, Rainer H, Lin YJ, Schülke S. Immune Metabolism in TH2 Responses: New Opportunities to Improve Allergy Treatment – Disease-Specific Findings (Part 1). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(1):29–40. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01057-8>.
- Ni NC, Ballantyne LL, Mewburn JD, Funk CD. Multiple-site activation of the cyclooxygenase 2 is required for exacerbation of ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(2):321–330. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302536>.
- Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Expression and localization of GPR99 in human nasal mucosa. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(2):162–167. <https://doi.org/10.1016/j.janl.2016.05.010>.
- Peebles RS Jr. Urine: A Lens for Asthma Pathogenesis and Treatment? *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):1–3. <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2899ED>.
- Chan CC, McKee K, Tagari P, Chee P, Ford-Hutchinson A. Eosinophil-eicosanoid interactions: inhibition of eosinophil chemotaxis in vivo by a LTD4-receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1990;191(3):273–280. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)94159-u](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)94159-u).
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkkä V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet*. 1993;341(8851):989–990. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91073-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91073-u).
- Schettters STT, Schuijs MJ. Pulmonary Eosinophils at the Center of the Allergic Space-Time Continuum. *Front Immunol*. 2021;12:772004. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.772004>.
- Taketomi Y, Murakami M. Regulatory Roles of Phospholipase A2 Enzymes and Bioactive Lipids in Mast Cell Biology. *Front Immunol*. 2022;13:923265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.923265>.
- Guimarães M, Vertzoni M, Fotaki N. Performance Evaluation of Montelukast Pediatric Formulations: Part II – a PBPK Modelling Approach. *AAPS J*. 2022;24(1):27. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00662-1>.
- Cingi C, Müluk NB, İpci K, Şahin E. Anti-leukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):64. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0564-7>.
- Mullol J, Callejas FB, Méndez-Arancibia E, Fuentes M, Alobid I, Martínez-Antón A et al. Montelukast reduces eosinophilic inflammation by inhibiting both epithelial cell cytokine secretion (GM-CSF, IL-6, IL-8) and eosinophil survival. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2010;24(4):403–411. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122279/>.
- Lin YC, Huang MY, Lee MS, Hsieh CC, Kuo HF, Kuo CH, Hung CH. Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macro-

- phages. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51(1):18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.005>.
27. Zhang ZH, Li WX, Wang XM. Effect of intermittent versus daily inhalation of budesonide on pulmonary function and fractional exhaled nitric oxide in children with mild persistent asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(8): 834–838. (In Chinese) <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2002170>.
 28. 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>.
 29. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, De Marco E, Pietrobelli A, Boner AL. Montelukast and airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):472–473. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00184.x>.
 30. Westergren VS, Wilson SJ, Penrose JF, Howarth PH, Sampson AP. Nasal mucosal expression of the leukotriene and prostanoid pathways in seasonal and perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):820–828. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03223.x>.
 31. Авдеев СН, Геппе НА, Ильина НИ, Демко ИВ, Жестков АВ, Зайцева ОВ и др. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ «Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕЙКОТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)». *Российский аллергологический журнал.* 2023;20(2):130–142. <https://doi.org/10.36691/RJA7530>. Avdeev SN, Geppe NA, Ilina NI, Demko IV, Zhestkov AV, Zaitseva OV et al. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: Consensus agreement "Bronchial Asthma and LEUKOTriene receptor antagonists (BALET)". *Russian Journal of Allergy.* 2023;20(2):130–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA7530>.
 32. Rezaeeyan H, Arabfard M, Rasouli HR, Shahriary A, Gh BFN. Evaluation of common protein biomarkers involved in the pathogenesis of respiratory diseases with proteomic methods: A systematic review. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(11):e1090. <https://doi.org/10.1002/iid3.1090>.
 33. Wang H, Ji Q, Liao C, Tian L. A systematic review and meta-analysis of loratadine combined with montelukast for the treatment of allergic rhinitis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1287320. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1287320>.
 34. Мизерницкий ЮЛ, Гаймоленко ИН, Марковская АИ, Потапова НЛ. Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023;68(1):47–55. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-1-47-55>. Mizernitskiy YuL, Gaymolenko IN, Markovskaya AI, Potapova NL. Clinical efficacy of antileukotriene therapy in children with acute bronchitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2023;68(1):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-1-47-55>.
 35. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, von Mutius E. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1170–1175.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.008>.
 36. Мизерницкий ЮЛ. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста: расставим точки над «i». В: Мизерницкий ЮЛ (ред.). *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 18.* М.: Медпрактика-М; 2018. С. 108–119. Режим доступа: https://pedklin.ru/upload/book/sbor_pulm_2018.pdf.
 37. Grigg J, Nibber A, Paton JY, Chisholm A, Guilbert TW, Kaplan A et al. Matched cohort study of therapeutic strategies to prevent preschool wheezing/asthma attacks. *J Asthma Allergy.* 2018;11:309–321. <https://doi.org/10.2147/JAA.S178531>.
 38. Mikalsen IB, Dalen I, Karlstad Ø, Eide GE, Magnus M, Nystad W, Øymar K. Airway symptoms and atopy in young children prescribed asthma medications: A large-scale cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(10):1557–1566. <https://doi.org/10.1002/ppul.24437>.
 39. Castro-Rodríguez JA, Rodríguez-Martínez 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>.
 40. Glocker-Lauf SD, Finkelstein Y, Zhu J, Feldman LY, To T. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr.* 2019;209:176–182.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.009>.
 41. 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>.
 42. 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.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Л. Мизерницкий
 Написание текста – Ю.Л. Мизерницкий, А.И. Петрова
 Обзор литературы – А.И. Петрова, Ю.Л. Мизерницкий
 Перевод на английский язык – А.И. Петрова
 Анализ материала – Ю.Л. Мизерницкий, А.И. Петрова
 Редактирование – Ю.Л. Мизерницкий
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Л. Мизерницкий

Contribution of authors:

Concept of the article – Yury L. Mizernitskiy
 Text development – Yury L. Mizernitskiy, Anzhelika I. Petrova
 Literature review – Anzhelika I. Petrova, Yury L. Mizernitskiy
 Translation into English – Anzhelika I. Petrova
 Material analysis – Yury L. Mizernitskiy, Anzhelika I. Petrova
 Editing – Yury L. Mizernitskiy
 Approval of the final version of the article – Yury L. Mizernitskiy

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, 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; yulmiz@mail.ru

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

Information about the authors:

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Professor of the Department of Innovative Paediatrics and Paediatric Surgery, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru

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

Статус витамина D и уровень $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания

Л.В. Панова^{1✉}, averbakh2013@yandex.ru, М.М. Авербах¹, Е.С. Овсянкина¹, И.Н. Захарова², А.В. Карасев³, Ю.Ю. Хохлова¹, С.С. Стерликова¹,

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

³ ООО Лаборатория «АБТ»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3

Резюме

Введение. Фундаментальные исследования показали важную роль витамина D в усилении иммунного ответа на микобактерии туберкулеза, доказано его влияние на продукцию антимикробных пептидов. Исследований, посвященных изучению взаимосвязи уровня витамина D и дефензинов ($\beta 1$ и $\beta 2$) с характером течения туберкулеза у детей и подростков, не проводилось.

Цель. Изучить взаимосвязь уровня витамина D и $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания.

Материалы и методы. Когортное проспективное исследование 2021–2023 гг., 75 больных туберкулезом органов дыхания от 2 до 17 лет (впервые выявленные – 52, поступившие на повторное лечение – 23). При поступлении определяли уровни 25(ОН)D, дефензинов $\beta 1$ и $\beta 2$.

Результаты. Из 75 пациентов, адекватно обеспеченных витамином D (более 30 нг/мл), – 2,7%, с недостаточностью (от 20 до 30 нг/мл) – 13,3%, с дефицитом (от 10 до 20 нг/мл) – 34,7%, с тяжелым дефицитом (менее 10 нг/мл) – 49,3%. Установлена прямая зависимость между 25(ОН)D и $\beta 1$ -дефензином ($p = 0,004766$) и отсутствие таковой с $\beta 2$ -дефензином. Обнаружены значимые различия уровня 25(ОН)D и дефензина $\beta 1$ в группах впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение: $13,10 \pm 1,04$ нг/мл и $8,74 \pm 1,07$ нг/мл ($p = 0,004644$) и $6,66 \pm 0,79$ нг/мл и $4,0 \pm 0,85$ нг/мл ($p = 0,024816$) соответственно.

Выводы. Различие уровня кальцидиола и $\beta 1$ -дефензина у впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение свидетельствует о нарушении функционирования одного из компонентов врожденного неспецифического иммунитета при длительно текущем распространенном туберкулезе органов дыхания у детей и подростков.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, витамин D, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензины

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: Панова ЛВ, Авербах ММ, Овсянкина ЕС, Захарова ИН, Карасев АВ, Хохлова ЮЮ, Стерликова СС. Статус витамина D и уровень $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания. *Медицинский совет.* 2024;18(1):90–96. <https://doi.org/10.21518/ms2024-006>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The vitamin D status and the levels of $\beta 1$ - and $\beta 2$ -defensins in children and adolescents with different forms of pulmonary TB

Lyudmila V. Panova^{1✉}, averbakh2013@yandex.ru, Mikhail M. Averbakh¹, Elena S. Ovsyankina¹, Irina N. Zakharova², Alexander V. Karasev³, Yulia Yu. Khokhlova¹, Svetlana S. Sterlikova¹

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

³ ABT Laboratories LLC; 20, Bldg. 3, Nauchny Proezd, Moscow, 117246, Russia

Abstract

Introduction. The basic research demonstrated an important role of vitamin D in strengthening the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* and proved its effect on the production of antimicrobial peptides. However, the correlation between the levels of vitamin D and defensins ($\beta 1$ and $\beta 2$) in children and adolescents with different forms of pulmonary TB was not studied.

Aim. To study the correlation between the levels of vitamin D and β 1- and β 2-defensins in children and adolescents with different forms of pulmonary TB.

Materials and methods. We carried out a prospective study of 75 patients with pulmonary TB aged 2–17 years (52 new cases and 23 retreatment cases) in 2021–2023. The levels of 25(OH)D and β 1- and β 2-defensins were determined at admission to hospital.

Results. Out of 75 patients 2.7% had adequate levels of vitamin D (more than 30 ng/mL), 13.3% had insufficient levels of vitamin D (20 to 30 ng/mL), 34.7% had deficient levels of vitamin D (10 to 20 ng/mL), and 49.3% had severe deficiency of vitamin D (less than 10 ng/mL). We established a direct correlation between 25(OH)D and β 1-defensin levels ($p = 0.004766$) and lack of correlation between 25(OH)D and β 2-defensin levels. We discovered significant differences in the levels of 25(OH)D and β 1-defensin between new and retreatment cases: 13.10 ± 1.04 ng/mL and 8.74 ± 1.07 ng/mL ($p = 0.004644$) and 6.66 ± 0.79 ng/mL and 4.0 ± 0.85 ng/mL ($p = 0.024816$), respectively.

Conclusion. The differences in the levels of calcidiol and β 1-defensin between new and retreatment cases witness an impaired function of one of the innate non-specific immunity components during long-lasting advanced pulmonary TB in children and adolescents.

Keywords: tuberculosis, children, adolescents, vitamin D, β 1- and β 2-defensins

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: Panova LV, Averbakh MM, Ovsjankina ES, Zakharova IN, Karasev AV, Khokhlova YuYu, Sterlikova SS. The vitamin D status and the levels of β 1- and β 2-defensins in children and adolescents with different forms of pulmonary TB. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(1):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-006>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия появляется все больше данных, подтверждающих роль витамина D в иммунном ответе на туберкулезную инфекцию. Обнаружены иммуномодуляторные эффекты витамина D, также изучается связь между дефицитом витамина D и заболеванием туберкулезом [1–4]. Витамин D – прогормон (витамон), секостероидная сигнальная молекула смешанного, дистантного и местного действия. Витамин D играет прямую противомикробную роль за счет индукции в моноцитах, макрофагах и нейтрофилах антимикробных пептидов (АМП) – кателицидина и дефензинов. Антимикробные пептиды – это амфифильные (т. е. имеющие гидрофильную и гидрофобную части) молекулы, состоящие всего из 12–50 аминокислотных остатков с выраженным бактерицидным действием. АМП представляют эволюционно наиболее древнюю противомикробную систему, которая эффективно противодействует, преимущественно на эпителиальных поверхностях слизистых оболочек и кожных покровов, широкому кругу патогенных бактерий, грибов и вирусов [5–7]. Современные эпидемиологические и лабораторные исследования свидетельствуют о том, что недостаточность витамина D коррелирует с повышенной восприимчивостью к туберкулезу, и раскрывают механизм давно отмеченной клиницистами связи. Согласно полученным результатам, дефицит витамина D служит предиктором риска заболевания туберкулезом [8, 9].

Фундаментальные исследования показали важную роль витамина D в усилении иммунного ответа на микобактерии. Кальцитриол существенно ограничивал внутриклеточный рост микобактерий в моноцитах человека,

в то время как γ -интерферон (ИНФ γ), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 и вовсе утрачивали антимикобактериальный эффект без витамина D. Макрофаги регулируются витамином D при участии ИЛ-1 β , который значительно увеличивает выживаемость инфицированных макрофагов и снижает нагрузку микобактериями. Эффекты ИЛ-1 β осуществляются при участии эпителиальных клеток дыхательных путей – именно совместное культивирование макрофагов и клеток эпителия при достаточных уровнях витамина D повышает выживание макрофагов. Защитный эффект витамина D на клетки макрофагов, «работающих» совместно с клетками эпителия дыхательных путей, проявляется в увеличении относительного количества макрофагов, прикрепленных к клеткам эпителия легких. При отсутствии витамина D макрофаги значительно слабее удерживаются на эпителии дыхательных путей [10, 11]. Помимо этого, показано, что у больных туберкулезом наблюдается значительная положительная корреляция витамина D с провоспалительными цитокинами, такими как ИНФ γ , фактор некроза опухоли (ФНО α) и интерлейкин-17А, а также с противовоспалительным цитокином – интерлейкином-4 и адипокиновым белком резистинном, что может быть использовано в качестве прогностического биомаркера для диагностики туберкулеза [12].

Предполагается, что использование витамина D у детей с латентной туберкулезной инфекцией позволит уменьшить медикаментозную нагрузку на растущий организм и сроки превентивного лечения. В связи с этим авторы исследования предлагают при постановке диагноза латентной туберкулезной инфекции у детей определять уровень витамина D в крови и назначать препараты витамина D вне зависимости от времени

года, наряду с превентивной химиотерапией туберкулеза для предупреждения развития активных форм заболевания [13, 14].

Проведенный литературный поиск показал, что в настоящее время отсутствуют научные исследования, посвященные изучению взаимосвязи уровня витамина D и дефензинов ($\beta 1$ и $\beta 2$) с характером течения туберкулезного процесса у детей и подростков.

Цель исследования – изучить взаимосвязь уровня витамина D и $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено когортное наблюдательное исследование за период с 2021 по 2023 г., в которое включены 75 пациентов, больных туберкулезом органов дыхания, в возрасте от 2 до 17 лет (Me – 15 [12–16]), из них 46 девочек и 29 мальчиков. Из 75 больных: впервые выявленные – 52 (69,3%), поступившие на повторное лечение – 23 (30,7%), из них – 19 неэффективно леченные, 3 – рецидивы, 1 – с хроническим течением туберкулеза.

При поступлении в клинику родители/законные представители и дети 15 лет и старше дали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Критерии включения в исследование: возраст от 2 до 17 лет, диагностированный в результате комплексного обследования туберкулез органов дыхания. Критерии невключения: исключение у детей активного туберкулезного процесса (остаточные изменения после излеченного туберкулеза органов дыхания: фиброзные, фиброзно-очаговые, мелкие единичные кальцинаты в легких и лимфатических узлах).

При поступлении на стационарное лечение проводили опрос пациентов на наличие жалоб, сбор анамнеза жизни, болезни, эпидемического анамнеза. Применялся комплекс клинических, лабораторных, микробиологических и рентгенологических методов исследования. Лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Рентгенологическое исследование: КТ органов грудной клетки (ОГК) при поступлении и далее с интервалом в два-три месяца.

На основании КТ ОГК оценивалась распространенность туберкулезного процесса. Характеристика ограниченного процесса: изменения в пределах 1–2 сегментов легкого, односторонняя локализация процесса, поражение до 2 групп внутригрудных лимфатических узлов.

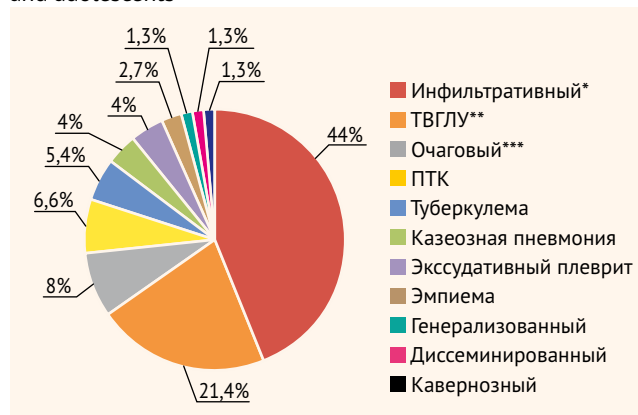
Распространенный процесс: туберкулезные изменения в объеме одной и более долей, двусторонняя локализация процесса, поражение более 3 групп внутригрудных лимфатических узлов, наличие плеврита или эмпиемы плевры. Из 75 пациентов у 54 (72%) процесс распространен, у 21 (28%) – ограниченный. Структура клинических форм туберкулеза пациентов представлена на рис. 1.

В структуре клинических форм преобладали инфильтративный туберкулез – 44,0% и ТВГЛУ – 21,4%, следует отметить наличие таких тяжелых форм, как казеозная пневмония, эмпиема плевры, генерализованный и диссеминированный туберкулез. Из 75 пациентов МБТ обнаружены у 15 (20%), распространенные процессы диагностированы в 54 (72,0%) случаях.

При поступлении всем пациентам проводился забор венозной крови натощак для определения уровня сывороточного витамина D и дефензинов $\beta 1$ и $\beta 2$. Определение суммарной концентрации витамина D проводили в лаборатории методом иммунохемилюминисцентного анализа из сыворотки крови, отобранной в вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем GreinerBio-One (Австрия), с длительностью хранения не более 24 ч при температуре 8°C. Определение иммунохимическим методом осуществлялось на автоматическом анализаторе Maglumi 2000 Plus (Snibe, КНР) с использованием оригинальных реагентов и калибратора. Интерпретация результатов для детей и подростков до 18 лет: уровень 25(OH)D < 10 нг/мл – тяжелый дефицит; от 10 до 20 нг/мл – дефицит; от 20 до 30 нг/мл – недостаточность; от 30 до 100 нг/мл – адекватный уровень. Для оценки уровня дефензинов венозную кровь больных отбирали в пробирки с КЭДТА. Уровень дефензинов $\beta 1$ определяли методом ИФА с помощью набора реактивов SEB373Hu (Cloud-Clone Corp., КНР), дефензинов $\beta 2$ – набором реактивов SEA072Hu (Cloud-Clone Corp., КНР). Для оценки уровней $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов нет общепринятых референсных значений.

● **Рисунок 1.** Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей и подростков

● **Figure 1.** Pattern of respiratory TB clinical forms in children and adolescents



* в 3 случаях в сочетании с ТВГЛУ; в 1 с эмпиемой

** в 1 случае в сочетании с туберкулемой; в 1 с эмпиемой

*** в 1 случае в сочетании с эмпиемой

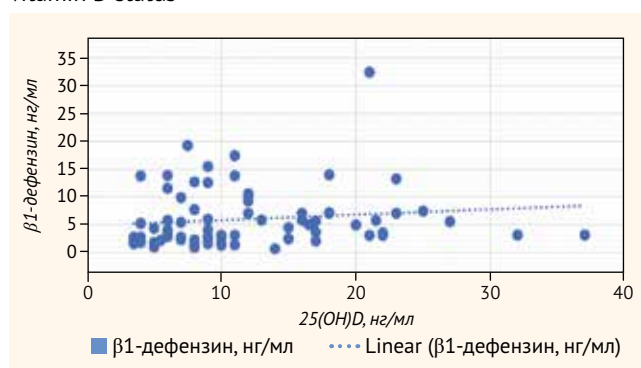
Сбор данных, их последующую коррекцию, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1-Q3]). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). При сравнении совокупностей по количественным признакам (параметрический анализ) использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент парной корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ результатов исследования уровня витамина D у 75 больных различными формами туберкулеза в возрасте от 2 до 17 лет: адекватно обеспеченных витамином D (уровень кальцидиола более 30 нг/мл) – 2 (2,7%), с недостаточностью (от 20 до 30 нг/мл) – 10 (13,3%), дефицитом витамина D (от 10 до 20 нг/мл) – 26 (34,7%) и тяжелым дефицитом (менее 10 нг/мл) – 37 (49,3%). Исследование уровня АМП (n = 75): медиана уровня β1-дефензина составила 4,1 [2,43–7,38] нг/мл, β2-дефензина – 0,43 [0,22–0,92] нг/мл. Проанализирована зависимость концентрации β-дефензинов от обеспеченности витамином D, полученные данные демонстрируют наличие прямой зависимости между показателями 25(OH)D и β1-дефензином (коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,321; связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – умеренная; t-критерий Стьюдента равен 2,912, критическое значение t-критерия Стьюдента составляет 1,993. $t_{\text{набл.}} > t_{\text{крит.}}$ зависимость признаков статистически значима ($p = 0,004766$)) (рис. 2) и отсутствие зависимости между показателями 25(OH)D и β2-дефензином (коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,094; связь

● **Рисунок 2.** Взаимосвязь между уровнем β1-дефензина и обеспеченностью витамином D

● **Figure 2.** Relationship between β1-defensin levels and vitamin D status



между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – слабая; t-критерий Стьюдента равен 0,808, критическое значение t-критерия Стьюдента составляет 1,993. $t_{\text{набл.}} < t_{\text{крит.}}$ зависимость признаков статистически не значима ($p = 0,421977$)).

В табл. 1 представлены результаты исследования уровня АМП в зависимости от обеспеченности кальцидиолом, группа с нормальным уровнем витамина D не сформирована в связи с малым числом пациентов (n = 2). Анализ данных демонстрирует отсутствие прямой зависимости между исходными показателями 25(OH)D и β2-дефензином.

Проведено сравнение уровня кальцидиола, β1- и β2-дефензинов в группах впервые выявленных больных и поступивших на повторное лечение (табл. 2).

Обнаружены статистически значимые различия уровня 25(OH)D у впервые выявленных и пациентов, поступивших на повторное лечение: среднее значение 13,10 ± 1,04 нг/мл и 8,74 ± 1,07 нг/мл соответственно (значение t-критерия Стьюдента: 2,92, критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,993, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; различия статистически значимы, $p = 0,004644$). Сравнение значений содержания дефензина β1 в изучаемых группах также выявило статистически значимые различия: среднее значение в группе впервые выявленных пациентов – 6,66 ± 0,79 нг/мл, в группе поступивших на повторное лечение – 4,0 ± 0,85 нг/мл (значение t-критерия Стьюдента: 2,29, критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,993, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; различия

● **Таблица 1.** Зависимость уровней β-дефензинов от обеспеченности витамином D (n = 73)

● **Table 1.** Dependence of β-defensin levels on vitamin D status (n = 73)

Уровень витамина D	Всего	β1-дефензин, нг/мл	β2-дефензин, нг/мл
		Me [25Q–75Q]	Me [25Q–75Q]
Тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл)	37	2,93 [2,05–6,9]	0,43 [0,24–0,98]
Дефицит (от 10 до 20 нг/мл)	26	5,35 [2,6–7,25]	0,5 [0,19–1,01]
Недостаточность (от 20 до 30 нг/мл)	10	5,7 [3,6–7,5]	0,21 [0,17–0,33]

● **Таблица 2.** Сравнение уровней кальцидиола, β1- и β2-дефензинов в группах впервые выявленных больных и поступивших на повторное лечение (n = 75)

● **Table 2.** Comparative analysis of levels of calcidiol, β1- and β2-defensins in groups of incident patients and re-treating patients (n = 75)

Группа больных	25(OH)D, нг/мл M ± m	β1-дефензин, нг/мл M ± m	β2-дефензин, нг/мл M ± m
Впервые выявленные, n = 52	13,10 ± 1,04	6,66 ± 0,79	0,64 ± 0,10
Поступившие на повторное лечение, n = 23	8,74 ± 1,07	4,0 ± 0,85	0,73 ± 0,14
p	0,0046	0,0248	0,602

статистически значимы, $p = 0,024816$). В то же время не обнаружено статистически значимых различий при сравнении уровня $\beta 2$ -дефензина в группах сравнения: среднее значение в группе впервые выявленных больных – $0,64 \pm 0,10$ нг/мл, в группе ранее леченных – $0,73 \pm 0,14$ нг/мл (значение t -критерия Стьюдента: 0,52, критическое значение t -критерия Стьюдента = 1,993, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; различия статистически не значимы, $p = 0,602501$).

Интересным и важным являлся анализ зависимости уровней витамина D и АМП от распространенности специфического процесса (табл. 3).

В группах с распространенным и ограниченным специфическим поражением легочной ткани и ВГЛУ выявлены статистически значимые различия уровня кальцидиола – $10,54 \pm 0,87$ нг/мл и $14,90 \pm 0,87$ нг/мл (значение t -критерия Стьюдента: 2,21, критическое значение t -критерия Стьюдента = 1,993, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; различия статистически значимы, $p = 0,030237$). При этом различия в уровнях содержания дефензинов $\beta 1$ и $\beta 2$ в группах с распространенными и ограниченными процессами статистически не значимы ($p = 0,271$ и $p = 0,181$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании тяжелый дефицит и дефицит витамина D наблюдался в 84% случаев, что, вероятно, объясняется наличием у 72% пациентов распространенных процессов, свидетельствующих о длительном течении туберкулезной инфекции. Среднее значение концентрации 25(OH)D у пациентов с распространенными туберкулезными процессами составило $10,54 \pm 0,87$ нг/мл. Подтверждением факту влияния длительно текущего заболевания на формирование дефицита витамина D служат статистически значимые различия уровня 25(OH)D у впервые выявленных больных и пациентов, поступивших на повторное лечение: среднее значение $13,10 \pm 1,04$ нг/мл и $8,74 \pm 1,07$ нг/мл соответственно ($p = 0,004644$). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, опубликованных в зарубежной литературе. Так, в метаанализе X. Gou et al. представляют результаты исследований, подтверждающих широкое распространение дефицита витамина D среди детей, больных туберкулезом легких, по сравнению со здоровыми [15]. Установлена связь

● **Таблица 3.** Зависимость уровней витамина D, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов от распространенности специфического процесса ($n = 75$)

● **Table 3.** Dependence of the levels of vitamin D, $\beta 1$ - and $\beta 2$ -defensins on the prevalence of a specific process ($n = 75$)

Характер специфического процесса	25(OH)D, нг/мл $M \pm m$	$\beta 1$ -дефензин, нг/мл $M \pm m$	$\beta 2$ -дефензин, нг/мл $M \pm m$
Распространенный, $n = 54$	$10,54 \pm 0,87$	$6,35 \pm 0,78$	$0,73 \pm 0,11$
Ограниченный, $n = 21$	$14,90 \pm 0,87$	$5,03 \pm 0,90$	$0,52 \pm 0,11$
p	0,030	0,271	0,181

между гиповитаминозом D с наличием клинических симптомов, бактериовыделения и обширными поражениями на рентгенограмме грудной клетки у больных туберкулезом [16, 17]. По данным ряда исследований, концентрация витамина D в сыворотке крови ≤ 25 нмоль/л (10 нг/мл) была значимо связана с повышенным риском развития активного туберкулеза, диапазон между 26–50 нмоль/л (10,4–20 нг/мл) может представлять риск активного туберкулеза, а диапазон 51–75 нмоль/л (20,4–30 нг/мл) не был связан с повышенным риском заболевания туберкулезом [18].

Экспериментальные исследования показали, что 1,25-дигидроксивитамин D, активная форма витамина D, оказывает иммунологическое действие на многочисленные компоненты врожденной и адаптивной иммунной системы, а также на стабильность эндотелиальных мембран. Установлена связь между низким уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и повышенным риском развития ряда заболеваний, в т. ч. туберкулеза [19]. Наши данные демонстрируют наличие прямой зависимости между показателями обеспеченности витамином D и концентрацией $\beta 1$ -дефензина ($p = 0,004766$) и отсутствие таковой с уровнем $\beta 2$ -дефензина ($p = 0,421977$). Отсутствие различий в уровнях АМП при сравнении групп с распространенными и ограниченными процессами может объясняться дефицитом кальцидиола в обеих группах. Однако в исследовании, проведенном у детей раннего возраста, представленные объективные лабораторные данные демонстрируют, что в результате коррекции гиповитаминоза D и на фоне пролонгированного приема профилактической дозы 1000 МЕ/сут уровни $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов достоверно повышаются. Индукция синтеза антимикробных пептидов характерна для детей всех возрастных интервалов на фоне как профилактических, так и лечебных доз витамина D. Показано, что витамин D относится к числу важных нутритивных факторов, прием которых обеспечивает увеличение концентрации β -дефензинов, положительно влияя на показатели врожденного иммунитета [20]. Учитывая имеющиеся данные, можно предположить, что в комплексе факторов, необходимых для инициации синтеза АМП, необходимо создание оптимальной обеспеченности 25(OH)D. У пациентов, вошедших в наше исследование, только в 2,7% случаев уровень витамина D до начала лечения соответствовал адекватному, что не позволило сформировать группу сравнения и оценить концентрации $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов.

ВЫВОДЫ

Представленные в нашей работе данные, демонстрирующие значимое различие уровня кальцидиола и $\beta 1$ -дефензина в группах впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение, свидетельствуют о нарушении функционирования одного из компонентов врожденного неспецифического иммунитета, представленного цитолитическими молекулами,

при длительно текущем распространенном туберкулезе органов дыхания у детей и подростков. Вероятно, формируется «порочный» круг, когда снижение витамина D приводит к снижению уровня АМГ и прогрессированию туберкулеза, а это влечет за собой истощение резерва кальцидиола и факторов врожденного иммунитета. Результаты нашего исследования могут быть полезными

для планирования исследований у детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией с целью доказательства роли применения витамина D при его дефиците для предотвращения развития заболевания.

Поступила / Received 04.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2023
Принята в печать / Accepted 15.01.2024

Список литературы / References

1. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):113–119. <https://doi.org/10.1093/ije/dym247>.
2. Buonsenso D, Pata D, Turriziani Colonna A, Ferrari V, Salerno G, Valentini P. Vitamin D and tuberculosis in children: a role in the prevention or treatment of the disease? *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;92(4). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2022.2112>.
3. Papagni R, Pellegrino C, Di Gennaro F, Patti G, Ricciardi A, Novara R et al. Impact of Vitamin D in Prophylaxis and Treatment in Tuberculosis Patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3860. <https://doi.org/10.3390/ijms23073860>.
4. Shah I, Shetty NS, Chigari P, Pradhan V, Chougule D, Poojari VS et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms in severe and recurrent tuberculosis in children. *Indian J Tuberc.* 2023;70(2):239–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2022.05.011>.
5. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of vertebrates. *C R Biol.* 2004;327(6):539–549. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2003.12.007>.
6. Захарова ИН, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Курьянинова ВА, Долбня СВ, Иванова АВ и др. Современные представления об иммуноотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(1):7–17. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-7-17>.
7. Zaharova IN, Klimov LY, Kasyanova AN, Kur'yaninova VA, Dolbnya SV, Ivanova AV et al. Modern conception about vitamin D immunotropic effects. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(1):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-7-17>.
8. Yegorov S, Bromage S, Boldbaatar N, Ganmaa D. Effects of vitamin D supplementation and seasonality on circulating cytokines in adolescents: Analysis of data from a feasibility trial in Mongolia. *Front Nutr.* 2019;6:166. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00166>.
9. Wu HX, Xiong X, Zhu M, Wei J, Zhuo K, Cheng D. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0677-6>.
10. Wang J, Feng M, Ying S, Zhou J, Li X. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation for Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2018;47:466–472. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900130>.
11. Neme A, Nurminen V, Seuter S, Carlberg C. The vitamin D-dependent transcriptome of human monocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:180–187. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.018>.
12. Verway M, Bouttier M, Wang TT, Carrier M, Calderon M, An BS et al. Vitamin D induces interleukin-1 β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection. *PLoS Pathog.* 2013;9(6):e1003407. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003407>.
13. Moideen K, Nathella PK, Madabushi S, Renji RM, Srinivasan P, Ahamed SF et al. Plasma Vitamin D levels in correlation with circulatory proteins could be a potential biomarker tool for pulmonary tuberculosis and treatment monitoring. *Cytokine.* 2023;168:156238. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2023.156238>.
14. Петрушина АД, Слащева ДМ, Брынза НС, Пирогова НД, Сосновская СВ, Чернова АП. Влияние витамина D на течение латентной туберкулезной инфекции у детей школьного возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2019;22(6):344–348. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vitamina-d-na-techenie-latentnoy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-shkolnogo-vozrasta/viewer>.
15. Petrushina AD, Slasheva DM, Brynza NS, Pirogova ND, Sosnovskaya SV, Chernova AP. Vitamin D and latent tuberculosis infection in schoolchildren. *Russian Pediatric Journal.* 2019;22(6):344–348. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vitamina-d-na-techenie-latentnoy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-shkolnogo-vozrasta/viewer>.
16. Middelkoop K, Stewart J, Walker N, Delpont C, Jolliffe DA, Coussens AK et al. Vitamin D supplementation to prevent tuberculosis infection in South African schoolchildren: multicenter phase 3 double-blind randomized placebo-controlled trial (ViDiKids). *Int J Infect Dis.* 2023;134:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.05.010>.
17. Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(35):e12179. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012179>.
18. Tamara L, Kartasasmita CB, Alam A, Gurnida DA. Effects of Vitamin D supplementation on resolution of fever and cough in children with pulmonary tuberculosis: A randomized double-blind controlled trial in Indonesia. *J Glob Health.* 2022;12:04015. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04015>.
19. Jaimni V, Shasty BA, Madhyastha SP, Shetty GV, Acharya RV, Bekur R, Doddamani A. Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Pulm Med.* 2021;2021:5285841. <https://doi.org/10.1155/2021/5285841>.
20. Zeng J, Wu G, Yang W, Gu X, Liang W, Yao Y, Song Y. A serum vitamin D level <25nmol/L pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0126014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126014>.
21. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.
22. Захарова ИН, Цуцаева АН, Климов ЛЯ, Курьянинова ВА, Долбня СВ, Заплатников АЛ и др. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2020;(1):158–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-158-169>.
23. Zaharova IN, Cucaeva AN, Klimov LY, Kur'yaninova VA, Dolbnya SV, Zaplatnikov AL et al. Vitamin D and defensins production in infants. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(1):158–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-158-169>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Панова, М.М. Авербах, Е.С. Овсянкина

Написание текста – Л.В. Панова, М.М. Авербах

Сбор и обработка материала – Ю.Ю. Хохлова, С.С. Стерликова

Обзор литературы – Л.В. Панова, М.М. Авербах

Редактирование – Е.С. Овсянкина, И.Н. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Панова, И.Н. Захарова, А.В. Карасев

Contribution of authors:

Study concept and design – Lyudmila V. Panova, Mikhail M. Averbakh, Elena S. Ovsyankina

Text development – Lyudmila V. Panova, Mikhail M. Averbakh

Collection and processing of material – Yulia Yu. Khokhlova, Svetlana S. Sterlikova

Literature review – Lyudmila V. Panova, Mikhail M. Averbakh

Editing – Elena S. Ovsyankina, Irina N. Zakharova

Approval of the final version of the article – Lyudmila V. Panova, Irina N. Zakharova, Alexander V. Karasev

Информация об авторах:

Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>; averbakh2013@yandex.ru

Авербах Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7706-3841>; amm50@mail.ru

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; <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>; detstvociit@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Карасев Александр Владимирович, генеральный директор, ООО Лаборатория «АБТ»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7484-4992>; a.karasev@abtlab.ru

Хохлова Юлия Юрьевна, к.м.н., врач детского отделения детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8877-2261>; yuyuhh97@mail.ru

Стерликова Светлана Сергеевна, врач детского отделения детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9885-4108>; s.sterlikova@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila V. Panova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Child and Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>; averbakh2013@yandex.ru

Mikhail M. Averbakh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher of Immunology Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7706-3841>; amm50@mail.ru

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principle Scientist, Head of Children and Adolescents Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>; detstvociit@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Alexander V. Karasev, General Director, ABT Laboratory LLC; 20, Bldg. 3, Nauchny Proezd, Moscow, 117246, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7484-4992>; a.karasev@abtlab.ru

Yulia Yu. Khokhlova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Children's Department of the Child and Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8877-2261>; yuyuhh97@mail.ru

Svetlana S. Sterlikova, Doctor of the Children's Department of the Child and Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9885-4108>; s.sterlikova@mail.ru

Обеспеченность витаминами (А, Е, D, С, В₆, В₁₂) и минеральными веществами (Zn, Fe, Mg, Ca, Р) детей с рекуррентными респираторными инфекциями и коррекция их дефицита как возможность профилактики частых респираторных инфекций

А.И. Сафина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

И.И. Закиров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>, zakirov.ilnur@inbox.ru

Г.Ш. Мансурова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3780-5243>, gsm98@mail.ru

Н.З. Юсупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8052-2620>, nelya321@mail.ru

В.А. Искандирова¹, <https://orcid.org/0009-0000-3821-9452>, dr.iskandirova@yandex.ru

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

² Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420012, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

Введение. Рекуррентные респираторные инфекции у детей являются актуальной проблемой педиатрии. Для поддержания и функционирования иммунной системы у детей важное значение отводится их обеспеченности витаминами и минеральными веществами.

Цель. Оценить обеспеченность детей с рекуррентными респираторными инфекциями витаминами (А, Е, D, С, В₆, В₁₂, фолиевая кислота) и минеральными веществами (Zn, Fe, Mg, Ca, Р) и провести коррекцию их дефицита витаминно-минеральным комплексом.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 65 детей в возрасте от 3 до 8 лет в 2 группах: 1-я группа – дети с рекуррентными респираторными инфекциями, n = 50; 2-я группа – контрольная, n = 15. Проведено амбулаторное обследование, анкетирование родителей и исследование крови на витамины (А, Е, D, С, В₆, В₁₂, фолиевая кислота) и минеральные вещества (Zn, Fe, Mg, Ca общий, Са⁺⁺, Р). 30 детям с рекуррентными респираторными инфекциями был назначен витаминно-минеральный комплекс по 1 табл. 2 раза в день с оценкой витаминно-минеральной обеспеченности и частоты респираторных инфекций после окончания приема.

Результаты. У всех обследованных детей как в основной, так и в контрольной группах наиболее распространенными были дефицит жирорастворимых витаминов D (69%), А (40%), Е (35%) и минералов Zn (70%) и Fe (44%). У детей с рекуррентными респираторными инфекциями дефицит витаминов D, А и Zn встречался чаще, чем в контрольной группе (p < 0,05), в 96% случаев он был комбинированный, в виде сочетанного дефицита жирорастворимых витаминов D, А, Е и минералов Zn, Fe (66% случаев). Прием витаминно-минерального комплекса способствовал улучшению показателей витаминно-минеральной обеспеченности и снижению респираторной заболеваемости в последующие 2 мес. после окончания приема препарата.

Заключение. «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"» может с успехом использоваться для поддержания витаминно-минеральной обеспеченности и снижения респираторной заболеваемости у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Ключевые слова: рецидивирующие респираторные инфекции, профилактика, дети, коррекция витаминно-минеральной недостаточности, иммунный ответ

Для цитирования: Сафина АИ, Закиров ИИ, Мансурова ГШ, Юсупова НЗ, Искандирова ВА. Обеспеченность витаминами (А, Е, D, С, В₆, В₁₂) и минеральными веществами (Zn, Fe, Mg, Ca, Р) детей с рекуррентными респираторными инфекциями и коррекция их дефицита как возможность профилактики частых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2024;18(1):98–106. <https://doi.org/10.21518/ms2023-488>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Supply of vitamins (A, E, D, C, B₆, B₁₂) and mineral substances (ZN, FE, MG, CA, P) for children with recurrent respiratory infections and deficiency correction of their deficiency as a possibility to prevent frequent respiratory infections

Asiya I. Safina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asya@mail.ru

Ilnur I. Zakirov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>, zakirov.ilnur@inbox.ru

Gyuzel Sh. Mansurova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3780-5243>, gsm98@mail.ru

Nailya Z. Yusupova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8052-2620>, nelya321@mail.ru

Veronika A. Iskandirova¹, <https://orcid.org/0009-0000-3821-9452>, dr.iskandirova@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Recurrent respiratory infections in children are a pressing problem in pediatrics. To maintain and function the immune system in children, their provision of vitamins and minerals is important.

Purpose. To assess the provision of children with recurrent respiratory infections with vitamins (A, E, D, C, B₆, B₁₂, folic acid) and minerals (Zn, Fe, Mg, Ca, P) and to correct their deficiency with a vitamin-mineral complex.

Materials and methods. The study was conducted on 65 children aged 3 to 8 years in 2 groups of children: group 1, children with RID, n = 50; group 2 – control, n = 15). An outpatient examination, a parent survey and a blood test for vitamins (A, E, D, C, B₆, B₁₂, folic acid) and minerals (Zn, Fe, Mg, total Ca, Ca++, P) were carried out. 30 children with RID were prescribed the vitamin and mineral complex, 1 tablet 2 times a day, with an assessment of vitamin and mineral sufficiency and the frequency of respiratory infections after the end of the dose.

Results. In all examined children, both in the main and control groups, the most common were deficiencies of fat-soluble vitamins D (69%), A (40%), E (35%) and the minerals Zn (70%) and Fe (44%). In children with RID, deficiency of vitamins D, A and Zn was more common than in the control group (p < 0.05), in 96% of cases it was combined, more often in the form of a combined deficiency of fat-soluble vitamins D, A, E and minerals Zn, Fe (66% of cases). Taking vitamin-mineral complex in the 2nd prophylactic dose for 1 month contributed to an improvement in vitamin and mineral sufficiency and a decrease in respiratory morbidity in the next 2 months after stopping the drug.

Conclusion. Vitamin-mineral complex can be successfully used to maintain vitamin and mineral levels and reduce respiratory morbidity in children with recurrent respiratory infections.

Keywords: recurrent respiratory infections, prevention, children, correction of vitamin and mineral deficiency, immune response

For citation: Safina AI, Zakirov II, Mansurova GSh, Yusupova NZ, Iskandirova VA. Supply of vitamins (A, E, D, C, B₆, B₁₂) and mineral substances (ZN, FE, MG, CA, P) for children with recurrent respiratory infections and deficiency correction of their deficiency as a possibility to prevent frequent respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):98–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-488>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) в первые 6 лет жизни отмечаются примерно у 25–30% детей. И хотя в большинстве случаев РРИ протекают в легкой форме и имеют тенденцию к уменьшению частоты с течением времени (с полным разрешением к 12 годам), они значительно снижают качество жизни детей и их семей, приводят к избыточному медицинскому обследованию и лечению, материальным затратам и социальным издержкам. К клиническому фенотипу «ребенок с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями» относятся дети, подверженные высокому уровню заболеваемости острыми респираторными инфекциями или обострениям хронической респираторной патологии вследствие преходящих корригируемых

нарушений в системе иммунитета. Согласно современным представлениям, критерии определения ребенка в группу детей с РРИ зависят от возраста [1]:

- 1–3 года** • **≥6 инфекций** дыхательных путей в год*;
 - или ≥2 легких случаев пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года;
- 3–6 лет** • **≥5 инфекций** дыхательных путей в год*;
 - или ≥2 легких случаев пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года;
- 6–12 лет** • **≥3 инфекций** дыхательных путей в год*;
 - или ≥2 легких случаев пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года.

Примечание: *1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию.

Для поддержания и функционирования иммунной системы детей важное значение придается обеспеченности витаминами и минеральными веществами, которые играют ключевую роль на каждом этапе иммунного ответа [2–6]. Наиболее значимую роль играют витамины А, D, E, C, B₆, B₁₂ и минеральные вещества, такие как железо (Fe), цинк (Zn), медь (Cu), селен (Se) и магний (Mg), которые взаимодополняют друг друга, поскольку имеют сходные механизмы действия [7–12]. Например, витамины А, D, С, Е и цинк необходимы для обеспечения структурной и функциональной целостности слизистых респираторного тракта, которые представляют собой первую линию защиты от проникновения патогенов, а активность макрофагов и способность организовать эффективный окислительный взрыв зависят от достаточного количества витаминов А, D, С, Е, В₆ и В₁₂ [13–17]. Активация системы комплемента и высвобождение провоспалительных цитокинов определяются уровнем витаминов А, D и С и минералов – Fe, Zn и Se. Воспалительные реакции регулируются витаминами А, С, Е и В₆, а также Fe, Zn и Cu [18, 19]. Активность клеточного и гуморального иммунитета также зависит от присутствия витаминов и минеральных веществ на всех этапах – от пролиферации, дифференцировки клеток до выполнения их функций, гуморальных и клеточно-опосредованных иммунных процессов. Витамины (С, Е, А) и минеральные вещества (Fe, Zn, Cu, Se Mg) участвуют также в защите иммунных клеток посредством антиоксидантных механизмов. Таким образом, витамины и минеральные вещества являются неотъемлемой частью иммунной системы, а их недостаточность или дефицит могут отрицательно влиять на иммунную систему и способствовать частым респираторным инфекциям [20–24]. Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о высокой частоте недостаточности / дефицита витаминов А, D и Е [5, 7, 8, 15, 19, 21] и минеральных веществ (Zn, Cu и Fe) [10] у детей с РПИ. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что повышенное потребление некоторых витаминов и минеральных веществ выше рекомендуемой суточной нормы может помочь оптимизировать функционирование иммунной защиты и, таким образом, улучшить устойчивость к инфекциям у детей [12, 13, 22, 23].

Цель – оценить обеспеченность детей с рекуррентными респираторными инфекциями витаминами (А, Е, D, С, В₆, В₁₂, фолиевая кислота) и минеральными веществами (Zn, Fe, Mg, Ca, P) и провести коррекцию их дефицита витаминно-минеральным комплексом «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 65 детей в возрасте от 3 до 8 лет, среди которых было сопоставимое количество мальчиков (n = 34) и девочек (n = 31):

■ **1-я группа (основная)** – дети с РПИ – 50 детей. Критерии включения в основную группу – частые респираторные инфекции у детей:

- 3–5 лет – ≥5 эпизодов респираторных заболеваний за год;
- 6–8 лет – ≥4 эпизодов за год.

■ **2-я группа (контрольная)** – 15 детей. Критерии включения в контрольную группу – редко болеющие дети без хронических заболеваний.

В основную и контрольную группу не были включены дети, имеющие:

- хронические неспецифические и специфические заболевания легких,
- клинические симптомы ОРВИ,
- иммунодефициты (первичные и вторичные),
- хронические заболевания ЖКТ с синдромом мальабсорбции,
- аллергические проявления на прием поливитаминных комплексов в анамнезе,
- заболевания щитовидной железы,
- прием препаратов йода и непереносимость препаратов йода.

Открытое проспективное исследование в параллельных группах выполнено на кафедре педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А.И. Сафина) с марта по май 2023 г. по утвержденному протоколу, одобренному локальным этическим комитетом КГМА. Исследование проводилось амбулаторно в несколько этапов.

На 1-м этапе – клинический осмотр ребенка и анкетирование родителей по специально разработанной анкете для определения клинических признаков витаминно-минеральной недостаточности и оценки рациона ребенка, анализировалась амбулаторная карта ребенка (форма 112). Было получено информированное согласие родителей на исследование уровня витаминов и минералов в сыворотке крови, а также прием поливитаминного комплекса «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"».

На 2-м этапе родители получали QR-код и самостоятельно обращались в централизованную клинико-диагностическую лабораторию LAB 4U (LAB 4U.ru), лицензия №ЛО-50-01-010978 от 16.06.2019 г., для забора крови и определения уровня витаминов А, Е, D, С, B₆, B₁₂, фолиевой кислоты и минеральных веществ (Zn, Fe, Mg, Ca, P). Исследование под названием «Дефицит витаминов и минералов» Оптимум, куда входило 14 параметров сыворотки крови: витамины А, Е, D, С, B₆, B₁₂, фолиевая кислота; минеральные вещества Zn, Fe, Mg, Ca общий, Са++, P; ферритин, было проведено у 65 детей основной и контрольной групп.

После получения результатов анализа крови (родители получали его на свой электронный адрес) на 3-м этапе 30 детям с РПИ и недостаточностью / дефицитом витаминов и минеральных веществ был назначен витаминно-минеральный комплекс «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"», в состав которого входит 11 витаминов (А, Е, D, С, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, фолиевая кислота, пантотеновая кислота), 9 минералов (Zn, Fe, Mg, Ca, I, и др.) и 6 витаминоподобных соединений (биотин, холин, лютеин, ликопин и др.). С учетом рекомендуемых в РФ норм потребления

витаминов и минералов [24] (табл. 1) и состава витаминно-минерального комплекса «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"» был назначен по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 1 мес., т. е. в лечебной дозе. При расчете дозировок витаминов и минералов у детей были приняты во внимание рекомендации «Национальной программы по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России», 2017 г., в которых детям с РПИ рекомендуется¹:

- включать витамины А, Е, С, D, В6, В9 (фолиевая кислота) в дозах, превышающих профилактические,
- с учетом дисбиоза кишечника у детей с РПИ (антибиотикотерапия) включать витамины, синтезируемые микрофлорой кишечника К, В12, В2, В5, Н (биотин), в профилактических дозах,
- включать йод, цинк, селен, железо в состав ВМК в профилактических дозах.

Дополнительно при недостаточности / дефиците витамина D назначалась лечебная доза витамина D (в соответствии с Национальной программой по недостаточности витамина D у детей в РФ, 2018 г.)² в зависимости от уровня витамина D [6]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью анализа результатов по программам электронных таблиц Microsoft Excel, сформированных в соответствии с задачами проводимых исследований. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро – Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных детей с РПИ (основная группа) – 5,23 года, среди них детей в возрасте 3–5 лет было 26, 6–8 лет – 24 ребенка. В среднем дети с РПИ болели $\approx 8,2$ раза в год, в 56% случаев – 5–8 раз

в год по данным амбулаторных карт (табл. 2). 32 ребенка (64%) основной группы начинали болеть респираторными инфекциями уже на 1-м году жизни, при этом 12 детей (24%) – в первые (0–3 мес.) месяцы жизни.

50% детей основной группы имели аллергию, которая у 24 детей клинически проявлялась atopическим дерматитом, крапивницей, а у 2 детей – аллергическим ринитом. Аллергия в большинстве случаев была пищевая (22 ребенка), у 2 – лекарственная и 2 – пыльцевая. ОРВИ у 22 детей (44%) сопровождалась бронхообструктивным синдромом в 1–3 сут. от начала заболевания. Старшие братья и сестры (сисбы) имелись у 23 детей (46%).

Средний возраст детей в контрольной группе $\approx 5,21$ года, среди них детей в возрасте 3–5 лет было 10 (67%), 6–8 лет – 5 детей (33%). Среднее число заболеваний в контрольной группе за последний год $\approx 2,4$ раза в год, 53% детей болело 1–2 раза в год, 47% – 3 раза в год (это были дети до 6 лет). Большинство детей контрольной группы не болели на 1-м году жизни ($n = 11$, 73%), они начинали болеть ОРВИ после года. Пищевую аллергию имели 53% детей, которая у всех детей клинически проявлялась atopической экземой.

● **Таблица 1.** Физиологические потребности детей 3–8 лет в витаминах и минералах и состав витаминно-минерального комплекса «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"»

● **Table 1.** Physiological requirements for vitamins and minerals in children aged 5–18 years and NOW Kids Vits Berry Blast vitamin and mineral supplement ingredients

Витамины и минеральные вещества	Физиологические потребности		Состав витаминов «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"»	
	3–6 лет	7–10 лет	1 таб.	2 таб.
А, мкг	500	700	750	1500
D, ME	600 (1000 ME ²)		100	200
Е, мг	7	10	10	20
С, мг	50	60	30	60
В6, мг	1,2	1,5	1	2
В12, мкг	1,5	2,0	3	6
Фолаты, мкг	200		117,5	235
Fe, мг	10,0	12,0	2,5	5
Zn, мг	8,0	10,0	1,5	3
Mg, мг	200	250	5	10
Ca, мг	900	1100	10	20

● **Таблица 2.** Число эпизодов респираторных инфекций за последний год у детей основной группы ($n = 50$)

● **Table 2.** Number of episodes of respiratory infections over the past year in children of the treatment group ($n = 50$)

Количество эпизодов ОРЗ за последний год	Число пациентов	
5–8	28	56%
9–11	15	30%
≥ 12	7	14%

¹ Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). Союз педиатров России (и др.) М.: ПедиатрЪ, 2017 г. 152 с. Режим доступа: <https://www.spr-journal.ru/natsionalnaya-programma-po-optimizatsii-obespechennosti-vitaminami-i-mineralnymi-veshchestvami-detey-rossii-i-ispolzovaniyu-vitaminnykh-i-vitaminno-mineralnykh-kompleksov-i-obogashchennykh-produktov-v-pediatricheskoj-praktike>.

² Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России и др. М.: ПедиатрЪ, 2018 г. 96 с. Режим доступа: <https://www.spr-journal.ru/sc5/shop/natsionalnaya-programma-nedostatochnost-vitamina-d-u-detey-i-podrostkov-rossiyskoy-federatsii-sovremennyye-podkhody-k-korrekcii>.

Все дети контрольной группы посещали детские дошкольные учреждения или школу, большинство из них начинали посещать организованные коллективы после 2 лет (73%). Старшие братья и сестры (сисбы) имелись у 4 детей (27%). ОРВИ у 4 детей (26%) сопровождалась в первые 3 сут. от начала заболевания бронхообструктивным синдромом.

Клинические признаки витаминного дефицита по данным осмотра и анкетирования не имели только 8 детей (16%) основной группы, у остальных имелись симптомы, самые частые из которых были – утомляемость, слабость, сниженный аппетит и сухость кожи. У 23 (55%) детей с РПИ из 42, имеющих клинические симптомы витаминного дефицита, отмечался не один признак, а 2 и более (табл. 3). У детей контрольной группы в 53% случаев (n = 8) не было клинических признаков витаминного дефицита, у остальных отмечались только отдельные симптомы, такие как сухость кожи (n = 4, 26%), «заеды» в углах рта (n = 1, 6,7%), дефицит веса (n = 1, 6,7%).

Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей в основной и контрольной группах (n = 65):

■ Витамин А (ретинол). Нормальные значения витамина А (>0,3 мг/л) отмечались у 58% детей основной и контрольных групп (n = 38), недостаточность (0,2–0,3 мг/л) – у 23 детей (36%), дефицит (<0,2 мг/л) – у 4 детей (6%).

■ Витамин D. Нормальные значения витамина D (>30 нг/мл) были установлены у 20 детей (31%) основной и контрольных групп. У остальных детей (n = 45, 69%) была выявлена недостаточность или дефицит витамина D (табл. 4).

● **Таблица 3.** Частота клинических симптомов дефицита витаминов и минералов у детей основной и контрольной групп

● **Table 3.** Frequency of clinical symptoms of vitamin and mineral deficiency in children of the treatment and control groups

Клинические симптомы	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 15)
Утомляемость, слабость	32%	–
Ухудшение зрения	10%	–
Дефицит веса	18%	2%
Сниженный аппетит	24%	–
«Заеды» в углах рта	8%	6%
Сухость кожи	34%	26%
Сухие ломкие волосы	10%	–
Мышечные боли	16%	–
Сочетанные симптомы	55%	–

● **Таблица 4.** Уровни витамина D у детей основной и контрольной групп (n = 65)

● **Table 4.** Vitamin D levels in children of the treatment and control groups (n = 65)

Показатели витамина D	Количество детей	
20–29 нг/мл – недостаточность	20	32%
<20 нг/мл – дефицит	17	26%
<10 нг/мл – выраженный дефицит	8	12%

■ Витамин Е (токоферол). Нормальные значения витамина Е (19–35 мкмоль/л) отмечались у 65% пациентов (n = 42) основной и контрольных групп, недостаточность (<19 мкмоль/л) – у 35% пациентов (n = 23).

■ Витамин С. Нормальные значения (22,7–85 мкмоль/л) отмечались у всех пациентов основной и контрольных групп.

■ Витамин B₆. Нормальные значения витамина B₆ (8–20 нг/мл) были установлены у 95% пациентов (n = 62) основной и контрольных групп. Недостаточность (<8 нг/мл) отмечалась у 5% пациентов (n = 3).

■ Витамин B₁₂. Нормальные значения витамина B₁₂ (>125 пмоль/л) отмечались у 97% пациентов (n = 63) основной и контрольных групп. Недостаточность – у 3% пациентов (n = 2).

■ Фолиевая кислота. У большинства детей (98%) отмечался нормальный уровень фолиевой кислоты в крови (>3,0 нмоль/л). Только у 1 ребенка отмечался дефицит фолиевой кислоты (2%).

■ Цинк. Нормальный уровень цинка в сыворотке (>13 мкмоль/л) отмечался только у 30% детей основной и контрольных групп (n = 20), у большинства детей (n = 45, 70%) выявлена недостаточность цинка.

■ Железо. Дефицит железа (<12,5 ммоль/л) отмечался у 39% пациентов (n = 25) основной и контрольных групп. В 33% случаев (n = 22) – это был латентный дефицит железа, который не сопровождался развитием ЖДА. ЖДА была диагностирована только у 3 детей основной и контрольных групп. Ферритин был снижен (<30 нг/мл) у 44% пациентов (n = 29).

■ Магний. У большинства детей отмечался нормальный уровень магния в сыворотке крови, только у 5% детей (n = 3) был выявлен дефицит магния (<0,8 ммоль/л).

■ Кальций общий и ионизированный. Отмечалось только снижение Ca⁺⁺ (<1,1 ммоль/л) у 5% детей (n = 3).

■ Фосфор. Отклонений показателей от нормы у детей не отмечалось.

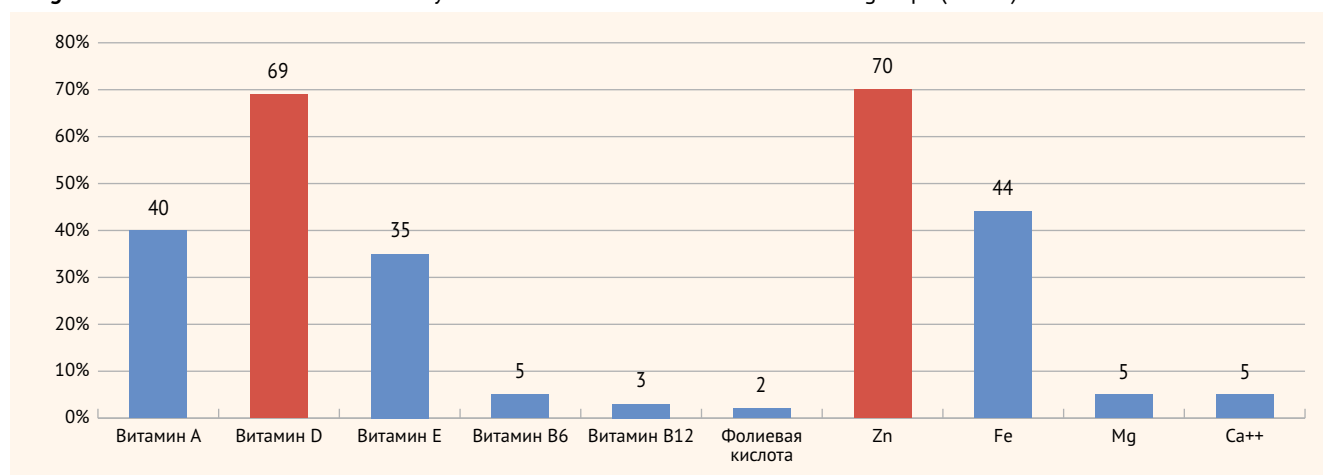
Суммарно дефицит витаминов и минералов у детей основной и контрольных групп приведен на рис. 1. Наиболее частые нарушения установлены для уровня витамина D и цинка.

Сравнение витаминно-минерального статуса у детей в основной (n = 50) и контрольной группах (n = 15) установило, что достоверно чаще дефицит витаминов А, D и цинка отмечался у детей с РПИ (p < 0,05) (рис. 2).

В основной группе нет ни одного ребенка, у которого бы не было витаминно-минерального дефицита как отдельных показателей, так и их сочетаний. Только у 4% детей (n = 2) был изолированный дефицит витамина D, у остальных 96% детей (n = 48) диагностирован сочетанный дефицит витаминов и минералов (от 2 до 6). У большинства детей (84%) отмечался дефицит 2–4 витаминов и/или минералов (рис. 3). Самым частым сочетанием был дефицит жирорастворимых витаминов D, А, Е и минералов Zn, Fe – такой вариант сочетанного дефицита в той или иной комбинации встречается у 66% пациентов.

В контрольной группе у 27% (n = 4) детей не было дефицита витаминов и минералов. У 20% детей отмечался дефицит одного минерала – Fe (13%) или Ca⁺⁺ (7%).

- **Рисунок 1.** Дефицит витаминов и минералов у детей основной и контрольной групп (n = 65)
 ● **Figure 1.** Vitamin and mineral deficiency in children of the treatment and control groups (n = 65)



- **Рисунок 2.** Достоверная разница недостаточности / дефицита витаминов и минералов у детей основной и контрольной групп ($p < 0,05$)
 ● **Figure 2.** Significant difference in insufficiency/deficiencies of vitamins and minerals in children of the treatment and control groups ($p < 0,05$)

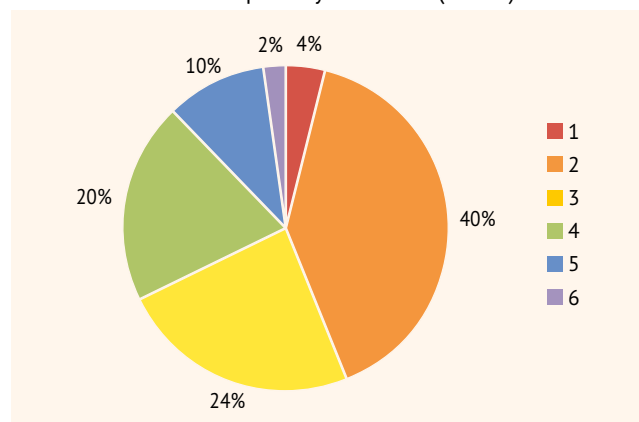


Сочетанный дефицит выявлен у 53,3% детей: у 40% в виде сочетания 1–2 минералов (Fe и/или Zn) и 1-го из жирорастворимых витаминов (A или D или E) (рис. 4).

Сравнение показателей витаминно-минеральной обеспеченности у детей с РПИ в зависимости от возраста проведено в 2 возрастных группах: 1-я группа – 26 детей 3–5 лет, 2-я группа – 24 ребенка 6–8 лет. Сравнение недостаточности и/или дефицита отдельных витаминов и минералов у детей в зависимости от возраста показало, что недостаточность / дефицит витамина D чаще отмечался у детей 6–8 лет, а витамина А – у детей 3–5 лет ($p < 0,05$) (рис. 5). Дефицит фолиевой кислоты и витамина B12 отмечался только у детей 6–8 лет, у детей 3–5 лет он не регистрировался. Недостаточность минералов Zn, Mg, Ca++ чаще встречалась у детей 6–8 лет ($p < 0,05$), при этом Mg, Ca++ – только в этой возрастной группе.

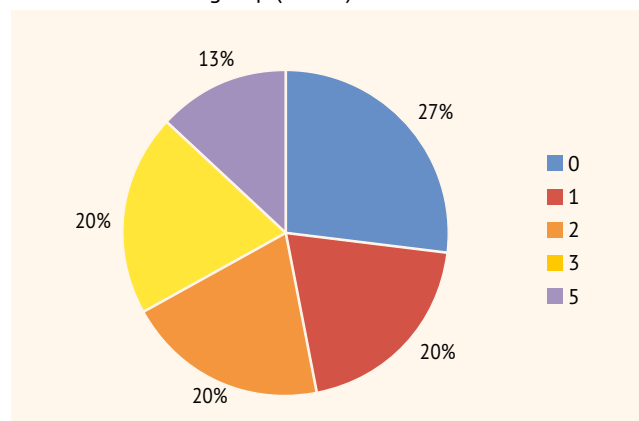
На 3-м этапе 30 детям с РПИ с дефицитом витаминов и минеральных веществ был назначен витаминно-минеральный комплекс «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"» по 1 табл. 2 раза в день в течение 1 мес.

- **Рисунок 3.** Сочетанный дефицит витаминов и минералов у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями (n = 50)
 ● **Figure 3.** Combined vitamin and mineral deficiencies in children with recurrent respiratory infections (n = 50)



1 – дефицит 1 витамина и/или минерала; 2 – дефицит 2 витаминов и/или минералов; 3 – дефицит 3 витаминов и/или минералов; 4 – дефицит 4 витаминов и/или минералов; 5 – дефицит 5 витаминов и/или минералов; 6 – дефицит 6 витаминов и/или минералов.

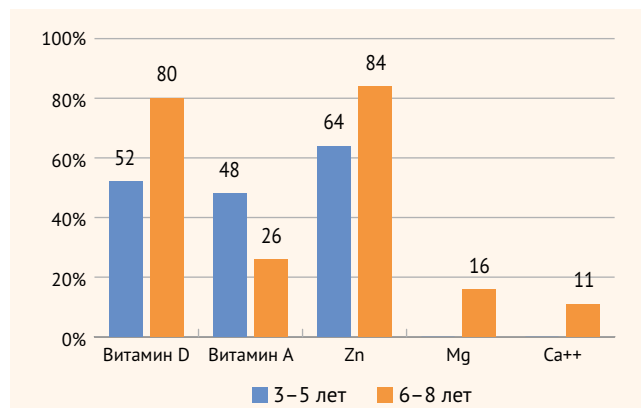
- **Рисунок 4.** Сочетанный дефицит витаминов и минералов у детей контрольной группы (n = 15)
 ● **Figure 4.** Combined vitamin and mineral deficiencies in children of the control group (n = 15)



0 – отсутствие у детей дефицита витаминов и/или минерала; 1 – дефицит 1 витамина и/или минерала; 2 – дефицит 2 витаминов и/или минералов; 3 – дефицит 3 витаминов и/или минералов; 5 – дефицит 5 витаминов и/или минералов.

● **Рисунок 5.** Достоверная разница дефицита витаминов и минералов у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в зависимости от возраста ($p < 0,05$)

● **Figure 5.** Significant difference in vitamin and mineral deficiencies in children with recurrent respiratory infections according to age ($p < 0,05$)



Дополнительно при дефиците витамина D назначалась лечебная доза витамина D. Дополнительно назначался витамин D (NOW Витамин D3 400МЕ в каплях детский) в профилактической дозе, а также 2 детям с дефицитом витамина D (17,0 и 19,5 нг/мл) в лечебной дозе 3000 МЕ/сут и 5 детям с недостаточностью витамина D (20–30 пг/мл) в дозе 2000 МЕ/сут³.

После проведенной коррекции витаминно-минеральной недостаточности отмечалось достоверное улучшение показателей витаминов А, D, E, B₁₂, фолиевой кислоты и минералов – цинка и железа (табл. 5). После лечения у детей не было выявлено дефицита / недостаточности витамина D и других витаминов и минералов. При приеме витаминно-минерального комплекса «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"» отмечалась хорошая переносимость препарата, не было выявлено побочных эффектов при приеме, в том числе аллергических реакций. Родители отмечали хороший вкус и приверженность в приеме витаминов у детей.

При наблюдении за пациентами в динамике, как на фоне приема витаминов, так и после окончания лечения, отмечалось уменьшение эпизодов респираторных инфекций примерно в 5 раз: с 2,21 случая за 2 мес. до приема до 0,42 случая в течение 2 мес. после окончания приема «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"». Все дети до приема витаминно-минерального комплекса болели респираторными инфекциями, в 90% случаев 2–3 раза за 2 мес. После окончания приема препарата в последующие 2 мес. 70% детей не болели, 25% детей перенесли 1 эпизод респираторной инфекции в легкой форме без развития осложнений и приема антибактериальных препаратов (рис. 6). Несмотря на то что период наблюдения после окончания приема витаминно-минерального комплекса пришелся на апрель – июнь 2023 г., и это обычно низкий сезон

инфекций, на наш взгляд, это важный результат лечения, поскольку дети с РПИ обычно болеют круглогодично. В настоящее время наблюдение продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У всех обследованных детей как в основной, так и в контрольной группах наиболее распространенными были недостаточность / дефицит жирорастворимых витаминов D (69%), A (40%), E (35%) и минералов Zn (70%) и Fe (44%). У детей с РПИ дефицит витаминов D, A и Zn встречался чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Все дети с РПИ (100%) имели дефицит

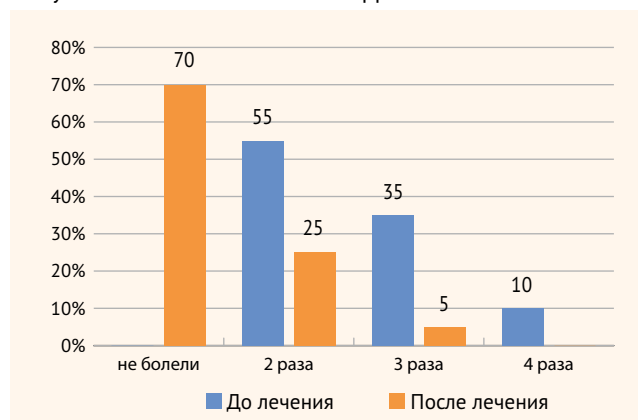
● **Таблица 5.** Сравнение показателей витаминно-минерального статуса у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями до и после лечения витаминно-минеральным комплексом «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"»

● **Table 5.** Comparison of vitamin and mineral status scores in children with recurrent respiratory infections before and after treatment with NOW Kids Vits Berry Blast vitamin and mineral supplement

Параметры	До лечения n = 30	После лечения n = 30	Достоверность
Витамин А, мг/л	0,318 ± 0,023	0,410 ± 0,013	$p < 0,05$
Витамин D, нг/мл	29,9 ± 0,65	42,5 ± 0,79	$p < 0,05$
Витамин E, мкмоль/л	14,3 ± 0,23	17,6 ± 0,41	$p < 0,05$
Витамин B6, мкмоль/л	16,2 ± 0,43	18,3 ± 0,18	$p < 0,05$
Витамин B12, пмоль/л	246,6 ± 1,3	328,5 ± 2,5	$p < 0,05$
Фолиевая кислота, нмоль/л	17,6 ± 0,64	30,9 ± 0,95	$p < 0,05$
Цинк, мкмоль/л	11,5 ± 0,34	15,6 ± 0,28	$p < 0,05$
Железо, ммоль/л	10,6 ± 0,38	15,2 ± 0,41	$p < 0,05$
Магний, ммоль/л	0,885 ± 0,034	0,900 ± 0,071	$p < 0,05$
Ca++, мкмоль/л	1,17 ± 0,11	1,21 ± 0,18	$p < 0,05$

● **Рисунок 6.** Сравнение числа респираторных инфекций за 2 мес. до и 2 мес. после приема витаминно-минерального комплекса «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"»

● **Figure 6.** Comparison of the number of respiratory infections 2 months before and 2 months after the use of NOW Kids Vits Berry Blast vitamin and mineral supplement



³ Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России и др. М.: ПедиатрЪ, 2018 г. 96 с. Режим доступа: <https://www.spr-journal.ru/sc5/shop/natsionalnaya-programma-nedostatocnost-vitamina-d-u-detey-i-podrostkov-rossijskoj-federatsii-sovremennye-podkhody-k-korrekcii>.

витаминов и минералов, в 96% случаев комбинированный, чаще в виде сочетанного дефицита жирорастворимых витаминов D, A, E и минералов Zn, Fe (66% случаев). Возрастными особенностями дефицита витаминов и минералов у детей с РПИ было преобладание недостаточности / дефицита витамина А у детей 3–5 лет, недостаточности / дефицита витамина D и минералов Zn, Mg, Са⁺⁺ у детей 6–8 лет ($p < 0,05$). Прием «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"» по 1 табл. 2 раза в день в течение 1 мес. способствовал улучшению показателей обеспеченности витаминами А, D, E, В12, фолиевой кислоты и минералов цинка и железа у детей с РПИ. Отмечалась хорошая переносимость препарата, не было выявлено побочных эффектов при приеме, в том числе аллергических реакций. После завершения курса приема 70% детей в последующие 2 мес. не болели, т. е. прием «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"» способствует снижению респираторной заболеваемости и может с успехом использоваться

для поддержания витаминно-минеральной обеспеченности и снижения респираторной заболеваемости у детей, особенно с рекуррентными респираторными инфекциями. После завершения курсового приема «NOW Детские витамины "Ягодный взрыв"» в 2-й профилактической дозировке (табл. 2) мы рекомендуем продолжать постоянный прием в профилактической дозе (табл. 1) для поддержания оптимального уровня витаминов и минеральных веществ у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, как это рекомендуется «Национальной программой по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России», 2017 г.⁴

Поступила / Received 01.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.12.2023

Принята в печать / Accepted 23.12.2023

⁴ Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России и др. М.: ПедиатрЪ, 2018 г. 96 с. Режим доступа: <https://www.spr-journal.ru/sc5/shop/natsionalnaya-programma-nedostatochnost-vitamina-d-u-detey-i-podrostkov-rossiyskoy-federatsii-sovremennyye-podkhody-k-korrekcii>.

Список литературы / References

- Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R et al. Prevention of recurrent respiratory infections. Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>.
- Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007;98(Suppl 1):S29–S35. <https://doi.org/10.1017/S0007114507832971>.
- Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017;27(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>.
- Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(6):646–652. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283312956>.
- Abdelkader A, Wahba AA, El-Tonsy M, Zewail AA, Shams Eldin M. Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. *Medicine*. 2022;101(33):e30108. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030108>.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
- Wang X, Li X, Jin C, Bai X, Qi X, Wang J et al. Association Between Serum Vitamin A Levels and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:756217. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.756217>.
- Zhang Y, Du Z, Ma W, Chang K, Zheng C. Vitamin A status and recurrent respiratory infection among Chinese children: A nationally representative survey. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(3):566–576. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202009_29\(3\).0016](https://doi.org/10.6133/apjcn.202009_29(3).0016).
- Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):367–382. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>.
- Mao S, Zhang A, Huang S. Meta-analysis of Zn, Cu and Fe in the hair of Chinese children with recurrent respiratory tract infection. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(7):561–567. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.921323>.
- Irlam JH, Visser MME, Rollins NN, Siegfried N. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD003650. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003650.pub3>.
- Ni J, Wei J, Wu T. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(3):CD003700. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003700.pub2>.
- Shokri-Mashhadi N, Kazemi M, Saadat S, Moradi S. Effects of select dietary supplements on the prevention and treatment of viral respiratory tract infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(6):805–821. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1918546>.
- Khalid Omer A, Khorshidi S, Mortazavi N, Rahman HS. A Review on the Antiviral Activity of Functional Foods Against COVID-19 and Viral Respiratory Tract Infections. *Int J Gen Med*. 2022;15:4817–4835. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S361001>.
- Sun M, Yan Zh, Sun R, Tian W, Yi W, Zhang J. Dynamic monitoring and a clinical correlation analysis of the serum vitamin A, D, and E levels in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res*. 2022;14(5):3533–3538. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35702083/>.
- Balla M, Merugu GP, Konala VM, Sangani V, Kondakindi H, Pokal M et al. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(6):529–536. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1811074>.
- Safak AS, Bulut F, Cumbul A. Histopathological role of vitamin D deficiency in recurrent/chronic tonsillitis pathogenesis: Vascular epithelial growth-factor-mediated angiogenesis in tonsil. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(3):699–706. <https://doi.org/10.1002/cre2.539>.
- Bohloul J, Moravejolahkami AR, Dashti MG, Zehi ZB, Kermani MAH, Borzoo-Isfahani M, Bahreini-Esfahani N. COVID-19 and Fast Foods Consumption: a Review. *Intern J Food Properties*. 2021;24(1):203–209. <https://doi.org/10.1080/10942912.2021.1873364/>.
- Zhang X, Ding F, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y, Chen Y. Low Serum Levels of Vitamins A, D, and E Are Associated with Recurrent Respiratory Tract Infections in Children Living in Northern China: A Case Control Study. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0167689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167689>.
- Wang X, Li X, Jin C, Bai X, Qi X, Wang J et al. Association Between Serum Vitamin A Levels and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:756217. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.756217>.
- Al-Rawashdeh BM, Altawil M, Khadair Ahmad F, Alharazneh A, Hamdan L, Muamar ASH et al. Vitamin D Levels in Children with Recurrent Acute Tonsillitis in Jordan: A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8744. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148744>.
- Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD008524. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008524.pub3>.
- Singh N, Kamble D, Mahantshetti NS. Effect of Vitamin D Supplementation in the Prevention of Recurrent Pneumonia in Under-Five Children. *Indian J Pediatr*. 2019;86(12):1105–1111. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03025-z>.
- Тутельян ВА, Никитюк ДБ, Аксенов ИВ, Батурич АК, Бессонов ВВ, Воробьева ВМ и др. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации*. М.; 2021. Режим доступа: https://www.rospotrebznadzor.ru/upload/iblock/789/1-mr-2.3.1.0253_21-normy-pishchevykh-veshchestv.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Сафина

Концепция и дизайн исследования – А.И. Сафина, И.И. Закиров

Написание текста – А.И. Сафина

Сбор и обработка материала – И.И. Закиров, Г.Ш. Мансурова, В.А. Искандирова

Обзор литературы – **Н.З. Юсупова, А.И. Сафина**
 Перевод на английский язык – **А.И. Сафина**
 Анализ материала – **А.И. Сафина**
 Статистическая обработка – **И.И. Закиров, Г.Ш. Мансурова, В.А. Искандирова**
 Редактирование – **А.И. Сафина, И.И. Закиров, Н.З. Юсупова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.И. Сафина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Asiya I. Safina**
 Study concept and design – **Asiya I. Safina, Ilnur I. Zakirov**
 Text development – **Asiya I. Safina**
 Collection and processing of material – **Ilnur I. Zakirov, Gyuzel Sh. Mansurova, Veronika A. Iskandirova**
 Literature review – **Nailya Z. Yusupova, Asiya I. Safina**
 Translation into English – **Asiya I. Safina**
 Analysis of the material – **Asiya I. Safina**
 Statistical processing – **Ilnur I. Zakirov, Gyuzel Sh. Mansurova, Veronika A. Iskandirova**
 Editing – **Asiya I. Safina, Ilnur I. Zakirov, Nailya Z. Yusupova**
 Approval of the final version of the article – **Asiya I. Safina**

Информация об авторах:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РТ, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; safina_asya@mail.ru

Закиров Ильнур Илгизович, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; заведующий кафедрой клинической диагностики с курсом педиатрии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420012, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; zakirov.ilnur@inbox.ru

Мансурова Гюзель Шамильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; доцент, кафедра клинической диагностики с курсом педиатрии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420012, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; gsm98@mail.ru

Юсупова Наиля Зуфаровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; nelya321@mail.ru

Искандирова Вероника Алексеевна, ординатор, кафедра педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; dr.iskandirova@yandex.ru

Information about the authors:

Asiya I. Safina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; safina_asya@mail.ru

Ilnur I. Zakirov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Head of the Department of Clinical Diagnostics with a Course in Pediatrics, Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420012, Russia; zakirov.ilnur@inbox.ru

Gyuzel Sh. Mansurova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Associate Professor, Department of Clinical Diagnostics with a Course in Pediatrics, Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420012, Russia; gsm98@mail.ru

Nailya Z. Yusupova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Hygiene, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; nelya321@mail.ru

Veronika A. Iskandirova, Resident, Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dr.iskandirova@yandex.ru

Коморбидные состояния при экссудативном среднем отите у детей: фокус на кашель

Н.Е. Кузнецова, <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>, kne61@mail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Экссудативный средний отит (ЭСО) является самой распространенной и бессимптомной формой течения отита в детском дошкольном возрасте, сопровождается скоплением экссудата в среднем ухе с развитием кондуктивной и смешанной тугоухости. В статье рассматриваются данные по характеру коморбидных состояний при ЭСО и современные представления об эффективности комбинированного лекарственного средства при сопутствующей бронхолегочной патологии у детей.

Цель. Изучить характер коморбидных состояний при ЭСО и оценить эффективность комбинированного отхаркивающего препарата при лечении инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

Материалы и методы. Было обследовано 104 ребенка с диагнозом «острый и хронический экссудативный средний отит». Все дети были разделены на 2 группы: I группа (50 человек) с острым ЭСО, II группа (54 человека) с хроническим ЭСО. Средний возраст детей I группы составил $5,02 \pm 0,48$ года, средний возраст детей II группы – $5,87 \pm 0,47$ года. В I группе дети с трахеитом и бронхитом получали комбинированное отхаркивающее средство.

Результаты и обсуждения. Рецидивирующее течение ЭСО в 43% поддерживается аллергией, в 34% – патологией верхних и нижних дыхательных путей. Развитие тугоухости приводит к дизартрии в 26% случаев, что несомненно может отрицательно влиять на дальнейшую социальную адаптацию ребенка. Комплексная терапия кашля комбинированным отхаркивающим средством дала положительный клинический эффект в 95% случаев, сократила потребность в системных антибиотиках в 2,5 раза, укорочение длительности заболевания в 1,7 раза.

Выводы. Ранняя диагностика коморбидных состояний при ЭСО в младшем возрасте, своевременное комплексное лечение бронхолегочной патологии предотвратят развитие ХЭСО с нарушением речевого развития у детей старшего возраста.

Ключевые слова: экссудативный средний отит, коморбидные заболевания, аллергия, тугоухость, дизартрия, кашель

Для цитирования: Кузнецова Н.Е. Коморбидные состояния при экссудативном среднем отите у детей: фокус на кашель. *Медицинский совет.* 2024;18(1):108–113. <https://doi.org/10.21518/ms2024-022>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidities of exudative otitis media in children: focus on cough

Nadezhda E. Kuznetsova, <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>, kne61@mail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. Otitis media with effusion (OME) is the most common and asymptomatic form of otitis in preschool children, accompanied by the accumulation of exudate in the middle ear with the development of conductive and mixed hearing loss. The article discusses data on the nature of comorbid diseases in exudative otitis media and modern ideas about the effectiveness of a combination drug for concomitant bronchopulmonary pathology in children.

Aim. To study the nature of comorbid diseases in OME and evaluate the effectiveness of a combined expectorant drug in the treatment of upper and lower respiratory tract infections.

Materials and methods. 104 children diagnosed with acute and chronic otitis media with effusion were examined. All children were divided into 2 groups: Group I (50 people) with acute otitis media with effusion, Group II (54 people) with chronic otitis media with effusion. The average age of children in group I was 5.02 ± 0.48 years with the highest prevalence in the younger group (70%), the average age of children in group II was 5.87 ± 0.47 years with the highest prevalence in the preschool and primary school groups (88%). Group I children with tracheitis and bronchitis received a combined expectorant.

Results and discussions. The recurrent course of otitis media with effusion is supported by allergies in 43%, and by pathology of the upper and lower respiratory tract in 34%. The development of hearing loss leads to dysarthria in 26% of cases, which can undoubtedly negatively affect the further social adaptation of the child. Complex therapy of cough with a combined expectorant gave a positive clinical effect in 95% of cases, reduced the need for systemic antibiotics by 2.5 times, shortened the duration of the disease by 1.7 times.

Conclusions. Early diagnosis of comorbid diseases in AOME at a young age, timely complex treatment of bronchopulmonary pathology will prevent the development of COME with impaired speech development in older children.

Keywords: otitis media with effusion, comorbid diseases, allergies, hearing loss, dysarthria, cough

For citation: Kuznetsova NE. Comorbidities of exudative otitis media in children: focus on cough. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-022>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно обновленным международным клиническим рекомендациям по лечению экссудативного среднего отита (ЭСО) особое внимание уделяется диагностике ЭСО, оценке слуха и языка при скрининге новорожденных. Дети с 2 мес. до 12 лет с ЭСО подлежат тщательному наблюдению, а при выявлении сопутствующих заболеваний должна быть незамедлительно подобрана тактика лечения [1]. ЭСО является самой распространенной и бессимптомной формой течения отита в детском дошкольном возрасте. ЭСО может сопровождаться скоплением экссудата в среднем ухе с развитием кондуктивной и смешанной тугоухости [2]. По данным зарубежных авторов, распространенность ЭСО составляет 20% в возрасте до 2 лет, 8% – в возрасте 8 лет [3], по данным проведенного исследования в детском лор-отделении ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени, распространенность ЭСО занимает третью часть патологии уха и составляет 33,02% и не имеет тенденции к снижению [4, 5]. Хроническим ЭСО считается, если жидкость в полости среднего уха сохраняется более 3 мес. или эпизоды ЭСО повторяются 6 и более раз в течение 12 мес. более чем в половине этих случаев [6]. Клинические данные подтверждают гипотезу о том, что хронический ЭСО является аллергическим заболеванием и в раннем возрасте может отрицательно сказаться на развитии речи, образовании и поведении ребенка. Развитие ЭСО можно рассматривать как еще один маркер тяжести воспалительного заболевания, приводящего к полипозу носа, астме и непереносимости аспирина [7–9]. У часто и длительно болеющих детей дошкольного возраста воспалительные и аллергические процессы в полости носа и придаточных пазухах (острые, подострые риниты, гнойные риносинуситы) способствуют развитию ЭСО [10]. Хорошо известно, что ЭСО обусловлен прежде всего нарушением нескольких важных функций слуховой трубы – дренажной и вентиляционной [11]. Аллергические процессы в полости носа и носоглотки могут способствовать усугублению тубарной дисфункции, приводить к развитию апноэ и ЭСО [12, 13]. Анализ медиаторов воспаления показывает, что слизистая среднего уха может реагировать на антиген так же, как и слизистая нижних дыхательных путей. При аллергии может страдать любой орган – ухо, пазухи, бронхи, легкие, желудочно-кишечный тракт, кожа. Если вовремя не купировать atopический дерматит, он развивается в аллергический ринит (АР), а затем уже в бронхиальную астму (БА) [14, 15]. Сообщалось о значительной связи между ЭСО, значениями катионных белков эозинофилов выпота в среднем ухе и стойкими симптомами АР [16]. Недавние исследования у детей с atopией продемонстрировали более высокие уровни эозинофилов, Т-лимфоцитов, интерлейкинов-4+ и интерлейкина-5+ по

сравнению с пациентами без atopии. Т-хелперы 2 и цитокины были обнаружены не только в выпотах среднего уха у детей с atopией, но и в образцах лимфоидной ткани. Эти данные показывают, что разумнее обследовать каждого ребенка с ЭСО на аллергический ринит и лечить детей с ЭСО и аллергическим воспалением иначе, чем не atopических детей [17]. В связи с частой ассоциацией гипертрофии глоточной миндалины с аллергией всем детям с аденоидами необходимо тоже проводить тщательное аллергологическое обследование [18]. Кроме того, аллергия является уникальной сопутствующей патологией ЭСО и гораздо более значительным фактором риска, чем другие выявленные сопутствующие факторы [19]. Одним из наиболее частых заболеваний при ЭСО является острый риносинусит, который у детей определяют как воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа с внезапным развитием 2 или 3 из перечисленных симптомов: затруднение носового дыхания (заложенность носа), непрозрачные окрашенные выделения из носа, кашель, который чаще отмечается в ночные часы, могут быть сопутствующие заболевания, такие как отит, бронхит, пневмония [20, 21]. Кашель не является диагнозом, это симптом заболевания, чаще всего инфекционного процесса верхних или нижних дыхательных путей, где основной функцией его является удаление секрета из дыхательных путей для улучшения их проходимости и восстановления мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса) [22]. При разных патологических состояниях респираторного тракта вязкость, эластичность и адгезивность бронхиального секрета изменяются различным образом. Вследствие чрезмерного скопления слизи в просвете бронхов, гиперреактивности бронхов, анатомо-физиологических особенностей может развиваться бронхиальная обструкция. При наличии бронхообструктивного синдрома всегда затрудняется эвакуация мокроты, что требует применения в комплексе лечения бронхолитических средств [23]. Для снижения вязкости бронхиального секрета рекомендовано назначение мукоактивной и отхаркивающей терапии. Мукоактивный эффект может достигаться при комплексном лечении, включающим лечебно-охранительный режим, достаточную гидратацию, рациональную диету, этиотропную терапию (по показаниям противовирусные, антибактериальные препараты). Перспективным направлением мукоактивной терапии становится применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы воспаления. В качестве современного эффективного лекарственного средства при сопутствующей бронхолегочной патологии у детей с ЭСО стоит обратить внимание на использование комбинированных отхаркивающих препаратов, содержащих в своем составе компоненты, которые

оказывают муколитический, отхаркивающий и бронхолитический эффект. Одним из таких препаратов является Бромгексобрэксекторант сироп. В своем составе препарат имеет фиксированные дозы бромгексина гидрохлорида, гвайфенезина и сальбутамола сульфата, показан для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, в том числе с острым бронхитом включая трахеобронхит; острым бронхитом, обусловленным респираторными вирусами; хроническим бронхитом без дополнительного уточнения (БДУ); хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); астматическим бронхитом; пневмонией.

Сироп Бромгексобрэксекторант имеет в составе действующие вещества: бромгексина гидрохлорид – 2,0 мг, гвайфенезин – 50,0 мг, сальбутамола сульфат – 1,205 мг, в пересчете на сальбутамол – 1,0 мг; вспомогательные вещества: сахара (сахар белый) – 2500,0 мг, сорбитол 70% (сорбитол жидкий некристаллизующийся) – 1315,0 мг, глицерол (глицерин) – 625,0 мг, пропиленгликоль – 310,0 мг, лимонной кислоты моногидрат – 12,0 мг, левоментол (L-ментол) – 0,5 мг, натрия бензоат – 10,0 мг, ароматизатор апельсиновый – 10,5 мг, вода очищенная до 5 мл. Комбинированный препарат оказывает бронхолитическое, отхаркивающее и муколитическое действие. Сальбутамол – бронхолитическое средство, является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов. В терапевтических дозах препарат воздействует на β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, предупреждая и/или устраняя спазм бронхов, снижая таким образом сопротивление в дыхательных путях и увеличивая жизненную емкость легких. Бронхорасширяющее действие сальбутамола (при обратимой обструкции дыхательных путей) продолжается от 4 до 5 ч. Бромгексин – муколитическое средство. Увеличивает серозный компонент бронхиального секрета и активирует реснички мерцательного эпителия, обеспечивая тем самым отхаркивающее действие препарата: снижение вязкости мокроты, увеличение ее объема и улучшение отхождения. Гвайфенезин – муколитическое и отхаркивающее средство, снижает вязкость мокроты, облегчает ее удаление и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный.

Цель – изучить характер коморбидных состояний при экссудативном среднем отите у детей и оценить эффективность препарата Бромгексобрэксекторант при лечении трахеитов и бронхитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 104 детей, поступивших на лечение в детское ЛОР-отделение ГБУЗ ТО ОКБ №2 за 2018–2019 гг. с острым экссудативным средним отитом (ОЭСО) и хроническим экссудативным средним отитом (ХЭСО).

Все дети поступали в плановом порядке для проведения оперативного лечения. При поступлении выполнены осмотр ЛОР-органов, отомикроскопия под микроскопом «LEICA-14», эндоскопический осмотр носоглотки, аудиометрия, тимпанометрия, клиническое и лабораторное обследование, компьютерная томография (КТ)

височных костей и околоносовых пазух (ОНП) по показаниям. У всех больных были характерные тимпанограммы типа В. Нарушение слуховой функции развивалось по кондуктивному типу и составило в среднем $35 \pm 0,18$ дБ. Проявления тугоухости зависели от количества экссудата, его вязкости и величины интратимпанального давления. Детям с ОЭСО выполнялась миринготомия, детям с ХЭСО – тимпаностомия с установкой металлического шунта. Всего было проведено 194 операции. В зависимости от длительности заболевания дети были разделены на 2 группы: I группа с ОЭСО (до 3 мес.) – 50 человек (48%), II группа с ХЭСО (больше 3 мес.) – 54 человека (52%). Средний возраст детей I группы составил $5,02 \pm 0,48$ года с наибольшей распространенностью в младшей группе (70%), что согласуется с данными других авторов, которые отмечают низкую распространенность ЭСО в течение первых недель жизни, затем она начинает увеличиваться в возрасте около 10 мес. и достигает пика в возрасте от 2 до 5 лет [24, 25].

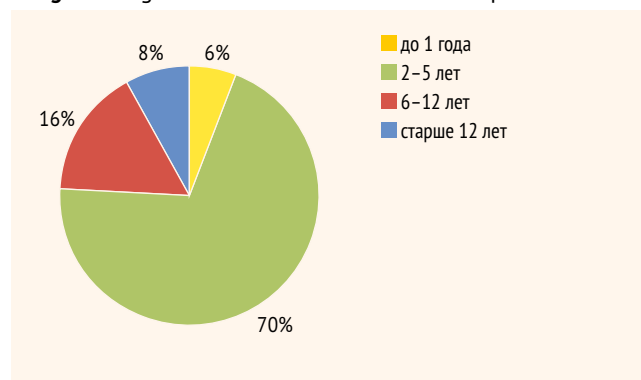
Распределение детей по возрасту в I группе представлено на рис. 1.

Средний возраст детей II группы составил $5,87 \pm 0,47$ года с наибольшей распространенностью в дошкольной и младшей школьной группе (88%). Различия по возрасту в обеих группах статистически не значимы $p > 0,05$.

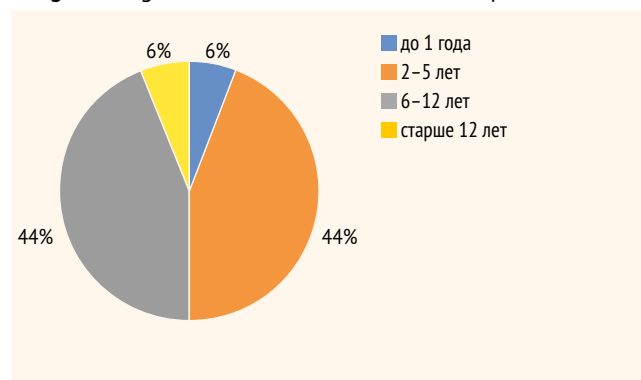
Распределение детей по возрасту в II группе представлено на рис. 2.

В ходе исследования выявлено, что острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей в виде синуситов,

● **Рисунок 1.** Распределение детей по возрасту в I группе
● **Figure 1.** Age-distribution of children in Group I



● **Рисунок 2.** Распределение детей по возрасту в II группе
● **Figure 2.** Age-distribution of children in Group II



трахеитов, бронхитов составили 34%, аллергические заболевания – 43%, гипертрофия аденоидных вегетаций – 11% случаев. Количество коморбидных заболеваний у детей I группы составило 39 случаев, на одного ребенка = 0,78. Распределение коморбидных заболеваний при ОЭСО представлено на *рис. 3*.

Во II группе детей с ХЭСО количество пациентов с аллергическими заболеваниями составило 43%, с нарушением речевого развития – 26%, с хроническим отитом – 12%, с гипертрофией аденоидных вегетаций – 11%. Общее количество случаев коморбидных заболеваний у детей II группы составило 62, на одного ребенка = 1,15 (*рис. 4*).

В группе детей с ОЭСО при инфекции верхних и нижних дыхательных путей для лечения кашля было назначено комбинированное отхаркивающее средство Бромгекомб экспекторант. Бромгекомб – комбинированный препарат, содержащий фиксированные дозы бромгексина, гвайфенезина и сальбутамола. Действие препарата обусловлено эффектами его компонентов: сальбутамол расширяет бронхи и облегчает дыхание, бромгексин и гвайфенезин способствуют разжижению мокроты и облегчают ее откашливание. Длительность действия при однократном приеме – 3,5–4 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке эффективности препарата Бромгекомб экспекторант у детей с острым трахеитом и бронхитом мы получили следующие результаты. Под наблюдением находилось 34 ребенка с острым бронхитом в возрасте от 2 до 12 лет. Из них основную группу составили 24 ребенка, получающие в составе комплексной терапии препарат:

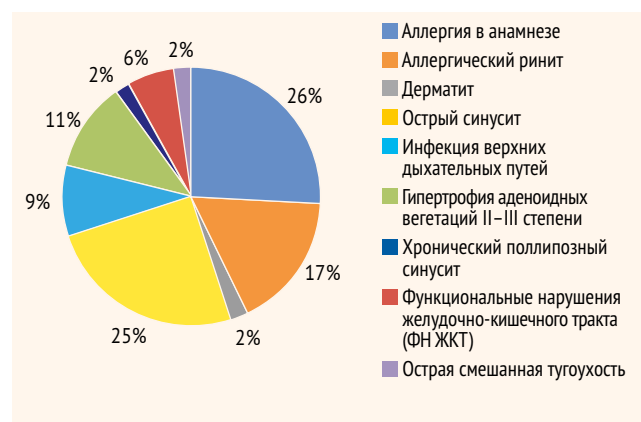
- от 2 до 6 лет – 5 мл (1 чайная ложка) 3 раза в сут.,
- от 6 до 12 лет – 5–10 мл (1–2 чайные ложки) 3 раза в сут. 5 дней.

В группу сравнения вошли 10 детей, получающих в составе комплексной терапии препарат амброксол:

- до 2 лет – по 2,5 мл 2 раза в день,
- от 2 до 3 лет – по 2,5 мл 3 раза в день.

● **Рисунок 3.** Распространенность коморбидных состояний при остром экссудативном среднем отите

● **Figure 3.** Prevalence of comorbidities in acute exudative otitis media



Проведенная терапия бронхита, в соответствии с клиническими рекомендациями, в группах сравнения не отличалась. Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести и коморбидности заболевания. Средний возраст детей, получавших препарат Бромгекомб экспекторант, составил $5,08 \pm 0,3$ года; детей, получавших препарат амброксол, – $5,3 \pm 0,45$ года ($p = 0,686$). Клиническую эффективность проводимой терапии у наблюдаемых детей оценивали на основе изучения динамики основных симптомов острого бронхита: изменения интенсивности и продолжительности кашля, характера дыхания, выраженности хрипов в легких, а также влияния на сроки заболевания и сокращение потребности в системных антибиотиках. Проведенный анализ данных лечения с использованием комбинированного отхаркивающего средства показал, что в основной группе детей, получающих препарат Бромгекомб экспекторант, положительная динамика выявлена у 95% детей, а в группе сравнения – у 74,0% пациентов. Такие клинические симптомы, как кашель, хрипы в легких исчезали в среднем в основной группе на $5,2 \pm 0,8$ день от начала лечения, а в группе сравнения – $9,6 \pm 1,2$ день, отмечалось значительное сокращение острого периода в 1,8 раза ($p < 0,05$). В основной группе детей уже ко 2-му дню от начала лечения отмечалось снижение эпизодов кашля в течение суток в 2 раза, а также улучшилось отхождение мокроты в 76% случаев, тогда как у детей из группы сравнения – только в 50,0% ($p < 0,05$). К 3-му дню от начала лечения в основной группе у 85% детей, а в группе сравнения у 60% наблюдалось улучшение продолжительности ночного сна за счет уменьшения частоты и длительности приступов ночного кашля ($p < 0,05$). В динамике при аускультации легких отмечено, что в основной группе детей у 65,8% купирование хрипов отмечено к 5-му дню от начала лечения, в то время как в группе сравнения – только у 35%. К 7-му дню положительную динамику имели 85,0% детей основной группы (в группе сравнения – 55%), более 10 дней сохранялись хрипы в легких только у 5,2% детей основной

● **Рисунок 4.** Распространенность коморбидных состояний при хроническом экссудативном среднем отите

● **Figure 4.** Prevalence of comorbidities in chronic exudative otitis media



группы и у 10% детей из группы сравнения. Назначение системных антибиотиков детям с острым бронхитом из основной группы потребовалось в 10%, а в группе сравнения – в 25%, таким образом потребность в антибиотикотерапии снизилась в 2,5 раза.

Всем детям с ЭСО необходимо проводить своевременную диагностику и лечение коморбидной патологии, выявление фоновых аллергических заболеваний. Больные ЭСО и сопутствующими коморбидными заболеваниями после проведенного оперативного лечения нуждаются в длительном, тщательном и правильном диспансерном наблюдении. В комплексное лечение инфекций, сопровождающихся кашлем при воспалении верхних и нижних дыхательных путей рекомендуется включать терапию с использованием комбинированного отхаркивающего средства. Положительный клинический эффект Бромгексала при лечении такого коморбидного заболевания, как острый бронхит можно объяснить его воздействием на все патогенетические механизмы развития кашля. За счет содержащихся в составе бромгексина, гвайфенезина и сальбутамола препарат Бромгексал способствует расширению бронхов, разжижению мокроты и облегчению ее откашливания. Гвайфенезин стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, снижает вязкость и увеличивает объем мокроты, активирует цилиарный аппарат бронхов, облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. На фоне приема Бромгексала отмечается более

быстрое снижение частоты и интенсивности кашля, улучшение качества ночного сна, уменьшение потребности в системных антибиотиках в 2,5 раза, а также укорочение длительности заболевания в 1,7 раза. Комплексная терапия кашля комбинированным отхаркивающим средством дала положительный клинический эффект в 95% случаев, сократила потребность в системных антибиотиках и длительность заболевания. Рецидивирующее течение ЭСО в 43% поддерживается аллергией и в 34% патологией верхних и нижних дыхательных путей. Развитие тугоухости приводит к дизартрии в 26% случаев, что несомненно может отрицательно влиять на дальнейшую социальную адаптацию ребенка.

ВЫВОДЫ

Ранняя диагностика коморбидных заболеваний ОЭСО в младшем возрасте, своевременное комплексное лечение бронхолегочной патологии предотвратит развитие ХЭСО с нарушением речевого развития у детей старшего возраста. Учитывая высокую клиническую эффективность препарата Бромгексал экспекторант сироп, он может быть рекомендован к широкому практическому применению в составе комплексного лечения бронхолегочной патологии у детей с 2 лет жизни.



Поступила / Received 05.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.01.2024
Принята в печать / Accepted 30.01.2024

Список литературы / References

- Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, Gagnon L, Hackell JM et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(1 Suppl):S1–S41. <https://doi.org/10.1177/0194599815623467>.
- Sogebi OA, Oyewole EA, Ogunbanwo O. Asymptomatic otitis media with effusion in children with adenoid enlargement. *J Natl Med Assoc.* 2021;113(2):158–164. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.08.005>.
- Zernotti ME, Pawankar R, Ansotegui I, Badellino H, Croce SJ, Hosny E et al. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship? *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):37. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0168-x>.
- Кузнецова ТБ, Пономарева МН, Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ. Эпидемиология экссудативного среднего отита у детей. *Медицинская наука и образование Урала.* 2020;21(103):65–67. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-3-65-67>.
- Kuznetsova TB, Ponomareva MN, Kuznetsova NE, Veshkurtseva IM. Epidemiology of otitis media with effusion in children. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2020;21(103):65–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-3-65-67>.
- Kuznetsova NE, Mamedov RR, Shcherbakova AF. Prevalence of otitis media with effusion in children. *International Journal of Biomedicine.* 2020;10(1):86–88. [https://doi.org/10.21103/Article10\(1\)_ShC1](https://doi.org/10.21103/Article10(1)_ShC1).
- Kenna MA. Otitis media and the new guidelines. *J Otolaryngol.* 2005;34(Suppl 1):S24–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16089237>.
- Hurst DS. The role of allergy in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):637–654. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2011.03.009>.
- Parietti-Winkler C, Baumann C, Gallet P, Gauchard G, Jankowski R. Otitis media with effusion as a marker of the inflammatory process associated to nasal polyposis. *Rhinology.* 2009;47(4):396–399. <https://doi.org/10.4193/Rhin08.220>.
- Duse M, Santamaria F, Verga MC, Bergamini M, Simeone G, Leonardi L et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):97. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01013-8>.
- Дроздова МВ, Рязанцев СВ, Быкова АВ. Новые возможности терапии экссудативного среднего отита у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(2):65–71. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-65-71>.
- Drozдова МВ, Рязанцев СВ, Быкова АВ. New therapeutic options for otitis media with effusion in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(2):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-65-71>.
- Дроздова МВ, Дворянчиков ВВ, Спеков ДВ. Современный взгляд на проблемы экссудативного среднего отита у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(19):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2023-311>.
- Drozдова МВ, Дворянчиков ВВ, Спеков ДВ. Modern view on the problems of secretory otitis media in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(19):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-311>.
- Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casaubón C, Sequi-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubizaray-Ugarteche J. Diagnosis and treatment of otitis media with effusion: CODEPEH recommendations. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2019;70(1):36–46. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2017.07.004>.
- Pelikan Z. Role of nasal allergy in chronic secretory otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(2):107–113. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0016-3>.
- Ревакина ВА. Аллерголог – врач высокого класса. *Детская оториноларингология.* 2019;2:18–21. Режим доступа: <https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2021/11/chlor2019-2.pdf>
- Revyakina VA. Allergist is a highly skilled doctor. *Detskaya Otorinolaringologiya.* 2019;2:18–21. (In Russ.) Available at: <https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2021/11/chlor2019-2.pdf>.
- Luong A, Roland PS. The link between allergic rhinitis and chronic otitis media with effusion in atopic patients. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(2):311–323. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2007.11.004>.
- Passali D, Passali GC, Lauriello M, Romano A, Bellussi L, Passali FM. Nasal Allergy and Otitis Media: A real correlation? *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(1):e59–64. <https://doi.org/10.12816/0003337>.
- Zhu Z, Zheng GX, Li Q, Shi QL, Zhou HG, Fang RP. Analysis of related factors of recurrent otitis media with effusion in children. *Chinese.* 2017;31(15):1168–1173. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.15.007>.
- Hardjojo A, Shek LP, van Bever HP, Lee BW. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges. *Asia Pac Allergy.* 2011;1(3):115–122. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2011.1.3.115>.
- Quaranta N, Iannuzzi L, Gelardi M. Does the type of rhinitis influence development of otitis media with effusion in children? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(11):472. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0472-2>.

20. Лопатин АС. *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.; 2017. 36 с. Режим доступа: <https://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/Острый-риносинусит-21.09.pdf>.
21. Гаращенко ТИ. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2001;(19):806. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/Mukoaktivnye_preparaty_v_lechenii_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovykh_pazuh/.
Garashchenko TI. Mucoactive medications in the treatment of diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMJ*. 2001;(19):806. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/Mukoaktivnye_preparaty_v_lechenii_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovykh_pazuh/.
22. Карпова ЕП, Тулупов ДА. О возможностях небулайзерной терапии в лечении острых риносинуситов у детей. *Российская оториноларингология*. 2013;65(4):160–163. Режим доступа: https://entru.org/files/preview/2013/04/j_rus_LOR_4_2013.pdf.
Karpova EP, Tulupov DA. On the possibilities of nebuliser therapy in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2013;65(4):160–163. (In Russ.) Available at: https://entru.org/files/preview/2013/04/j_rus_LOR_4_2013.pdf.
23. Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
Melnikova IM, Mizernitsky YuL. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
24. Engel J, Anteunis L, Volovics A, Hendriks J, Marres E. Risk factors of otitis media with effusion during infancy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;48(3):239–249. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(99\)00037-3](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(99)00037-3).
25. Quaranta N, Milella C, Iannuzzi L, Gelardi M. A study of the role of different forms of chronic rhinitis in the development of otitis media with effusion in children affected by adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(12):1980–1983. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.09.017>.

Информация об авторе:

Кузнецова Надежда Ефимовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; kne61@mail.ru

Information about author:

Nadezhda E. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; kne61@mail.ru

Возможности топической терапии острого ринита в педиатрической практике

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

В.И. Попадюк¹, <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. Чернолев¹, <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>, chernolev_ai@pfur.ru

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

² Международный медицинский центр «Он Клиник»; 121069, Россия, Москва ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1

Резюме

Ринит представляет собой воспаление слизистой носа и характеризуется как минимум двумя из назальных симптомов: ринореей, назальной обструкцией, чиханием. Ринит может быть острым или хроническим и сопровождаться не только локальной симптоматикой, но и другими катаральными симптомами, такими как боль в горле, кашель, конъюнктивит. До 98% случаев острого инфекционного ринита развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции, особенно у детей раннего возраста. Значительно реже первично развивается бактериальный и грибковый ринит. В России ежегодно регистрируется примерно 70–80 тыс. случаев ОРВИ на 100 тыс. детского населения, что более чем в 3 раза превышает аналогичные показатели во взрослой популяции. Преимущественное большинство вирусов внедряются в организм человека через полость носа, вызывая симптомы ринита разной степени выраженности. В случае заболевания вирус поражает не только слизистую оболочку полости носа, но и околоносовых пазух, затрудняя мукоцилиарный транспорт и отток отделяемого из околоносовых пазух. При назначении лечения детям как с острым ринитом на фоне острой респираторной вирусной инфекции, так и с острым риносинуситом необходимо учитывать возраст и вес ребенка, возможность применения адекватной элиминационной терапии и налаживания дренажа из околоносовых пазух. С этой задачей благополучно справляются деконгестанты. В детской клинической практике комбинированные препараты, содержащие в своем составе альфа-2-адреномиметик и декспантенол, обеспечивают высокую эффективность и безопасность терапии практически всех состояний, сопровождающихся назальной обструкцией, и способствуют быстрому восстановлению слизистой оболочки носа.

Ключевые слова: острый ринит, дети, комбинированные деконгестанты, защита слизистой носа, декспантенол

Для цитирования: Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Козлова НС, Чернолев АИ. Возможности топической терапии острого ринита в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(1):114–120. <https://doi.org/10.21518/ms2024-030>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential of topical therapy for acute rhinitis in paediatric practice

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

Valentin I. Popadyuk¹, <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. Chernolev¹, <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>, chernolev_ai@pfur.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² International Medical Center "On Clinic"; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia

Abstract

Rhinitis is an inflammation of the nasal mucosa with rhinorrhea, nasal congestion, sneezing and nasal itching. Rhinitis can be acute or chronic (allergic rhinitis, non-infectious rhinitis, infectious rhinitis) with nasal symptoms, ophthalmological symptoms, ear congestion, sore throat, postnasal drip, cough. Up to 98% of cases of acute infectious rhinitis develop against the background of an acute respiratory viral infection. The pathogenesis of acute viral rhinitis and acute viral sinusitis is based on nasal congestion, difficulty in mucociliary transport and blockage of the paranasal sinuses. When prescribing treatment for children with acute viral rhinitis and acute rhinosinusitis, it is necessary to take into account the age and weight of the child, use elimination therapy and improve drainage of the paranasal sinuses. The use in pediatric clinical practice of the combined decongestant, which includes α 2-adrenomimetic and dexpanthenol, is effective and safe in the treatment of almost all conditions accompanied by nasal congestion, promotes rapid restoration of nasal breathing.

Keywords: acute rhinitis, children, combined decongestants, protection of the nasal mucosa, dexpanthenol

For citation: Kirichenko IM, Popadyuk VI, Kozlova NS, Chernolev AI. Potential of topical therapy for acute rhinitis in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-030>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ринит определяется как воспаление слизистой оболочки носа и характеризуется по крайней мере двумя назальными симптомами: ринореей, назальной обструкцией, чиханием и/или зудом. Ринит может быть острым или хроническим, сопровождаться не только локальной симптоматикой, но и другими катаральными симптомами, такими как кашель, боль в горле, конъюнктивит.

Существует ряд клинических проявлений различных форм ринита, которые могут накладываться друг на друга, с формированием смешанного ринита, что может скрыть причинный фактор развития заболевания и осложнить диагностику. Прогрессирование симптомов ринита может привести к возникновению синусита, отита, тонзиллита, ларингита и способствовать транслокации инфекций в нижние дыхательные пути [1].

Следует помнить, что симптомы, схожие с проявлениями ринита у детей, могут сопровождать такие состояния, как риноликворея, синдром цилиарной дискинезии, неполная атрезия хоан, искривление перегородки носа, инородное тело в носу, фарингоназальный рефлюкс и др. [1].

До 98% случаев острого инфекционного ринита развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), в особенности у детей раннего возраста. Значительно реже первично развивается бактериальный и еще реже ринит грибковой этиологии, обычно у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [1–3].

В России ежегодно регистрируется примерно 70–80 тыс. случаев ОРВИ на 100 тыс. детского населения, что более чем в 3 раза превышает аналогичные показатели во взрослой популяции [4]. Преимущественное большинство вирусов внедряется в организм человека через полость носа, вызывая симптомы ринита разной степени выраженности (табл.).

Дети в возрасте до 5 лет могут болеть ОРВИ в среднем до 8 раз в год [5], однако на первом году посещения

детских дошкольных учреждений частота заболеваемости ОРВИ увеличивается на 10–15% [6–8]. Дети школьного возраста болеют ОРВИ реже, в среднем 3 раза в год. В период с сентября по апрель отмечается наибольшая заболеваемость ОРВИ, с максимумом в феврале и марте [9].

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПОЛОСТИ НОСА У ДЕТЕЙ

Возрастные особенности также накладывают свой отпечаток на развитие и течение ОРВИ и присоединение воспаления в околоносовых пазухах (ОНП), ротоглотке и среднем ухе. Так, у детей носовые ходы более узкие, чем у взрослых, особенно в раннем детском возрасте, нижние носовые раковины увеличены в размерах и занимают большую часть объема полости носа, фактически касаясь дна носовой полости, верхний носовой ход не развит, средний и нижний носовые ходы развиты слабо. В таких условиях отечность полости носа любого генеза приводит к значимому затруднению дыхания, что делает невозможным питание ребенка. К 6 мес. жизни происходит увеличение ниже-верхних размеров полости носа примерно до 22 мм и формируется средний носовой ход, к 2 годам – нижний, а после 2 лет – верхние носовые ходы [11].

Слизистая оболочка полости носа у ребенка на первом году жизни имеет свои особенности, она тонкая и обильно снабжена кровеносными сосудами, а кавернозная ткань, участвующая в терморегуляции и торможении потока воздуха, представлена умеренно. Верхнечелюстная пазуха и решетчатый лабиринт у детей младшего возраста развиты недостаточно, окончательное формирование верхнечелюстной пазухи заканчивается в 12-летнем возрасте, а клеток решетчатого лабиринта – в 7–8 лет. Клиновидная пазуха представлена в виде щели и начинает развиваться в возрасте 2 лет, развитие лобной пазухи начинается на 13-м мес. жизни и активно продолжается до 12-летнего возраста, в некоторых случаях лобные пазухи могут не сформироваться (аплазия).

● **Таблица.** Основные проявления вирусных инфекций [8, 10]

● **Table.** Major presentations of viral infections [8, 10]

Клиника заболевания	Грипп	Парагрипп	Риновирусная инфекция	Аденовирусная инфекция	Респираторно-синцициальная инфекция	COVID-19	Вирус герпеса 1-го типа	Вирус Эпштейна – Барр / Цитомегаловирус	Вирус герпеса человека 6-го типа
Ринит	+/-	+	+++	+++	+	++	++	+	+
Аденоидит	+/-	+/-		++	+/-	+/-	+	+++	++
Фарингит	+++	+	++	+++	+	+++	+++	+++	++
Тонзиллит	+/-	+/-	+/-		+/-	+++	+	+++	++
Ларингит	+	+++	+/-	+	+	++	++	+++	+/-
Бронхит, бронхиолит	++	+	+/-	+	+++	-	-	-	-
Синусит	+	+	++	+	+	+	?	?	?
Отит	+	+	+	+	-	+	+	+	+

Слуховая труба, соединяющая носоглотку со средним ухом, у детей младшего возраста более короткая и прямая, по сравнению со взрослыми или подростками, и располагается в одной плоскости с глоткой. Это облегчает попадание слизи и патогенов из носоглотки в среднее ухо при развитии воспаления, что является основной причиной частых отитов в детском возрасте. Еще один значимый фактор возникновения воспаления в слуховой трубе и среднем ухе – гипертрофия и хроническое воспаление глоточной миндалины [12]. Глоточная миндалина гипертрофируется как часть мукозоассоциированной лимфоидной ткани (MALT), активно реагируя на воздействие патогенов. Обструкция носоглотки и ухудшение носового дыхания приводят к затруднению воздухообмена в ОНП и повышает вероятность развития синусита [13, 14].

Широкий носослезный канал и недоразвитие клапана носослезного канала у детей ранней возрастной группы могут способствовать транслокации воспаления из полости носа и ОНП на область носослезного мешка и конъюнктивы [15].

Таким образом, можно заключить, что для детей младшей возрастной группы при развитии острого инфекционного ринита на фоне ОРВИ более характерны такие осложнения, как отит, аденоидит и реже этмоидит, тогда как у детей среднего и старшего школьного возраста, наряду с отитом и аденоидитом, могут развиваться синуситы различной локализации, т. к. ОНП в большинстве случаев будут уже сформированы [9, 16].

Следует отметить, что формированию синусита на фоне ОРВИ, кроме вышеперечисленных факторов, благоприятствуют снижение иммунитета, дисбиоз кишечника различной степени выраженности, аллергияция организма, нарушение обменных процессов, авитаминозы, сопутствующие хронические заболевания и неблагоприятные факторы окружающей среды [15].

КЛИНИКА ОСТРОГО РИНИТА

При ОРВИ симптомы ринита отмечают преимущественно на 2–3-е сут. заболевания, степень их выраженности уменьшается к 5-м сут. [4, 13]. Необходимо учитывать, что вирусная инфекция поражает не только слизистую полости носа, но и слизистую оболочку ОНП, т. е. фактически развивается вирусный риносинусит, который при ненадлежащем лечении и при наличии предпосылок может перейти в острый поствирусный или острый бактериальный синусит [17].

Как правило, заболевание начинается с повышения температуры тела до субфебрильных цифр, с ознобом, головной болью, охриплостью, снижением обоняния. В первой стадии (до 1–2 сут.) выраженных выделений из носа нет, но появляется сухость, раздражение и пощипывание в носу, сопровождающееся приступами чихания. При осмотре в носу визуализируется гиперемия слизистой оболочки без выделений, полнокровие сосудов, сужение носовых ходов, носовое дыхание затруднено [18].

Вторая стадия сопровождается серозными выделениями, которые образуются в результате трансудации жидкости через стенки расширенных сосудов. Под воздействием цитотоксического эффекта, вызванного вирусами, развиваются десквамация и гибель реснитчатых клеток, нарушение целостности и полноценного функционирования реснитчатого эпителия слизистой оболочки полости носа. Снижается активность показателей основных факторов врожденного иммунитета слизистой оболочки интерферона-α (ИФН-α) и секреторного иммуноглобулина-A (sIgA) в носовой слизи. Одновременно происходит усиление секреторной активности бокаловидных клеток и слизистых желез, что приводит к затруднению эвакуации слизи и блоку соустьев ОНП, снижению выработки антибактериальных пептидов и дисбалансу механизмов регулирования уровня протеиназ как локально, в назальном секрете, так и в системном кровотоке. Это влечет за собой увеличение неспецифической активности протеиназ, усиление деструкции эпителия и повышение риска присоединения бактериального компонента воспаления. Если процесс дисбаланса протеиназ-ингибиторной системы прогрессирует, повышается вероятность хронизации воспалительного процесса в слизистой оболочке носа и ОНП [19–21].

В результате патологических изменений дренажной функции мукоцилиарный транспорт слизистой верхних дыхательных путей становится неэффективным, что является ключевым звеном в основе развития не только острого риносинусита, но и туберкулеза, катарального или гнойного среднего отита [16].

При передней риноскопии отмечается гиперемия слизистой оболочки и значительный отек носовых раковин, что еще более нарушает эвакуацию секрета из околоносовых пазух носа и среднего уха, создает благоприятные условия для активизации условно-патогенной флоры и способствует развитию бактериальных осложнений. Также при выраженном отеке и раздражении чувствительных рефлексогенных зон слизистой оболочки носа может развиваться слезотечение и конъюнктивит.

В стадии разрешения, на 5–7-й день от начала болезни, на фоне гибели клеток реснитчатого эпителия возрастает количество бокаловидных клеток и увеличивается гиперпродукция слизистого секрета, и, как следствие, изменение реологии слизи в сторону повышения ее вязкости за счет образования новых дисульфидных связей в гелевом слое: выделения становятся густыми, мутными и тягучими [22]. Если к этому времени симптомы начинают нарастать, появляются гнойные выделения из носа, кашель, повторное повышение температуры, то возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции с поражением носовых пазух и развитием острого поствирусного, а затем и острого бактериального риносинусита (ОБРС) [3].

В Европейском согласительном документе по риносинуситу (EPOS) 2020 отмечено, что острый риносинусит, так же как и острый ринит, может быть вирусным, бактериальным или грибковым, а также вызываться

различными факторами: аллергенами и/или irritантами окружающей среды, что фактически делает его схожим по этиопатогенезу с острым ринитом, и в 90–98% случаев, так же как и острый ринит, вызывается вирусами [17].

По определению EPOS [18], острый синусит – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа длительностью < 12 нед., сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся:

- затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа
- давление/боль в области лица
- снижение или потеря обоняния
- кашель (у детей) (в дневное или ночное время).

риноскопические/эндоскопические признаки:

- слизисто-гнойное отделяемое, преимущественно в среднем носовом ходе
- отек/слизистая обструкция преимущественно в среднем носовом ходе.

изменения при проведении компьютерной томографии:

- изменения слизистой в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух

По этиологическому фактору острые синуситы делятся на:

- вирусные
- поствирусные
- бактериальные.

По тяжести течения процесса синуситы делятся на:

- легкие
- среднетяжелые
- тяжелые.

Симптомы острого инфекционного бактериального риносинусита включают заложенность носа, гнойные выделения из носа, боль и давление, головную боль, нарушение обоняния, постназальный затек и, как следствие, кашель, особенно в ночное время, у детей. Иногда симптомы ОБРС могут завуалировать аллергический ринит, поэтому важно проводить тщательную дифференциальную диагностику, чтобы избежать ненужного лечения [23].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

Существует ряд особенностей диагностики острого ринита и острого риносинусита (ОРС) у детей. Прежде всего, это наличие кашля как симптома ОРС, который педиатры часто относят к проявлению воспаления в нижних дыхательных путях и назначают соответствующее лечение, не приводящее к купированию симптомов. Трудности проведения эндоскопии полости носа и носоглотки, лучевой диагностики, в особенности компьютерной томографии, которая требует седации в раннем детском возрасте, затрудняют диагностику ОРС у детей.

При назначении лечения детям с острым вирусным ринитом и ОРС необходимо учитывать возраст и вес ребенка и возможность применения адекватной

элиминационной терапии, поскольку не всегда удается полноценно провести туалет полости носа у детей дошкольного возраста. Большое значение имеет и комплаентность лечению со стороны родителей, их умение проводить элиминационные процедуры для предотвращения развития осложнений (острый тубоотит, средний отит) при промывании полости носа солевыми растворами.

В EPOS 2020 и клинических рекомендациях по лечению острого риносинусита МЗ РФ делается акцент на неэффективность антибиотикотерапии в лечении вирусного риносинусита у детей [24]. Эти же рекомендации касаются и острого вирусного ринита [9]. Доказано, что антибактериальная терапия, нарушая микробиом организма, повышает риск развития бактериальных осложнений у взрослых при вирусных инфекциях, однако у детей подобного эффекта не зафиксировано [17].

Несмотря на это, необоснованное назначение антибактериальных препаратов у детей часто является следствием неправильной интерпретации симптомов инфекционного вирусного ринита, вирусного и поствирусного риносинусита. Недавние исследования показали, что уровень назначения антибактериальных препаратов при остром инфекционном рините достигает 69–79%, что может составлять до 60% всех рецептов на антибиотики, выписанных в медицинских учреждениях [25].

Ограничения при вирусной природе ринита и ОРС касаются и назначения интраназальных глюкокортикостероидных препаратов (ИНГКС). Они показаны детям с 12 лет с поствирусным и ОБРС, а при наличии в анамнезе аллергического ринита – с 2-летнего возраста. Антигистаминные препараты могут быть назначены при остром рините и ОРС, однако их эффективность в качестве монотерапии сомнительна [26].

Топические деконгестанты (сосудосуживающие препараты) используются достаточно часто при остром вирусном рините и ОРС для быстрого облегчения симптомов назальной обструкции как в качестве монотерапии, так и совместно с топическими антимикробными средствами.

Механизм их действия заключается в активации α-адренорецепторов сосудов слизистой оболочки носа, что уменьшает выраженность гиперемии и отека слизистой оболочки, снижает уровень назальной секреции, улучшает вентиляционную и дренажную функции ОНП. На фоне применения деконгестантов облегчается носовое дыхание, налаживается функция слуховой трубы, уменьшаются проявления заложенности носа. Все это улучшает качество жизни ребенка, нормализует сон и аппетит [22].

Но, несмотря на положительные эффекты деконгестантов, необходимо помнить, что при остром рините у детей препараты короткого действия использовать не рекомендовано, т. к. после их применения очень быстро формируется «синдром рикошета» – возвратный отек слизистой оболочки носа. Также нужно следовать рекомендациям по применению деконгестантов и не превышать кратность и длительность применения, указанную

в инструкции [27]. При использовании высоких доз деконгестантов можно получить системный токсический эффект на организм ребенка, который опасен тяжелыми последствиями. Кокрейновский обзор 2016 г. о влиянии деконгестантов на симптомы острого вирусного риносинусита продемонстрировал уменьшение риска развития ОБРС и отсутствие нежелательных явлений при их краткосрочном использовании. Однако в обзоре показано, что использование однократной дозы деконгестанта не оказывает выраженного влияния на заложенность носа, а увеличение однократной дозировки дает незначительный положительный эффект и повышает риск развития системных нежелательных явлений при использовании назальных деконгестантов у детей младше 12 лет. Также отмечена меньшая эффективность деконгестантов у детей первых лет жизни из-за возрастных особенностей и недоразвития кавернозной ткани в слизистой носа, на которую в первую очередь действуют сосудосуживающие препараты [28, 29]. Не все деконгестанты одинаковы. По данным ряда исследований, деконгестанты обладают цитотоксическим действием на клетки мерцательного эпителия. Так, T. Hofmann et al. в 1995 г. в экспериментах *in vitro* зафиксировали выраженное снижение частоты биения ресничек слизистой полости носа при воздействии нафазолина и оксиметазолина. Препараты, содержащие ксилометазолин и фенилэфрин, не угнетали в такой степени мукоцилиарный транспорт, чем выгодно отличались от других сосудосуживающих средств [30, 31].

На современном этапе приоритетно использовать комплексные препараты, содержащие деконгестанты длительного действия в сочетании с протекторами слизистой оболочки. Это не только облегчает носовое дыхание и профилактирует развитие ОБРС, но и обеспечивает защиту слизистой полости носа, повышая ее регенеративную способность, а, следовательно, и мукоцилиарный клиренс.

Один из деконгестантов длительного комплексного действия – Ксилонг спрей содержит в своем составе ксилометазолин и декспантенол. Он имеет две разные концентрации в зависимости от возраста: Ксилонг Кидс для детей с 2 до 6 лет и Ксилонг для детей 6 лет и взрослых. Препарат не содержит консервантов, обладает не

только сосудосуживающим, но и регенерирующим действием за счет входящего в состав декспантенола, что особо ценно при остром вирусном рините и ОРС, аллергическом рините с выраженной назальной обструкцией и после ринологических операций для купирования сухости и улучшения носового дыхания.

Ксилометазолин относится к группе местных сосудосуживающих средств с α -адреномиметической активностью, вызывает сужение кровеносных сосудов слизистой оболочки полости носа, восстанавливает проходимость носовых ходов, облегчает носовое дыхание. Действие препарата обычно наступает через несколько минут после его применения и продолжается до 10 ч.

Декспантенол – витамин группы В, производное пантотеновой кислоты. Декспантенол превращается в организме в пантотеновую кислоту, входящую в состав коэнзима А, и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, в синтезе ацетилхолина, кортикостероидов, порфиринов; стимулирует регенерацию кожи, слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, что особенно важно в лечении ринитов и ОРС у детей. Декспантенол ускоряет митоз и повышает прочность коллагеновых волокон. Оказывает регенерирующее, метаболическое и слабое противовоспалительное действие. Перед применением препарата рекомендуется очистить носовые ходы, длительность лечения не должна превышать 5 дней¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение в детской клинической практике комбинированного деконгестанта Ксилонг Кидс для детей с 2 до 6 лет и Ксилонг для детей с 6 лет, содержащих в своем составе α 2-адреномиметик и декспантенол, обеспечивает высокую эффективность и безопасность терапии состояний, сопровождающихся назальной обструкцией, и способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки носа.



Поступила / Received 15.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2024

Принята в печать / Accepted 05.02.2024

¹ Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/ksilong-kids-81321>.

Список литературы / References

1. Yum HY, Ha EK, Shin YH, Han MY. Prevalence, comorbidities, diagnosis, and treatment of nonallergic rhinitis: real-world comparison with allergic rhinitis. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(8):373–383. <https://doi.org/10.3345/ser.2020.00822>.
2. Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Селимзянова ЛР, Алексеева АА. Риниты у детей: современные аспекты диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(2):149–157. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i2.1556>.
3. Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Selimzyanova LR, Alekseeva AA. Rhinitis in Children: Current Aspects of Diagnosis and Treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(2):149–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i2.1556>.
4. Савлевич ЕЛ, Горбунов СА, Фельшин ДИ, Герасимов АН. Анализ схем лечения острого назофарингита по данным поликлиник Управления делами Президента РФ (многоцентровое исследование). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;100(1):136–143. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-136-144>.
5. Savlevich EL, Gorbunov SA, Felshin DI, Gerasimov AN, Molodnitskaia AY. Analysis of diagnosis and treatment approaches for acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract according to polyclinics data of the outpatient service of the Presidential Administration of the Russian Federation. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2021;100(1):136–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-136-144>.
6. Никифорова ГН, Свистушкин ВМ, Золотова АВ, Морозова МА. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности симптоматической терапии пациентов. *Медицинский совет*. 2021;4(4):103–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-103-111>.

- Nikiforova GN, Svistushkin VM, Zolotova AV, Morozova MA. Acute respiratory viral infections: possibilities of symptomatic therapy of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4):103–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-103-111>.
6. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Lobzin YV, Tatchenko VK, Uskov AN, Kulichenko TV et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
 7. Ключников СО, Зайцева ОВ, Османов ИМ, Крапивкин АИ, Кешишян ЕС, Блинова ОВ, Быстрова ОВ. *Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика*. М.: Медкнига; 2008. 34 с. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detej-posobie-dlya-vrachej>.
 8. Денисова АР, Максимов МЛ. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie.
Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(II):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie.
 9. Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации*. М.; 2018. 35 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_9.
 10. Аитов КА. К вопросу о клинике, диагностике и лечении гриппа и ОРВИ. *Медицинский совет*. 2015;(2):33–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-2-33-37>.
Aitov KA. Clinical pattern, diagnosis and treatment of flu and ARVI. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(2):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-2-33-37>.
 11. Баранов КК, Богомилский МР, Котова ЕН, Пихуровская АА, Протасов АА. Возрастные особенности нижнего носового хода по данным эндоскопии у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(5):70–74. <https://doi.org/10.17116/otorino20218605170>.
Baranov KK, Bogomilsky MR, Kotova EN, Pihurowskaya AA, Protasov AA. Age features of the lower nasal passage according to endoscopy in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(5):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218605170>.
 12. Богомилский МР, Чистякова ВР. *Детская оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 576 с.
 13. Терскова НВ. Хронический аденоидит. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;(4):86–92. Режим доступа: [https://smr.krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=journal&cat=content&journal=smr&journal_id=2](https://smr.krasgmu.ru/index.php?page[self]=journal&cat=content&journal=smr&journal_id=2).
Terskova NV. Chronic adenoiditis. *Siberian Medical Review*. 2015;(4):86–92. (In Russ.) Available at: [https://smr.krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=journal&cat=content&journal=smr&journal_id=2](https://smr.krasgmu.ru/index.php?page[self]=journal&cat=content&journal=smr&journal_id=2).
 14. Боровикова ОВ. Особенности лечения острого гнойного риносинусита в сочетании с аденоидитом у детей. *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(2):47–51. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-ostrogno-gnoynogo-rinosinusa-v-sochetanii-s-adenoiditom-u-detej>.
Borovikova OV. Treatment characteristics of acute purulent rhinosinusitis combined with adenoiditis in children. *Medicine in Kuzbass*. 2016;15(2):47–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-ostrogno-gnoynogo-rinosinusa-v-sochetanii-s-adenoiditom-u-detej>.
 15. Кириченко ИМ. Роль топической терапии в лечении острых средних отитов у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):48–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-48-52>.
Kirichenko IM. The role of topical therapy in the treatment of acute otitis media in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(18):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-48-52>.
 16. 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. Sinupret in the treatment of acute sinusitis in children with a viral infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):108–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-108-114>.
 17. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
 18. Савлевич ЕЛ, Симбирцев АС, Чистякова ГН, Терехина КГ, Бацкалевич НА. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ. *Терапия*. 2021;(4):57–63. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
Savlevich EL, Simbirtsev AS, Chistyakova GN, Terekhina KG, Batskalevich NA. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis with ARVI. *Therapy*. 2021;(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
 19. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr*. 2001;68(12):1135–1138. <https://doi.org/10.1007/BF02722930>.
 20. Завалий АА, Кубышкин АВ, Жукова АА. Изменения уровня неспецифических протеиназ и их ингибиторов у больных острым риносинуситом. *Практическая медицина*. 2016;(2):5–8. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/izmeneniya-urovnya-nespecificheskix-proteinaz-i-ix-ingibitorov-u-bolnyx-ostrym-rinosinusitom>.
Zavaliy AA, Kubyshekin AV, Zhukova AA. Changes in level of non-specific proteases and their inhibitors in patients with acute rhinosinusitis. *Practical Medicine*. 2016;(2):5–8. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/izmeneniya-urovnya-nespecificheskix-proteinaz-i-ix-ingibitorov-u-bolnyx-ostrym-rinosinusitom>.
 21. Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Козлова НС. Синдром назальной обструкции после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной штаммом «омикрон» (клиническое наблюдение). *РМЖ*. 2022;(2):46–49. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sindrom_nazalnoy_obstrukcii_posle_perenesennoy_novoy_koronavirusnoy_infekcii_vyzvannoy_shtammom_omikronklinicheskoe_nablyudenie/#ixzz8OELs8jbr.
Kirichenko IM, Popadyuk VI, Kozlova NS. Nasal obstruction syndrome after a new coronavirus infection caused by the omicron strain (clinical observation). *RMJ*. 2022;(2):46–49. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sindrom_nazalnoy_obstrukcii_posle_perenesennoy_novoy_koronavirusnoy_infekcii_vyzvannoy_shtammom_omikronklinicheskoe_nablyudenie/#ixzz8OELs8jbr.
 22. Кириченко ИМ. Роль топических деконгестантов в лечении острых ринитов у детей. *Медицинский совет*. 2018;(2):118–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-118-121>.
Kirichenko IM. The role of topical decongestants in the treatment of acute rhinitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):118–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-118-121>.
 23. Kaplan A. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. *Can Fam Physician*. 2014;60(3):227–234. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627376>.
 24. Карнеева ОВ, Гуров АВ, Карпова ЕП, Тулупов ДА, Рязанцев СВ, Гаращенко ТИ и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. М.; 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2.
 25. Gullifor MC, Dregan A, Moore MV, Ashworth M, Staa TV, McCann G et al. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open*. 2014;4(10):e006245. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006245>.
 26. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;29(11):CD009345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009345.pub2>.
 27. Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD007909. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007909.pub4>.
 28. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009612.pub2>.
 29. Шилenkova ВВ, Шилenkov KA. EPOS-2020. Что нового? *Российская ринология*. 2020;28(2):94–100. <https://doi.org/10.17116/rosrino20202802194>.
Shilenkova VV, Shilenkov KA. EPOS-2020. What's new? *Russian Rhinology*. 2020;28(2):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20202802194>.
 30. Hofmann T, Wolf G, Koidl B. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. *Laryngorhinotologie*. 1995;74(9):564–567. <https://doi.org/10.1055/s-2007-997803>.
 31. Поляков ДП. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):94–98. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94479/ru_RU.
Polyakov DP. Harms and benefits of nasal decongestants: ways to decrease the risks. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):94–98. (In Russ.) Available at: https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94479/ru_RU.

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:

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный оториноларинголог, Международный медицинский центр «Он Клиник»; 121069, Россия, Москва ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1; loririna@yandex.ru

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, декан факультета непрерывного медицинского образования, заведующий кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; lorval04@mail.ru

Козлова Наталья Сергеевна, ассистент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-оториноларинголог, Международный медицинский центр «Он Клиник»; 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 имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; chernolev-ai@rudn.ru

Information about the authors:

Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology, International Medical Center "On Clinic"; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia; loririna@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor Dean of the Faculty of Continuing Medical Education, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lorval04@mail.ru

Natalia S. Kozlova, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Otorhinolaryngologist, International Medical Center "On Clinic"; 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 named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; chernolev-ai@rudn.ru

Возможности лекарственной терапии различных форм хронического ринита, сопровождающихся синдромом сухого носа

С.В. Рязанцев, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Г.П. Захарова , <https://orcid.org/0000-0003-4779-4058>, GalinaZaharovaLOR@yandex.ru

Н.И. Иванов, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5370>, n.ivanov@niilor.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. Синдром сухого носа представляет собой полиэтиологическое состояние, часто встречающееся среди пациентов всех возрастных групп – с самого раннего детского до глубокого старческого возраста. Низкая эффективность лечения связана с прогрессированием атрофической дегенерации слизистой оболочки, захватывающей также хрящевые и костные отделы полости носа. Значительное нарушение защитной, дыхательной и обонятельной функции приводит к снижению качества жизни пациентов, задержке адаптации, психосоматического и физического развития детей. К средствам, обладающим минимальной токсичностью и количеством побочных эффектов, эффективно воздействующим на восстановление функциональной состоятельности слизистой оболочки, относят растительные препараты.

Цель. Обсудить результаты исследований эффективности лекарственных средств природного происхождения в лечении пациентов с синдромом сухого носа.

Материалы и методы. Проведен поиск и изучение в российский и иностранных базах данных публикаций (статьи и соответствующие рефераты), содержащих информацию о различных заболеваниях, которые сопровождаются синдромом сухого носа, о возможностях коррекции данного синдрома. Выбор материала осуществлялся по следующим ключевым словам: синдром сухого носа, атрофический ринит, эфирное масло мяты, эфирное масло сосны, эфирное масло эвкалипта. Исследование проводилось в поисковых системах Scopus, PubMed, CyberLeninka, Elibrary.ru, Google Scholar.

Результаты и обсуждение. Результаты исследований свидетельствуют о перспективности и преимуществах местного применения комбинированного препарата, содержащего эфирные масла эвкалипта, мяты, сосны, в качестве лечебного и профилактического средства у пациентов с синдромом сухого носа.

Заключение. Препарат на основе растительных компонентов Дышесол, являющийся масляным раствором, соответствует требованиям, предъявляемым к комплексной патогенетической терапии пациентов с синдромом сухого носа различной этиологии, и может быть рекомендован в качестве профилактического и лечебного средства во всех возрастных группах, у детей – с двухлетнего возраста.

Ключевые слова: атрофический ринит, слизистая оболочка, эфирное масло мяты, эфирное масло сосны, эфирное масло эвкалипта

Для цитирования: Рязанцев СВ, Захарова ГП, Иванов НИ. Возможности лекарственной терапии различных форм хронического ринита, сопровождающихся синдромом сухого носа. *Медицинский совет.* 2024;18(1):123–132. <https://doi.org/10.21518/ms2024-008>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug therapy possibilities for various forms of chronic rhinitis accompanied by dry nose syndrome

Sergey V. Ryazantsev, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Galina P. Zakharova , <https://orcid.org/0000-0003-4779-4058>, GalinaZaharovaLOR@yandex.ru

Nikita I. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5370>, n.ivanov@niilor.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. Dry nose syndrome is a polyetiological condition that is common among patients of all age groups from infancy to profoundly old age. The low effectiveness of treatment is associated with the progression of atrophic mucous membrane degeneration, which also affects the cartilaginous and bony parts of the nasal cavity. Significant impairment of the protective, respiratory and olfactory function leads to decreased quality of life of patients, delayed adaptation, and arrested psychosomatic and physical development of children. Herbal medications refer to the agents that have minimal toxicity and side effects and effectively facilitate the restoration of functional integrity of the mucous membrane.

Aim. To discuss the results of studies on the effectiveness of natural medicines in the treatment of patients with dry nose syndrome. **Materials and methods.** We conducted a literature search and studied publications (articles and relevant abstracts) containing information on various diseases that are accompanied by dry nose syndrome, as well as therapeutic options for this syndrome in Russian and foreign databases. The material was selected according to the following keywords: dry nose syndrome, atrophic rhinitis, mint essential oil, pine essential oil, eucalyptus essential oil. The study was conducted using the search engines Scopus, PubMed, CyberLeninka, Elibrary.ru, Google Scholar.

Results and discussion. The study results suggested the potential and benefits of the topical use of a combination medicine containing essential oils of eucalyptus, mint, and pine as a treatment and prophylactic medication in patients with dry nose syndrome.

Conclusion. Dyshesol, a herbal medicine that is an oil solution, meets the requirements for complex pathogenetic therapy in patients with dry nose syndrome of various etiologies, and can be recommended as a preventive and therapeutic medication for all age groups, and children from the age of two.

Keywords: atrophic rhinitis, mucous membrane, mint essential oil, pine essential oil, eucalyptus essential oil

For citation: Ryazantsev SV, Zakharova GP, Ivanov NI. Drug therapy possibilities for various forms of chronic rhinitis accompanied by dry nose syndrome. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(1):123–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-008>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Новые научные данные, расширившие представления о протекающих в полости носа физиологических и патофизиологических процессах, легли в основу современной концепции функционального подхода к выбору методов лечения в ринологии. Основной принцип данного подхода заключается в том, что слизистая оболочка полости носа рассматривается как главный функциональный орган и защитный барьер верхних дыхательных путей (ВДП), который осуществляет калориферную функцию (увлажнение и согревание вдыхаемого воздуха), задерживает и обезвреживает частицы, поступающие в организм с воздухом [1; 2, с. 175, 390]. Поэтому лечение заболеваний носа и околоносовых пазух (ОНП) должно быть нацелено на сохранение и восстановление структурно-функциональной состоятельности слизистой оболочки полости носа.

В процессе эволюции для защиты от неблагоприятных факторов внешней среды, продуктов метаболизма и сохранения гомеостаза в дыхательных путях человека выработался комплекс защитных механизмов, объединенный понятием мукоцилиарной системы, основные компоненты которой включают псевдомногослойный (многорядный реснитчатый) эпителий, состоящий из реснитчатых, бокаловидных клеток, коротких и длинных вставочных эпителиоцитов, а также секрет слизистой оболочки ВДП, покрывающий его на всем протяжении [3, с. 87]. Реснитчатая клетка на своем свободном конце имеет многочисленные реснички, количество которых варьирует от 50 до 250 и более. Движение ресничек строго направлено от преддверия полости носа в сторону носоглотки и может осуществляться только в условиях погружения их в секрет соответствующего количества и качества [4, с. 5–18]. Мукоцилиарный клиренс (очищение) представляет основную функцию защиты слизистой оболочки от внешних и внутренних патогенных воздействий. Он осуществляется с помощью комплексного действия физических и химических

механизмов защиты. К ним относится работа факторов местного иммунитета и удаление частиц, оседающих на эпителии, наружу из дыхательных путей посредством перемещения секрета слизистой оболочки под воздействием двигательной активности ресничек. Источниками секрета, покрывающего эпителий полости носа, служат слизистые железы, бокаловидные клетки, транссудация из субэпителиальных капилляров, слезных желез, секрет специализированных обонятельных желез из ольфакторной зоны носа [4, с. 51].

Одним из этиологических факторов развития патологического процесса в полости носа служит повреждение слизистой оболочки содержащимися в воздухе микрочастицами органического и неорганического происхождения. Это могут быть бактерии, вирусы, грибы, пыльца растений, аэрозоли, агрессивные газы, свободные кислородные радикалы, а также пыль, табачный дым. Их вдыхание становится причиной развития инфекционных, аллергических, острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей [3, с. 87].

Известно, что основные звенья этиопатогенеза воспалительной патологии носа и ОНП включают вирусную или бактериальную инфекцию. Сдвиг окислительно-восстановительного потенциала и возникновение оксидативного стресса при воспалении приводят к нарушению структурно-функционального состояния слизистой оболочки и в первую очередь ее эпителиального слоя, что в конечном счете вызывает развитие хронического ринита, морфологическими проявлениями которого могут быть субатрофия и атрофия слизистой оболочки полости носа [5]. Морфологическая перестройка эпителия в виде его метаплазии в кубический, многослойный плоский и, соответственно, хроническое воспаление, субатрофия и возможная атрофия сопровождаются выраженной дисфункцией слизистой оболочки полости носа в виде нарушения специфических и неспецифических факторов местного иммунитета. Длительный воспалительный процесс в полости носа приводит к размножению бактерий, что в дальнейшем способствует переходу

острого вирусного ринита в бактериальный. При этом возбудителем, как правило, является условно-патогенная микрофлора, реже *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* [6].

Применение назальных деконгестантов при остром рините, сопровождающемся выраженным затруднением носового дыхания, направлено на купирование отека слизистой оболочки полости носа, восстановление дыхания, вентиляцию, дренирование ОНП и профилактику осложнений [7]. В то же время длительное нерациональное применение деконгестантов может сопровождаться побочными эффектами в виде угнетения секреторной функции, микроциркуляции и мукоцилиарного транспорта, развития субатрофии слизистой оболочки, ощущения жжения, сухости в полости носа и носоглотки, синдрома рикошета (rebound effect), нарушения вегетативной регуляции сосудов с развитием медикаментозного ринита [8, 9]. Кроме того, консервативное лечение острого ринита нередко включает местное использование антибактериальных препаратов, топических кортикостероидов, которые обладают рядом побочных эффектов, способствующих развитию сухости слизистой оболочки полости носа.

Синдром сухого носа (сухой нос или сухой ринит) включает широкий спектр клинических проявлений: ощущение сухости в носу, зуд, жжение, заложенность и затруднение носового дыхания, образование корок, струпьев, возможный неприятный запах, кровоточивость и носовые кровотечения, ухудшение обоняния вплоть до полной аносмии.

Этиологические факторы возникновения синдрома сухого носа многочисленны и разнообразны. К ним относятся:

- побочные эффекты лекарств (применение топических кортикостероидов, деконгестантов, антибактериальных препаратов);
- местное механическое раздражение (вредные привычки в виде ковыряния в носу);
- климатические факторы (сухость, повышенная или пониженная температура воздуха);
- факторы окружающей среды: запыленность (например, шлифовка/полировка штукатурки, гранита, мела, цемента, древесины, никеля и др.), задымленность (табачный дым);
- поддерживающее введение кислорода через нос;
- системное или иное заболевание (гранулематоз Вегенера, саркоидоз, туберкулез, сифилис, инфекционные, ревматические и иммунологические нарушения).

Предрасполагающими факторами возникновения сухого ринита являются [10]:

- нарушение анатомии внутриносовых структур с изменением нормального пути прохождения воздушного потока (искривление перегородки носа);
- послеоперационный период заживления ран после эндоназальных операций;
- аллергический ринит, в частности от клещей домашней пыли и плесени;
- отдаленные последствия хирургических вмешательств на носу;

- последствия лучевой терапии головы и шеи;
- пожилой возраст.

Клинические проявления синдрома сухого носа наблюдаются при различных нозологических формах хронического неаллергического ринита: катарального, субатрофического, атрофического (первичного и вторичного), в том числе вазомоторного. Нередко синдром сухого носа обозначается термином «сухой передний ринит», который представляет собой хроническое воспаление в области передней части носа, обычно поражающее передние отделы перегородки и латеральную стенку преддверия носа. Заболевание возникает вследствие механического сковывания пальцами корочек, выделений, вследствие чего возникает поверхностная эрозия и высыхание слизистой оболочки, что может привести к порочному кругу увеличения образования корок, вторичной бактериальной колонизации и появлению неприятного запаха из носа. Прогрессирование процесса может привести к перфорации перегородки носа.

Актуальность проблемы лечения синдрома сухого носа заключается в частой встречаемости данной патологии среди пациентов практически всех возрастных групп, в том числе детского возраста, а также в распространенности проблемы, связанной с полиэтиологическим характером и сложностью патогенеза различных форм заболевания.

Участие в патогенезе хронического воспалительного процесса вирусных и бактериальных агентов, морфологической перестройки и дисфункции слизистых оболочек обосновывает необходимость применения патогенетически направленного комплексного лечения, обладающего эффективным воздействием на восстановление функционального состояния слизистой оболочки. При этом важную роль также играет симптоматическое действие, снимающее явления дискомфорта от затрудненного носового дыхания, жжения, зуда, наличия корок в носу, вызывающих у пациентов раздражительность, нервозность, снижение настроения, работоспособности и качества жизни. К средствам, обладающим минимальной токсичностью и количеством побочных эффектов, относятся препараты с растительными компонентами, набирающие все большую популярность в мировой практике лечения заболеваний ВДП.

Цель исследования – обсудить результаты исследований эффективности лекарственных средств природного происхождения в лечении пациентов с синдромом сухого носа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск и изучение в отечественных и иностранных базах данных публикаций (статьи и соответствующие рефераты), содержащих информацию о различных заболеваниях, которые сопровождаются синдромом сухого носа, возможностях коррекции данного синдрома при помощи препаратов с маслами эвкалипта, мяты, сосны. Выбор материала осуществлялся по следующим ключевым словам: синдром сухого

носа, атрофический ринит, эфирное масло мяты, эфирное масло сосны, эфирное масло эвкалипта. Исследование проводилось в поисковых системах Scopus, PubMed, CyberLeninka, Elibrary.ru, Google Scholar.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы исследований и накопленный клинический опыт мировой медицины позволяют выявить и обобщить не только заболевания, приводящие к синдрому сухого носа, но и морфофункциональные изменения, наблюдаемые при данном состоянии. В настоящий момент можно говорить о следующих заболеваниях ВДП, приводящих к развитию данного синдрома.

Хронический ринит – заболевание, широко распространенное во всем мире, оно встречается у 20% населения земного шара [11]. Несмотря на распространенность проблемы, до сих пор остается открытым вопрос об однозначном определении данного заболевания [12]. Дело в том, что хронический ринит встречается в клинической оториноларингологической практике в различных формах, отличающихся по этиологии, патогенезу, морфологическим изменениям слизистой оболочки и клиническим проявлениям. В структуре хронических ринитов ведущую позицию занимает вазомоторный ринит (77,5%) [13]. Симптомы синдрома сухого носа при хроническом рините могут присутствовать комплексно или частично, однако доминирующим проявлением служит ощущение сухости внутри носа. Пациенты, страдающие этой патологией независимо от возраста, отмечают выраженное снижение качества жизни в виде повышенной утомляемости, раздражительности, снижения работоспособности, усидчивости во время учебы и работы. Присутствие данного синдрома при вазомоторном рините обусловлено травмированием слизистой оболочки турбулентной струей воздуха, отличной от физиологического направления течения, что приводит к субатрофии и последующей атрофии слизистой оболочки полости носа [14].

Хронический субатрофический ринит, как правило, представляет стадию, предшествующую образованию хронического атрофического ринита. Клиническим проявлением заболевания служит сухой насморк без ярко выраженной симптоматики. Сухой насморк у детей встречается достаточно часто и служит причиной неоднократного обращения к оториноларингологу в детском возрасте. В его основе лежит недостаточное увлажнение слизистой оболочки полости носа. В то же время степень вовлеченности в патологический процесс слизистой оболочки может варьировать от практически не измененной до присутствия выраженных признаков субатрофии. В первом случае заболевание проявляется только субъективной симптоматикой, во втором наблюдается субатрофический процесс слизистых полости носа, который проявляется в сухости, истончении слизистой оболочки, повышенной ломкости сосудов, переходе эпителия из многослойного цилиндрического в однослойный

кубический, уменьшении количества выделяемого эпителиального секрета.

Основные причины возникновения сухого насморка у детей:

- частые и затяжные острые респираторные вирусные заболевания или хронические воспалительные заболевания носа (аденоиды и аденоидиты), имеющие инфекционную либо аллергическую природу;
- нерациональное лечение сосудосуживающими препаратами (превышение возрастной дозировки, длительное и частое необоснованное и самовольное применение этих средств);
- врожденные или приобретенные искривления анатомических структур внутри носа, что нарушает вентиляцию носовой полости и, как следствие, меняет состояние слизистой оболочки, приводя к нарушению ее функций;
- неблагоприятный микроклимат в жилом помещении с недостаточно влажным воздухом приводит к сухости слизистой оболочки носа с ее постепенной субатрофией;
- длительное нахождение в запыленных помещениях (слизистая поглощает частички пыли, загустевает).

У детей симптомы сухого насморка заключаются в заложенности носа, сухости и образовании сухих корочек в носу, периодическом появлении кровянистых выделений, обусловленных легкой травматизацией поверхностных сосудов истонченной слизистой оболочки. Длительное течение процесса приводит к снижению местного иммунитета слизистой оболочки и возникновению хронических воспалительных заболеваний носа, глотки, ОНП и нижних дыхательных путей. При этом переход субатрофического процесса в атрофию слизистой оболочки у детей встречается достаточно редко и, как правило, обусловлен наличием общей патологии в виде наследственных, аутоиммунных и инфекционных процессов. В то же время при отсутствии проведения необходимых профилактических мер по гигиене жилища, полости носа, местного использования ирригационной, увлажняющей, противовоспалительной, питающей слизистую оболочку лекарственной терапии не может быть полностью исключена вероятность прогрессирования дегенеративных процессов и возникновения необратимых изменений в эпителии слизистой оболочки носа [13].

Атрофический ринит – полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежат прогрессирующие дегенеративные изменения слизистой оболочки и рецепторного аппарата. Заболевание может носить первичный (наследственность, эндокринный дисбаланс, авитаминоз и алиментарная дистрофия, инфекция *Klebsiella ozaenae*, дифтерии, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, аутоиммунные заболевания) и вторичный характер (излишне радикальные хирургические вмешательства, травма, лучевое лечение, воздействие экологически неблагоприятных факторов окружающей среды, сухого или влажного воздуха, вредоносных химических соединений, древесной, угольной, цементной пыли) [15, 16]. Кроме того, атрофия слизистой оболочки может развиться в процессе прогрессирующего течения других

форм хронического ринита. Так, хроническое катаральное воспаление слизистой оболочки полости носа при неблагоприятных условиях может постепенно переходить в атрофический процесс, сопровождающийся уменьшением количества всех клеток, подслизистых желез, объема секрета и, как следствие, выраженной дисфункции эпителия.

Первичный атрофический ринит – хроническое дегенеративное заболевание слизистой оболочки носа неизвестной этиологии. Прогрессирующая атрофия всех составляющих слизистой оболочки (эпителия, желез и сосудов) поражает главным образом носовые раковины. Морфологически проявляется метаплазией эпителия от однорядного кубического до многослойного плоского с полным отсутствием ресничек и бокаловидных клеток, атрофией серозных и слизистых желез, хронической инфильтрацией собственной пластинки грануляциями и образованием рубцов. Эти деструктивные изменения приводят к истончению слизистой оболочки с резким снижением ее регенераторных способностей. В некоторых публикациях также сообщается о снижении плотности и редукции сосудов, увеличении толщины эластических волокон с разрастанием соединительной ткани и числа мышечных волокон кровеносных сосудов, характерных для облитерирующего эндартериита [17, 18]. Вязкий секрет, выделяемый сохранившимися железами, застаивается в полости носа, впоследствии высыхая и образуя корки. Расширение поперечного сечения полости носа и воздействие увеличенного объема воздушной струи способствуют прогрессу дегенеративных процессов слизистой оболочки [19]. Морфологические изменения объясняют полную дисфункцию слизистой оболочки, присоединение вторичной бактериальной инфекции и ее рецидивирование. Клиническая картина представлена выраженным синдромом сухого носа с гипо- или аносмией вследствие дегенерации периферического отдела обонятельного анализатора. Вариант течения первичного атрофического ринита представляет озена. При микробиологическом исследовании выявляется характерный возбудитель *K. ozaenae* с возможным содружеством с золотистым стафилококком, *Proteus mirabilis*, кишечной палочкой и другими бактериями (*Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella multocida*). Характерным симптомом синдрома сухого носа при этой патологии служит неприятный запах из носа.

Синдром сухого носа при **вторичном атрофическом рините** включает ряд состояний с различной этиологией. К ним относятся: предшествующее эндоназальное хирургическое вмешательство, хронический риносинусит, лучевая терапия головы и шеи, синдром Шегрена, травма, инфекционные и неинфекционные заболевания (саркоидоз, болезнь Вегенера и др.) [20]. Характерным примером служит так называемый синдром пустого носа, который представляет ятрогенное состояние, обусловленное излишне радикальным хирургическим вмешательством. Главный симптом данного синдрома представляет парадоксальная обструкция

в виде постоянного ощущения нехватки воздуха. Причиной служит повреждение функциональной поверхности слизистой оболочки с дегенерацией периферического нервно-рецепторного аппарата и нарушения аэродинамики полости носа из-за отсутствия необходимого сопротивления воздушному потоку [21, 22]. Сухость слизистой оболочки глотки обусловлена нарушением потока воздуха и его увлажнения в полости носа, что приводит к повышенной скорости его движения и травмированию носоглотки [23].

В последние несколько лет одной из причин развития синдрома сухого носа является **перенесенная ковидная инфекция** [24]. По данным ряда авторов, наблюдаемый в постковидный период хронический ринит сопровождается гипо- и аносмией, которые обусловлены прямым вирусным повреждением хемосенсорных систем и механизмов вплоть до нейропатии черепно-мозговых нервов [25]. Стойкое нарушение обоняния наблюдается у 7% переболевших ковидом пациентов [26]. Некоторые авторы в качестве основной причины развития хронического субатрофического ринита и нарушения обоняния после ковида указывают на дисфункцию сосудов и гипоксию слизистой оболочки полости носа [27]. Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует об участии в формировании постковидного хронического ринита сосудистых и нейрогенных механизмов при содействии вторичной бактериальной инфекции [28].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

В мировой литературе уделяется большое внимание лечению различных форм хронического ринита, сопровождающихся синдромом сухого носа и атрофией слизистой оболочки. Однако значительным количеством авторов перспективность лечения заболевания признается весьма сомнительной. Это относится главным образом к пациентам старших возрастных групп, что обусловлено возрастной инволюцией слизистой оболочки полости носа, а также возникновением хронического ринита в качестве последствия гранулематозных заболеваний, радиотерапии, инфекционных, аутоиммунных и некоторых форм генетических заболеваний [19], хирургических вмешательств в полости носа, травм [29]. В то же время в детском возрасте перспектива предотвращения и лечения заболевания значительно выше. Своевременно организованные профилактические мероприятия позволяют снизить риск возникновения и развития хронического ринита, сопровождающегося синдромом сухого носа.

Лечение может включать [30]:

- промывание носа солевыми растворами;
- использование спреев с глюкозой или глицерином, которые могут способствовать росту назальной флоры и улучшать васкуляризацию носа;
- парафиновые мази наносятся на слизистую оболочку носа и удаляют корки;
- другие варианты медицинского лечения включают капли хлорамфеникола, стрептомицина и антибиотики после оценки инфекционной этиологии.

Особенно перспективной является разработка препаратов консервативного лечения хронических ринитов, сопровождающихся синдромом сухого носа, с помощью многокомпонентных масляных растворов комбинированного действия. Учитывая необходимость длительной терапии, в первую очередь рассматривается применение растительных препаратов, оказывающих противовирусное, противобактериальное, антиоксидантное, противовоспалительное, увлажняющее, регенерирующее и эпителизирующее действие. За последние 10 лет появились данные о лекарственных, в том числе заживляющих свойствах ряда растительных препаратов и их успешном применении в виде масляных растворов, мазей, гелей в народной и официальной медицине [31].

Группой авторов было проведено исследование по нейтрализации воспалительной реакции и оксидативного стресса, вызванного действием озона на слизистую оболочку ВДП, смесью пяти природных антиоксидантных масел: алое, кокоса, апельсина, мяты перечной и витамина Е. Авторами было показано, что антиоксидантные компоненты природных масел проявляют выраженную противовоспалительную активность в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. Полученный положительный эффект обусловлен свойствами входящих в смесь масел компонентов. Фенольные компоненты (включая жирные кислоты и флавоноиды) масла из листьев мяты перечной являются эффективными поглотителями окисляющих радикалов, особенно гидроксильных [32].

Витамин Е действует как кофактор связывания различных ферментов окислительной каскадной реакции: предотвращает окисление и разрушение мембранных липидов, взаимодействует с различными клеточными белками, которые регулируют транскрипцию и экспрессию генов, кодирующих цитокины и хемокины [33]. В исследовании роли α -токоферола ацетата в функциях носового дыхания установили эффекты местного применения витамина Е у пациентов с первичным атрофическим ринитом после 6 мес. лечения. У всех пациентов наблюдалось улучшение ощущения сухости в носу и нарушения восприятия носового потока воздуха. Риноманометрическое исследование показало увеличение носового потока воздуха при последующем наблюдении ($P < 0,05$), мукоцилиарный клиренс носа – сокращение среднего времени транзита ($P < 0,05$), эндоскопическая оценка – значительное улучшение гидратации слизистой оболочки носа и значительное уменьшение корок в носу и скопления слизи ($P < 0,05$) [34]. В исследовании среди пожилых пациентов с хроническим риносинуситом в послеоперационном периоде после эндоскопической хирургии придаточных пазух носа наблюдали более быстрое заживление и меньшее количество рецидивов осложнений у пациентов, проходивших местное лечение ацетатом α -токоферола (оценивали восстановление слизистой оболочки, используя суммарный балл риноскопии, и качество жизни, используя анкету для шести назальных симптомов) [35].

Анализ результатов применения лекарственного препарата Дышесол (АО «Аквион»), состоящего из комбинации эфирных масел листьев эвкалипта, сосны обыкновенной, мяты перечной, тимоло, токоферола ацетата, гвайазулена при остром инфекционном рините [36], свидетельствует о выраженном противовоспалительном и регенерирующем эффекте компонентов. Комбинированный состав и указанные свойства обосновывают важность применения Дышесола в лечении синдрома сухого носа.

В ряде работ показано, что препарат с аналогичным составом с успехом применяют в лечении острых ринитов, острых респираторных заболеваний, острых аденоидитов, при послеоперационном ведении пациентов после эндоназальных хирургических операций и, самое главное, в терапии субатрофических и атрофических ринитов [37–39]. Широкий спектр фармакологических эффектов, выявленных у композиции эфирных масел листьев эвкалипта, сосны обыкновенной, мяты перечной, тимоло, токоферола ацетата, гвайазулена, обусловлен его комплексным химическим составом¹ [40].

Эфирное масло эвкалипта обладает выраженной биологической активностью – противомикробной, антисептической, антиоксидантной, противовоспалительной и эпителизирующей, что обуславливает его широкое применение для лечения респираторных заболеваний [41]. В исследовании *in vivo* эфирное масло эвкалипта демонстрировало увеличение частоты сокращений ресничек слизистой оболочки носа, сопоставимой по силе эффекта с эфирными маслами ментола и лаванды [42].

Листья мяты перечной содержат большое количество эфирных масел, таких как ментол, лимонен, депентен, ментон, а также тритерпеновые соединения, дубильные вещества, ферменты. Следует отметить, что кроме противомикробного и противовоспалительного действия ментол обладает рядом фармакологических эффектов: раздражающим (вызывает ощущение холода), слабым местноанестезирующим и антисептическим. В связи с этим мята издавна применяется в народной медицине в качестве мощного антисептика и болеутоляющего средства. Кроме того, важное значение имеет оказываемый ментолом субъективный эффект сосудосуживающего действия, что позволяет устранить симптом заложенности носа [43], а также оказывает эпителизирующее и усиливающее грануляцию действие при поверхностных повреждениях слизистой оболочки носа. По мнению С.В. Рязанцева, положительные ощущения, вызываемые ментолом, связаны с его непосредственным воздействием на гипоталамические центры [37]. Именно поэтому на протяжении многих десятилетий ментол в комбинации с топическими вазоконстрикторами является идеальным в лечении насморка.

Масло сосны также обладает выраженным противомикробным, противовоспалительным и стимулирующим эпителизацию действием. Широко представлены положительные качества фитопрепаратов,

¹ Seznam československých farmaceutických přípravků 1986–1990. Bratislava: Obzor; 1987. 654 s.

приготовленных из разных частей сосны обыкновенной (хвои, почек, смолы) [44]. Исследование *in vivo* на животных продемонстрировало доказательства того, что ингаляции эфирным маслом сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) снижают воспалительную гиперреактивность дыхательных путей и не вызывают гистопатологических изменений [45].

Гвайазулен представляет собой основное действующее вещество ромашки аптечной. Плейотропные свойства гвайазулена, в частности выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие, привлекли множество исследований, подтвердивших потенцирование лекарственных эффектов в терапии различных заболеваний, включая бактериальные инфекции, дерматиты, с выраженным иммуномодулирующим и отхаркивающим свойством. Все эти состояния включают перекисное окисление липидов и воспалительную реакцию [46].

Тимол (2-изопропил-5-метилфенол) относится к фенольным монотерпенам и в основном содержится в разных видах тимьяна. Тимьяны богаты эфирными маслами, а их основными компонентами являются тимол и карвакрол. В исследовании F. Demirci et al. [47] подтвердилась противовоспалительная и бактерицидная активность масла против возбудителей риносинусита *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes* и *Moraxella catarrhalis*. В исследовании о применении монотерпенов [48] утверждается, что тимол, цинеол или ментол можно безопасно наносить на слизистую носа в соответствующих концентрациях. Данные эфирные масла проявляют потенцирующую активность по устранению или ингибированию биопленок. Принимая во внимание противовоспалительные свойства монотерпенов, лечение их комбинациями может иметь двойную пользу, уменьшая рост биопленок и воспаление.

РОЛЬ ПРОФИЛАКТИКИ

Своевременно начатая профилактика позволяет избежать как возникновения и развития синдрома сухого носа, так и его прогрессирования, перехода в более тяжелую и практически труднообратимую форму атрофии слизистой оболочки полости носа [49].

Большое внимание следует уделять организации профилактических мероприятий в детском возрасте, поскольку хронический ринит и синдром сухого носа оказывают влияние на качество жизни, развитие ребенка и формирование у него адаптационных механизмов. Рациональная профилактика заболевания у детей предполагает мероприятия двух уровней: первый – на стадии отсутствия симптомов заболевания; второй – на стадии субъективных ощущений, когда признаки субатрофии слизистой оболочки отсутствуют.

Профилактические мероприятия первого уровня у ребенка должны основываться на организации здорового образа жизни, предотвращающего возможность возникновения заболевания. Он включает соблюдение гигиены жилища, режима дня и полости носа, закаливание,

сбалансированное питание с достаточным количеством белка, отказ от вредных привычек [50].

Гигиена жилого помещения заключается в регулярных проветриваниях и уборке помещений, поддержании оптимальной температуры и влажности (особенно детской комнаты), поддержание оптимальной температуры не выше +22 °C и влажности воздуха на уровне 30–45% зимой и 30–60% летом². Как известно, в отопительный сезон влажность воздуха в помещении падает до критических отметок, вследствие чего пересыхают слизистые оболочки носа, горла и глаз. Для поддержания оптимального уровня влажности в помещении рекомендуется использовать увлажнители. Проветривание должно проводиться не менее 5–10 мин 3–4 раза в день в отсутствие детей и заканчиваться за 30 мин до их прихода с прогулки. Рекомендуется проветривать комнату перед сном, избегать сквозняков. В спальнях сквозное проветривание проводится до укладывания детей. При проветривании допускается кратковременное снижение температуры воздуха в помещении, но не более чем на 2 °C. Регулярная влажная уборка помещений в детской комнате проводится после ночного и дневного сна.

Закаливание организма – наилучшая профилактика насморка и простудных заболеваний. Рекомендуется ежедневно обливать подошвы ног холодной водой, температура которой не ниже 26 °C. Постепенно температуру воды можно снижать с шагом в 1–2 °C [51]. Известно, что на ступнях есть рефлексогенные области, которые связаны с органами дыхания, в частности носоглоткой. Закаливание можно проводить только в случае отсутствия малейших проявлений простудного заболевания.

Необходимо отучение от ковыряния корок в носу. Вредную привычку нужно убирать планомерно: просто сказав ребенку, что так делать нельзя, результата не достигнуть. Обычно для достижения положительного эффекта требуется не меньше времени, чем закреплялась привычка. Хороших результатов позволяет достичь накопленный опыт социальных и специальных педагогов, психологов, активно применяющих различные методики игровой терапии [52]. Также необходим уход за полостью носа, его очищение и увлажнение. Соблюдение гигиены полости носа включает назальную ирригационную терапию. При отсутствии воспаления в органах дыхания в качестве препаратов можно использовать обычные изотонические солевые растворы (орошение слизистой оболочки носа физиологическим раствором NaCl). Солевые растворы очищают полость носа от слизи, пыли и инфекционных агентов. Санирующие процедуры рекомендуется проводить 1 раз в день [53].

Профилактические мероприятия второго уровня, кроме гигиены помещения и ирригационной терапии изотоническими растворами, должны включать применение препаратов со следующими эффектами [50]:

■ **увлажнение** для защиты от развития сухости слизистой оболочки обеспечивает функцию мукоцилиарного клиренса;

² ГОСТ 30494-2011. Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях.

- **противомикробное действие** для устранения этиологической причины первичного и вторичного воспалительного процесса;
- **антиоксидантное действие** необходимо, чтобы купировать оксидативный стресс и прогрессирование воспалительного процесса;
- **противовоспалительный эффект** уменьшает отек и пролиферацию слизистой оболочки;
- **гранулирующие и гиперемизирующие свойства** способствуют быстрому заживлению;
- **эпителизирующее и регенерирующее действие** необходимо для восстановления функциональной активности эпителия.

Опираясь на изученные работы, можно утверждать, что препарат Дышесол практически полностью отвечает перечисленным требованиям и может быть использован для профилактики и лечения хронических ринитов. Описанные свойства данного препарата, а именно противомикробные, антиоксидантные, противовоспалительные, эпителизирующие и регенерирующие, не только направлены на питание и увлажнение слизистой оболочки полости носа, но и способствуют восстановлению ее эпителиального покрова, а также устранению причин, которые приводят к субатрофии и атрофии. При этом важную роль играет комфортность применения препарата и его симптоматическое действие в виде легкого обезболивающего и сосудосуживающего эффекта, купирующего негативные симптомы затрудненного носового дыхания, жжения и зуда в носу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром сухого носа наблюдается при различных формах хронического неаллергического ринита и включает широкий спектр клинических проявлений: ощущение сухости в носу, зуд, жжение, затруднение носового дыхания, образование корок, неприятный запах, кровоточивость, ухудшение обоняния. Участие в патогенезе хронического воспалительного процесса, вирусных и бактериальных агентов, морфологической перестройки и дисфункции слизистых оболочек обосновывает необходимость применения патогенетически направленного комплексного лечения, обладающего эффективным воздействием на восстановление функционального состояния слизистой оболочки. Важную роль играют профилактические мероприятия, направленные на соблюдение гигиены образа жизни. К средствам, обладающим минимальной токсичностью и количеством побочных эффектов, относятся препараты с растительными компонентами. Комбинированный препарат Дышесол может быть рекомендован для профилактики и лечения синдрома сухого носа различной этиологии. Комплексный состав препарата обуславливает эффективное воздействие на основные звенья патогенеза синдрома сухого носа. При условии соблюдения комплекса гигиенических мероприятий Дышесол может быть рекомендован в качестве монотерапии синдрома сухого носа.



Поступила / Received 28.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.01.2024
Принята в печать / Accepted 25.01.2024

Список литературы / References

- Бойкова НЭ. Нормализация слизистой оболочки полости носа как медико-социальная проблема. *ПМЖ*. 2010;18(24):1457–1461. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Normalizaciya_slizistoy_obolochki_polosti_nosa_kak_medikosocialnaya_problema/.
- Пискунов ГЗ, Пискунов СЗ. *Клиническая ринология*. 3-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. 750 с.
- Захарова ГП, Янов ЮК, Шабалин ВВ. *Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей*. СПб.: Диалог; 2010. 360 с.
- Плужников МС, Шантуров АГ, Лавренова ГВ, Носуля ЕВ. *Слизистая оболочка носа. Механизмы гомеостаза и гомокинеза*. СПб.; 1995. 104 с.
- Tai J, Shin JM, Park J, Han M, Kim TH. Oxidative Stress and Antioxidants in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(1):195. <https://doi.org/10.3390/antiox12010195>.
- Лопатин АС, Иванченко ОА, Гаврилов ПП, Карпищенко СА, Козлов РС, Кречикова ОИ и др. Микробный пейзаж верхнечелюстных пазух и среднего носового хода при хроническом риносинусите. *Российская ринология*. 2013;21(4):4–8. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2013/4/030869-5474201342>.
- Lopatin AS, Ivanchenko OA, Gavrilov PP, Karpishchenko SA, Kozlov RS, Krechikova OI et al. Characteristics of microflora in maxillary sinuses and middle nasal meatuses during chronic rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2013;21(4):4–8. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2013/4/030869-5474201342>.
- Карнеева ОВ, Гуров АВ, Карпова ЕП, Тулюпов ДА, Рязанцев СВ, Гаращенко ТИ и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 51 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2.
- Лопатин АС, Овчинников АЮ, Свистушкин ВМ, Никифорова ГН. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита. *Consilium Medicum*. 2003;5(4):219–222. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91611>.
- Lopatin AS, Ovchinnikov AY, Svistushkin VM, Nikiforova GN. Topical drugs for the treatment of acute and chronic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2003;5(4):219–222. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91611>.
- Карпова ЕП, Вагина ЕЕ. Применение препарата Пиносол в комплексном лечении острых респираторных заболеваний у детей. *ПМЖ*. 2012;20(24):1203–1206. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Primenenie_preparata_Pinosol_v_kompleksnom_lechenii_ostryh_respiratornyh_zabolevaniy_u_detey/.
- Karpova EP, Vagina EE. Use of the drug Pinosol in the complex treatment of acute respiratory diseases in children. *RMJ*. 2012;(24):1203–1206. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Primenenie_preparata_Pinosol_v_kompleksnom_lechenii_ostryh_respiratornyh_zabolevaniy_u_detey/.
- Hildenbrand T, Weber RK, Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(1):17–26. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1391-z>.
- Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006;61(6):693–698. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01054.x>.
- Avdeeva KS, Fokkens WJ, Reitsma S. Towards a new epidemiological definition of chronic rhinitis: prevalence of nasal complaints in the general population. *Rhinology*. 2021;59(3):258–266. <https://doi.org/10.4193/Rhin.20.637>.
- Царев СВ. Хронический ринит у детей – не локальная проблема. *Медицинский совет*. 2021;(1):182–186. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-182-186>.
- Tsarev SV. Chronic rhinitis in children is not a local problem. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(1):182–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-182-186>.
- Рихельман Г, Лопатин АС. Мукоцилиарный транспорт: экспериментальная и клиническая оценка. *Российская ринология*. 1994;(4):33–47.
- Richelman H, Lopatin AS. Mucociliary transport: experimental and clinical evaluation. *Russian Rhinology*. 1994;(4):33–47. (In Russ.)
- Moore EJ, Kern EB. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol*. 2001;15(6):355–361. <https://doi.org/10.1177/194589240101500601>.

16. Bist SS, Bisht M, Purohit JP. Primary atrophic rhinitis: a clinical profile, microbiological and radiological study. *ISRN Otolaryngol*. 2012;404075. <https://doi.org/10.5402/2012/404075>.
17. Лопатин АС. Ринит. М.: Литтерра; 2010. 424 с.
18. Mishra A, Kawatra R, Gola M. Interventions for atrophic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD008280. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008280.pub2>.
19. Карпищенко СА, Лавренова ГВ., Куликова ОА. Современная терапия атрофического ринита. *Лечебное дело*. 2018;(1):36–40. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11981>.
Karpischenko SA, Lavrenova GV, Kulikova OA. Modern therapy of atrophic rhinitis. *Lechebnoe Delo*. 2018;(1):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11981>.
20. Chhabra N, Houser SM. The diagnosis and management of empty nose syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(2):311–330. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.02.001>.
21. Manji J, Patel VS, Nayak JV, Thamboo A. Environmental Triggers Associated With Empty Nose Syndrome Symptoms: A Cross-Sectional Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128(7):601–607. <https://doi.org/10.1177/0003489419833714>.
22. Houser SM. Surgical treatment for empty nose syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(9):858–863. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.9.858>.
23. Scheithauer MO. Nasenmuschelchirurgie und "Empty Nose" Syndrom. *Laryngorhinootologie*. 2010;89(Suppl. 1):S79–102. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1246126>.
24. Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Козлова НС. Синдром назальной обструкции после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной штаммом «омикрон» (клиническое наблюдение). *ПМЖ*. 2022;(2):46–49. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sindrom_nazalnoy_obstrukcii_posle_perenesennoy_novoy_koronavirusnoy_infekcii_vyzvannoy_shtammom_omikronklinicheskoe_nablyudenie/.
Kirichenko IM, Popadyuk VI, Kozlova NS. Nasal obstruction after coronavirus infection caused by the omicron strain (clinical case). *PMJ*. 2022;(2):46–49. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sindrom_nazalnoy_obstrukcii_posle_perenesennoy_novoy_koronavirusnoy_infekcii_vyzvannoy_shtammom_omikronklinicheskoe_nablyudenie/.
25. Kannan SR, Spratt AN, Sharma K, Chand HS, Byrareddy SN, Singh K. Omicron SARS-CoV-2 variant: Unique features and their impact on pre-existing antibodies. *J Autoimmun*. 2022;126:102779. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102779>.
26. Klimek L, Hagemann J, Döge J, Freudelsperger L, Cuevas M, Klimek F, Hummel T. Olfactory and gustatory disorders in COVID-19. *Allergo J Int*. 2022;31(7):243–250. <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00216-7>.
27. Лашманова КС, Починина НК. Субатрофический ринит как причина постковидной паросмии. *Chronos: мультидисциплинарные науки*. 2022;(3):15–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/subatroficheskiy-rinit-kak-prichina-postkovidnoy-parosmii>.
Lashmanova KS, Pochinina NK. subatrophic rhinitis as a cause of post-COVID parosmia. *Chronos: Multidisciplinary Sciences*. 2022;(3):15–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/subatroficheskiy-rinit-kak-prichina-postkovidnoy-parosmii>.
28. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):814–820. <https://doi.org/10.1002/alr.122578>.
29. Papadopoulos NG, Guibas GV. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):215–233. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.12.001>.
30. Dutt SN, Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol*. 2005;119(11):843–852. <https://doi.org/10.1258/002221505774783377>.
31. Griffin AS, Cabot P, Wallwork B, Panizza B. Alternative therapies for chronic rhinosinusitis: A review. *Ear Nose Throat J*. 2018;97(3):E25–E33. <https://doi.org/10.1177/0145561320939415>.
32. Gao M, Singh A, Macri K, Reynolds C, Singhal V, Biswal S, Spannake EW. Antioxidant components of naturally-occurring oils exhibit marked anti-inflammatory activity in epithelial cells of the human upper respiratory system. *Respir Res*. 2011;12(1):92. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-92>.
33. Azzi A. Molecular mechanism of alpha-tocopherol action. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(1):16–21. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.013>.
34. Testa D, Marcuccio G, Lombardo N, Cocuzza SG, Guerra G, Motta G. Role of α -Tocopherol Acetate on Nasal Respiratory Functions: Mucociliary Clearance and Rhinomanometric Evaluations in Primary Atrophic Rhinitis. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(6):NP290–NP295. <https://doi.org/10.1177/0145561319870483>.
35. Testa D, Marcuccio G, Panin G, Bianco A, Tafuri D, Thyron FZ et al. Nasal mucosa healing after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis of elderly patients: role of topic alpha-tocopherol acetate. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(Suppl. 1):191–195. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0647-x>.
36. Носуля ЕВ, Ким ИА, Лучшева БВ, Огородников ДС, Муратов ДЛ. Терапевтическая эффективность комплексного топического препарата растительного происхождения при остром инфекционном рините. *Российская ринология*. 2023;31(4):292–296. <https://doi.org/10.17116/rosrino202331041292>.
Nosulya EV, Kim IA, Luchsheva BV, Ogorodnikov DS, Muratov DL. Therapeutic effectiveness of complex topical drug of plant origin in acute infectious rhinitis. *Russian Rhinology*. 2023;31(4):292–296. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202331041292>.
37. Рязанцев СВ. Применение препарата Пиносол в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2008;4(35):178–180. Режим доступа: https://entru.org/files/preview/2008/04/j_rus_LOR_4_2008.pdf.
Ryzantsev SV. Use of the drug Pinosol in otorhinolaryngology. *Russian Otorhinolaryngology*. 2008;4(35):178–180. (In Russ.) Available at: https://entru.org/files/preview/2008/04/j_rus_LOR_4_2008.pdf.
38. Schilcher H. Ätherische Öle – Wirkungen und Nebenwirkungen. *Dtsch Apoth Ztg*. 1984;(124):1433–1442.
39. Садовский ВИ, Черныш АВ, Саливончик ЕИ, Калугин СА, Ярошевич АИ, Колесникова СН. Противовоспалительная терапия после эндоназальных операций. *Оториноларингология в Беларуси*. 2011;(1):39–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/neizdl>.
Sadowski VI, Chernish AV, Salivonchik EI, Kalugin SA, Yaroshevich AI, Kolesnikova SN. Anti-inflammatory therapy after fess-surgery. *Otorhinolaryngology in Belarus*. 2011;(1):39–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/neizdl>.
40. Eccles R, Jawad MS, Morris S. Olfactory and trigeminal thresholds and nasal resistance to airflow. *Acta Otolaryngol*. 1989;108(3-4):268–273. <https://doi.org/10.3109/00016488909125527>.
41. Dhakad AK, Pandey VV, Beg S, Rawat JM, Singh A. Biological, medicinal and toxicological significance of Eucalyptus leaf essential oil: a review. *J Sci Food Agric*. 2018;98(3):833–848. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8600>.
42. Neher A, Gstöttner M, Thaurer M, Augustijns P, Reinelt M, Schobersberger W. Influence of essential and fatty oils on ciliary beat frequency of human nasal epithelial cells. *Am J Rhinol*. 2008;22(2):130–134. <https://doi.org/10.2500/ajr.2002.22.3137>.
43. Савустьяненко АВ. Роль и место ментола в современной ринологии. *Новини медицини та фармації*. 2009;(1-2). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7114>.
Savustyanenko AV. The role and place of menthol in modern rhinology. *New of Medicine and Pharmacy*. 2009;(1-2). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7114>.
44. Бибик ИВ, Глинева ЮА. Перспективы использования экстракта из хвои сосны обыкновенной в производстве функциональных напитков. *Техника и технология пищевых производств*. 2012;24(1):9–13. Режим доступа: <https://fptt.ru/issues/7305/7307/>.
Bibik IV, Glineva YuA. Prospects of using pine needles extract in the production of functional drinks. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2012;24(1):9–13. (In Russ.) Available at: <https://fptt.ru/issues/7305/7307/>.
45. Csikós E, Csekő K, Kemény Á, Draskóczy L, Kereskai L, Kocsis B et al. *Pinus sylvestris* L. and *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry Essential Oils Inhibit Endotoxin-Induced Airway Hyperreactivity despite Aggravated Inflammatory Mechanisms in Mice. *Molecules*. 2022;27(12):3868. <https://doi.org/10.3390/molecules27123868>.
46. Akram W, Tagde P, Ahmed S, Arora S, Emran TB, Babalghith AO et al. Guaiazulene and related compounds: A review of current perspective on biomedical applications. *Life Sci*. 2023;316:121389. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121389>.
47. Demirci F, Karaca N, Tekin M, Demirci B. Anti-inflammatory and antibacterial evaluation of Thymus sipyleus Boiss. subsp. sipyleus var. sipyleus essential oil against rhinosinusitis pathogens. *Microb Pathog*. 2018;122:117–121. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.06.025>.
48. Kifer D, Mužinić V, Klarić MŠ. Antimicrobial potency of single and combined mupirocin and monoterpenes, thymol, menthol and 1,8-cineole against *Staphylococcus aureus* planktonic and biofilm growth. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016;69(9):689–696. <https://doi.org/10.1038/ja.2016.10>.
49. Sumaily IA, Hakami NA, Almutairi AD, Alsudays AA, Abulqasim EM, Abulqasem MM et al. An Updated Review on Atrophic Rhinitis and Empty Nose Syndrome. *Ear Nose Throat J*. 2023;1455613231185022. <https://doi.org/10.1177/01455613231185022>.
50. Hopkins C, Surda P, Bast F, Hettige R, Walker A, Hellings PW. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56(4):307–315. <https://doi.org/10.4193/Rhin17027>.
51. Кучма ВР. Гигиена детей и подростков. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 528 с.
52. Плешакова ИВ. Профилактика вредных привычек у детей младшего школьного возраста. *Социальная педагогика*. 2015;(2):42–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tzjgbj>.
Pleshakova IV. Prophylaxis of bad habits among the primary school children. *Social Pedagogy*. 2015;(2):42–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tzjgbj>.

53. Бойкова НЭ. Актуальные аспекты контроля состояния слизистой оболочки полости носа в условиях современного мегаполиса. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014;22(31):2200–2203. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Aktualnye_aspekty_kontrolya_sostoyaniya_slizistoy_obolochki_polosti_nosa_v_usloviyah_sovremennogo_megapolisa/.

Boykova NE. Current aspects of monitoring the condition of the nasal mucosa in a modern metropolis. *RMJ. Medical Review*. 2014;22(31):2200–2203. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Aktualnye_aspekty_kontrolya_sostoyaniya_slizistoy_obolochki_polosti_nosa_v_usloviyah_sovremennogo_megapolisa/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.В. Рязанцев**

Написание текста – **Г.П. Захарова**

Сбор и обработка материала – **Г.П. Захарова**

Обзор литературы – **Н.И. Иванов**

Статистическая обработка – **Н.И. Иванов**

Редактирование – **С.В. Рязанцев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Рязанцев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Ryazantsev**

Text development – **Galina P. Zakharova**

Collection and processing of material – **Galina P. Zakharova**

Literature review – **Nikita I. Ivanov**

Statistical processing – **Nikita I. Ivanov**

Editing – **Sergey V. Ryazantsev**

Approval of the final version of the article – **Sergey V. Ryazantsev**

Информация об авторах:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; professor.ryazantsev@mail.ru

Захарова Галина Порфирьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; SPIN-код: 1184-2498; GalinaZaharovaLOR@yandex.ru

Иванов Никита Игоревич, аспирант, клинический ординатор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; n.ivanov@niilor.ru

Information about the authors:

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; professor.ryazantsev@mail.ru

Galina P. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Upper Respiratory Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; GalinaZaharovaLOR@yandex.ru

Nikita I. Ivanov, Postgraduate Student, Clinical Resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; n.ivanov@niilor.ru

Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах

Е.Н. Саверская^{1✉}, l.saverskaya@mail.ru, Е.О. Кокшарова², С.М. Носков³, П.Г. Заикин⁴, В.В. Банко⁴, А.Н. Арефьева⁴

¹ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

³ Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

⁴ ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А

Резюме

Введение. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт имеет большой потенциал в улучшении постпрандиальной гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа за счет своих фармакологических характеристик. Разработка и производство биосимиляров повышают доступность современных инсулинов для пациентов.

Цель. Оценить сопоставимость профилей фармакокинетики и фармакодинамики инсулина аспарт GP40311 (тестируемый биосимилар отечественного производства) и референсного препарата (производства Дании) в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа у здоровых добровольцев и стабильность нового сверхбыстродействующего биосимиляра при использовании для непрерывной подкожной инфузии в инсулиновых помпах.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование оценки фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности тестируемого биосимиляра GP40311 отечественного производства и референсного препарата, произведенного в Дании, в форме раствора для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл. Исследование проведено в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа с участием 36 здоровых добровольцев. Изучение стабильности, точности дозирования и склонности к катетерной окклюзии отечественного препарата для непрерывной подкожной инфузии проведено с использованием нескольких типов инсулиновых помп гравиметрическим методом в течение 72 ч. Точность дозирования определяли при минимальной и максимальной болюсной дозе, оценку стабильности – по показателям pH и количественного содержания инсулина аспарт. Оценку количественного содержания инсулина и примесей осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты и обсуждение. Полученный 90%-й доверительный интервал для отношения средних геометрических значений основных показателей фармакокинетики ($AUC_{ins,0-t}$ и $C_{ins,max}$) инсулина аспарт тестируемого и референсного препаратов соответствовал допустимым значениям 80,00–125,00%, что указывало на их биосимилярность. При оценке фармакодинамики показана сопоставимость параметров действия. Безопасность исследуемых препаратов сопоставима. Отечественный инсулин аспарт соответствовал нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям: pH, количественное определение инсулина аспарт, содержание примесей. Установлена точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании препарата в помпах.

Заключение. Исследуемые препараты признаны биоаналогичными и одинаково безопасными. Отечественный инсулин аспарт соответствует нормам спецификации и может использоваться в различных видах помп.

Ключевые слова: сахарный диабет, клиническое исследование, биосимилар, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-метод, инсулин аспарт, помпа, окклюзия

Для цитирования: Саверская ЕН, Кокшарова ЕО, Носков СМ, Заикин ПГ, Банко ВВ, Арефьева АН. Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах. *Медицинский совет.* 2024;18(1):135–142. <https://doi.org/10.21518/ms2024-023>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of biosimilar assessing of insulin aspart preparations of Russian and foreign production using the hyperinsulinemic euglycemic clamp method and studying the use of a new ultra-fast-acting Russian biosimilar in pumps

Elena N. Saverskaya^{1✉}, Lsaverskaya@mail.ru, Ekaterina O. Koksharova², Sergey M. Noskov³, Pavel. G. Zaikin⁴, Veniamin V. Banko⁴, Anna N. Arefeva⁴

¹ Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

³ Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia

⁴ Farm-Holding CJSC; 34A, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia

Abstract

Introduction. Ultra-fast-acting insulin aspart has great potential for improving postprandial glycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus due to its pharmacological characteristics. The development and production of biosimilars are increasing the availability of modern insulins for patients.

Aim. To evaluate the comparability of the pharmacokinetics and pharmacodynamics profiles of insulin aspart GP40311 (tested biosimilar of domestic production) and the reference drug (produced in Denmark) under conditions of a hyperinsulinemic euglycemic clamp in healthy volunteers. To evaluate the stability of a new ultrafast-acting biosimilar when used for continuous subcutaneous infusion in insulin pumps.

Materials and methods. Double-blind, randomized, crossover study assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of the tested biosimilar GP40311 of domestic production and the reference drug produced in Denmark, in the form of a solution for intravenous and subcutaneous administration of 100 IU/ml, the study was conducted under conditions of a hyperinsulinemic euglycemic clamp with the participation of 36 healthy volunteers. A study of the stability, dosing accuracy and tendency to catheter occlusion of a domestic drug for continuous subcutaneous infusion was carried out using several types of insulin pumps using the gravimetric method for 72 hours. Dosing accuracy was determined at the minimum and maximum bolus dose, stability was assessed by pH and quantitative insulin content aspart. The quantitative content of insulin and impurities was assessed by high-performance liquid chromatography.

Results and discussion. The 90% confidence interval for the ratio of geometric mean values of the main parameters of pharmacokinetics ($AUC_{ins,0-t}$ and $C_{ins,max}$) of insulin aspart test and reference drugs corresponded to the acceptable values of 80.00–125.00%, which indicated their biosimilarity. When assessing PD, the comparability of action parameters is shown. The safety of the study drugs is comparable. Domestic insulin aspart met the specification standards when used for continuous subcutaneous infusion according to physicochemical parameters: pH, quantitative determination of insulin aspart, impurity content. The accuracy of dosing and the absence of occlusions in systems for 72 hours when using the drug in pumps have been established.

Conclusion. The study drugs were found to be biosimilar and equally safe. Domestic insulin aspart meets specification standards and can be used in various types of pumps.

Keywords: diabetes mellitus, clinical trial, biosimilar, hyperinsulinemic euglycemic clamp method, insulin aspart, pump, occlusion

For citation: Saverskaya EN, Koksharova EO, Noskov SM, Zaikin PG, Banko VV, Arefeva AN. Results of biosimilar assessing of insulin aspart preparations of Russian and foreign production using the hyperinsulinemic euglycemic clamp method and studying the use of a new ultra-fast-acting Russian biosimilar in pumps. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):135–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-023>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ультракороткие аналоги инсулина широко используются в клинической практике в лечении сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типа для контроля постпрандиального уровня сахара в крови [1]. Чем лучше экзогенный инсулин имитирует физиологическую секрецию, тем эффективнее удастся достичь адекватного гликемического профиля. Необходимость в препаратах инсулина,

которые бы лучше имитировали секрецию эндогенного инсулина, привела к разработке сверхбыстродействующего инсулина аспарт (Фиасп®, «Ново Нордиск А/С», Дания) [2]. Этот препарат обеспечивает более быстрый эффект влияния на уровень гликемии после подкожного введения в сравнении с ультракоротким инсулином аспарт за счет наличия в составе никотинамида (витамин В₃), который способствует более быстрому попаданию инсулина в системный кровоток после подкожного

введения. Никотинамид увеличивает долю мономеров инсулина аспарт, а также вызывает транзиторную локальную вазодилатацию, что повышает абсорбцию препарата в месте инъекции [3, 4]. Молекула L-аргинина обеспечивает стабильность лекарственного препарата за счет снижения агрегации инсулина в растворах с высокой ионной силой [5]. Это позволяет пациентам производить инъекции инсулина непосредственно перед едой или сразу после приема пищи [6]. С учетом фармакокинетических особенностей сверхбыстродействующего инсулина представляется логичным его применение в помповой инсулинотерапии для достижения лучших результатов в компенсации СД [7]. Проведенные ранее исследования показали, что фармакологический профиль сверхбыстродействующего инсулина аспарт при постоянной подкожной инфузии обеспечивал более раннее начало действия и, соответственно, снижение уровня глюкозы, что приближает его действие к физиологическим процессам секреции инсулина у здоровых людей во время употребления пищи [8, 9].

Проблема доступности зарубежных лекарственных препаратов дает стимул российским фармацевтическим компаниям разрабатывать и выводить на рынок разные по спектру действия биоаналоги инсулина [10]. Отечественное производство позволяет увеличить надежность обеспечения пациентов препаратами, увеличить конкуренцию производителей, повысить доступность препаратов инсулина для людей с СД. В связи с этим фармацевтической компанией ООО «ГЕРОФАРМ» был разработан биоаналог сверхбыстродействующего инсулина аспарт – РинФаст® Ник. Наличие в составе никотинамида приводит к более быстрому началу действия инсулина после введения, в качестве компонента для обеспечения стабильности молекулы используется L-лизина моногидрохлорид.

В соответствии с принятыми как за рубежом¹, так и в России² нормативными требованиями к изучению фармакологических свойств биосимиляров инсулина было проведено клиническое исследование методом гиперинсулинемического зугликемического клэмпа (ГЭК) [11]. Сравнительное исследование фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и безопасности позволяет выявить возможные различия оригинального препарата и его биоаналога³.

Цели исследования:

1) оценка ФК- и ФД-параметров действующих веществ препаратов GP40311 (РинФаст® Ник) и Фиасп® у здоровых добровольцев после однократного подкожного введения;

2) проведение сравнительного анализа ФК- и ФД-параметров действующих веществ препаратов GP40311 (РинФаст® Ник) и Фиасп®;

3) оценка безопасности и переносимости (включая местную) исследуемых препаратов в рамках настоящего исследования.

Данное исследование было направлено на оценку стабильности биосимиляра РинФаст® Ник при использовании непрерывной подкожной инфузии в инсулиновых помпах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование было проведено в исследовательских центрах Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (Москва) и Клинической больницы №3 (Ярославль). Условием для проведения являлось разрешение Минздрава России №371 от 06.06.2022 и одобрение исследования советом по этике: выписка из протокола заседания совета по этике №308 от 19.04.2022, получено одобрение локальных этических комитетов (Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, протокол №14 от 29.07.2022; Клиническая больница №3, протокол №159 от 04.08.2022).

Дизайн исследования: проведено двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование ФК и ФД с участием 36 добровольцев мужского пола европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным диагнозом «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования с индексом массы тела 18,5–27,0 кг/м². Перед началом исследования было получено письменное информированное добровольное согласие каждого участника исследования.

Клиническая фаза исследования состояла из этапа скрининга, двух периодов ГЭК, отмывочного периода между ними продолжительностью до 14 дней и заключительного визита. Рандомизацию добровольцев осуществляли непосредственно на базах клинических центров. Добровольцы были рандомизированы 1 : 1 в одну из двух групп: 1-я, получившая во время 1-го периода исследования тестируемый препарат, во время 2-го периода – препарат сравнения, и 2-я, получившая препараты в обратной последовательности.

Процедура ГЭК проводилась натощак с периодом воздержания от приема пищи не менее 10 ч. За 60 мин до инъекции исследуемого препарата производили трехкратный забор крови для определения базального уровня глюкозы. При соответствии уровня глюкозы в крови целевому диапазону 4,4–5,6 ммоль/л (80–100 мг/дл) как минимум в двух последних временных точках до инъекции исследуемого препарата доброволец проходил процедуру ГЭК. В область подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки однократно вводили исследуемый препарат в дозе 0,3 МЕ/кг. При выходе концентрации глюкозы в крови из целевого диапазона начинали управляемую инфузию раствора

¹ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.

² Решение №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89; Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/565687356>.

³ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non-clinical-and-clinical-issues-revision-1_en.pdf.

глюкозы для поддержания целевого уровня глюкозы в плазме. Контроль и коррекцию скорости инфузии глюкозы по показателям гликемии производили каждые 5 мин в течение всего исследования. Длительность ГЭК не превышала 8 ч. Во время каждого ГЭК у всех участников через определенные промежутки времени отбирали образцы венозной крови объемом 9 мл для оценки концентрации инсулина аспарт. Определение концентраций действующего вещества исследуемых препаратов (инсулина аспарт) в плазме крови субъектов было выполнено методом иммуноферментного анализа с хемилюминесцентным детектированием по заранее валидированной методике.

Безопасность сравниваемых препаратов оценивали на протяжении всего исследования – с момента первого введения исследуемого препарата по возникновению и развитию нежелательных явлений (НЯ), регистрируемых прежде всего по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, результатам оценки жизненно важных показателей, лабораторного и инструментального обследований.

Статистический анализ был проведен с помощью языка статистического программирования R (версия 3.6.3). Дисперсионный анализ (ANOVA) и рассчитанные на его основе 90%-е доверительные интервалы (ДИ) были приведены для логарифмически преобразованных параметров: суммарная площадь под кривой (AUC) «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы биоматериала с определяемой концентрации активного вещества ($AUC_{ins,0-t}$), максимальная концентрация инсулина в крови за период наблюдения ($C_{ins,max}$).

После получения данных по биоэквивалентности препаратов было проведено исследование стабильности и точности дозирования препарата РинФаст® Ник при использовании в инсулиновых помпах. Комплекс данных исследований проводился в испытательной аналитической лаборатории ЗАО «Фарм-Холдинг» (Санкт-Петербург). В исследовании было задействовано 4 серии лекарственного препарата РинФаст® Ник, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 Ед/мл, ООО «ГЕРОФАРМ», Россия. В процессе исследования использовали комплектующие (резервуар и набор для инфузии, включающий трубку и канюлю), применимые совместно с соответствующими системами для непрерывной подкожной инфузии, с которыми происходит непосредственный контакт лекарственного препарата во время использования инсулиновой помпы.

В исследовании были использовали инсулиновые помпы MiniMedTM 640G Medtronic MiniMed, США), MiniMed Paradigm REAL-Time (с системой постоянного мониторингирования уровня глюкозы, Medtronic MiniMed, США) и система для самоконтроля глюкозы в крови с возможностью введения инсулина Accu-Chek® Combo (Roche Diabetes Care GmbH, ФРГ).

Оценку точности дозирования и склонности к катетерной окклюзии проводили гравиметрическим методом

в течение 72 ч⁴. Точность дозирования сверхбыстродействующего ультракороткого инсулина определяли при минимальной (0,1 ЕД) и максимальной (75 ЕД) болюсной дозе для помпы MiniMedTM 640G, рекомендованной производителем, при минимальной (0,1 ЕД) и максимальной (25 ЕД) дозе для помп MiniMed Paradigm REAL-Time и Accu-Chek® Combo. Период исследования склонности к образованию катетерной окклюзии составлял 72 ч при базальной скорости введения инсулина 1,0 ЕД/ч. Время исследования определялось рекомендациями производителя о смене катетера и резервуара каждые 3 дня (72 ч)⁵.

Оценку стабильности препарата РинФаст® Ник при использовании для непрерывной подкожной инфузии проводили по показателям pH и количественного содержания инсулина аспарт. Кроме того, был выполнен анализ растворов непосредственно после заполнения резервуара помпы, а также входной контроль. Таким образом, исследование одной серии препарата включало 5 точек.

Оценку количественного содержания инсулина, родственных примесей и примесей, превышающих массу молекулы аспарт, осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности в клиническом исследовании по оценке ФК, ФД и безопасности исследуемых препаратов были скринированы 40 добровольцев мужского пола, из которых 36 соответствовавших критериям включения были рандомизированы и прошли процедуры ГЭК. Медиана возраста участников исследования составила 29,5 года (*рис. 1*).

На *рис. 2* представлены усредненные профили ФК-кривых действующего вещества тестируемого препарата и препарата сравнения (инсулин аспарт) в плазме крови добровольцев в линейных координатах.

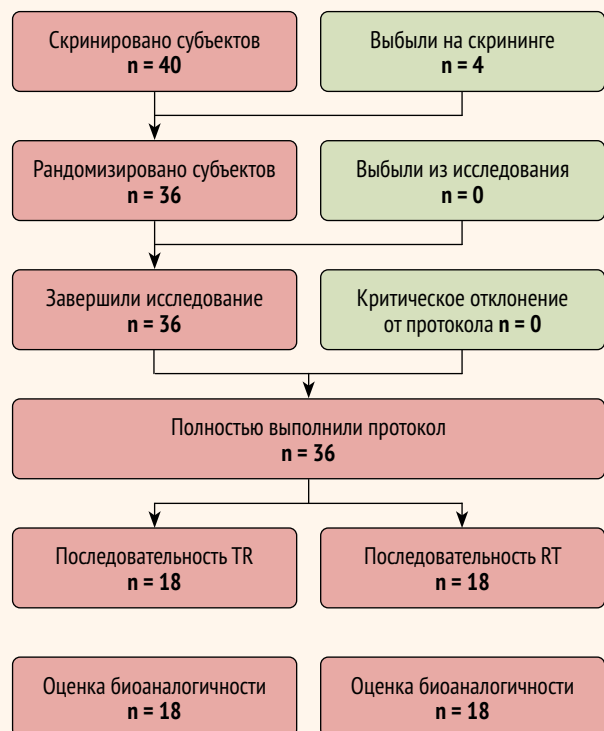
90%-е доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений основных ФК-параметров действующего вещества тестируемого препарата и препарата сравнения составили: для $AUC_{ins,0-t}$ – 97,45–109,71%, для $C_{ins,max}$ – 105,66–123,15%. Полученный 90%-й доверительный интервал для инсулина аспарт лежит в установленных допустимых пределах 80,00–125,00%. Следовательно, препараты GP40311, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), и Фиасп®, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл («Ново Нордиск А/С», Дания), являются биоаналогичными (биоподобными) (*табл. 1*).

В ходе оценки ФД показателей (t , GIR_{max} , $AUCGIR0-1$, $AUCGIR0-3$, $AUCGIR0-5$, $tGIR_{max}$ и $tGIR_{lag}$) была доказана сопоставимость параметров действия тестируемого

⁴ ГОСТ Р МЭК 60601-2-24-2017. Изделия медицинские электрические. Часть 2–24. Частные требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик к насосам и контроллерам инфузионным. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200146757>.

⁵ Система Акку-чек Комбо. Режим доступа: <https://www.accu-check.ru/insulinovye-pompy/sistema-akku-check-kombo>.

- **Рисунок 1.** Блок-схема распределения добровольцев в исследовании
- **Figure 1.** Flow diagram of volunteer distribution through the study



T – тестируемый препарат; R – референтный препарат.

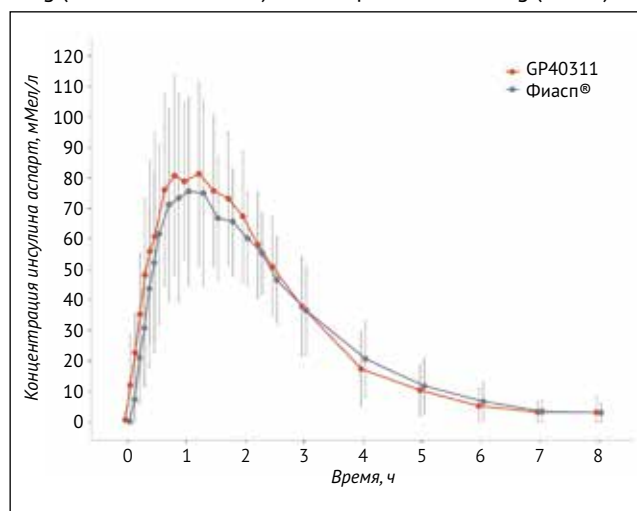
и референтного препаратов. Графическое представление данных демонстрирует, что усредненные ФД-профили тестируемого препарата и препарата сравнения имеют совпадающие формы (рис. 3).

Результат анализа данных о безопасности при однократном введении препаратов GP40311 (РинФаст® Ник) и Фиасп® показал, что существенных различий в возникновении НЯ не было зарегистрировано. Связь с применением препарата исследования была в 1 случае определенная (в группе препарата Фиасп®), в 4 случаях при использовании препарата сравнения Фиасп® и 3 случаях при использовании тестируемого препарата инсулин РинФаст® Ник – вероятная. Все НЯ были легкой степени тяжести и завершились выздоровлением без осложнений. Серьезные НЯ не были зарегистрированы.

Таким образом, препараты РинФаст® Ник, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), и Фиасп®, раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл («Ново Нордиск А/С», Дания), признаны биоаналогичными и одинаково безопасными.

В соответствии с современными регуляторными практиками в отношении биоаналогов инсулинов как в России [11], так и за рубежом доказательство биоэквивалентности биосимиляра с референтным препаратом в ходе ГЭК позволяет экстраполировать на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению оригинального препарата показания и противопоказания,

- **Рисунок 2.** Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация – время» тестируемого препарата GP40311 (инсулин РинФаст® Ник) и препарата сравнения Фиасп® (n = 36)
- **Figure 2.** Averaged concentration-time curves of GP40311 test drug (RinFast® Nik insulin) and Fiasp® reference drug (n = 36)



- **Таблица 1.** Значения рассчитанного 90%-го доверительного интервала для показателей $AUC_{ins,0-t}$ и $C_{ins,max}$ инсулина аспарт

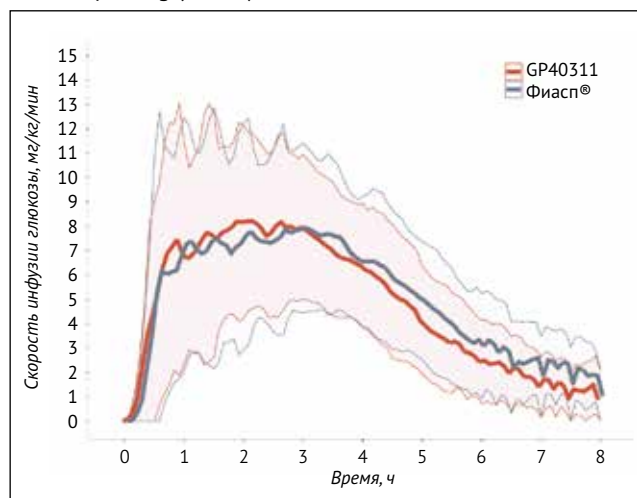
- **Table 1.** Computed 90% confidence interval values for $AUC_{ins,0-t}$ and $C_{ins,max}$ of insulin aspart

Параметр	Отношение геометрических средних T/R	90%-й ДИ		Допустимые значения для 90%-го ДИ	CV, %
		нижняя граница	верхняя граница		
$AUC_{ins,0-t}$	1,03	97,45	109,71	80–125	14,96
$C_{ins,max}$	1,14	105,66	123,15	80–125	19,4

Примечание. ДИ – доверительный интервал; T – тестируемый препарат; R – референтный препарат; CV – коэффициент вариации.

- **Рисунок 3.** Усредненные фармакодинамические профили после подкожного введения тестируемого препарата GP40311 (инсулин РинФаст® Ник) и препарата сравнения Фиасп® (n = 36)

- **Figure 3.** Averaged pharmacodynamic profiles after subcutaneous injection of GP40311 test drug (RinFast® Nik insulin) and Fiasp® drug (n = 36)



нежелательные реакции и применение у особых групп пациентов. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМА)⁶ и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)⁷. Проведенное исследование, доказавшее биоэквивалентность препаратов РинФаст® Ник и Фиасп®, также полностью соответствует требованиям в отношении экстраполяции данных по клинической эффективности и безопасности и исключает необходимость исследования препарата РинФаст® Ник в детской популяции.

В результате дальнейшего исследования инсулина РинФаст® Ник было показано, что для инсулиновых помп MiniMedTM 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time максимальное отклонение от номинального значения минимального болюса составило не больше 5,0%, для помпы Accu-Chek® Combo – 10,0%. Максимальное отклонение от номинального значения максимального болюса для инсулиновых помп MiniMedTM 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time составило не больше 4,0%, для помпы Accu-Chek® Combo – 5,0% (табл. 2). Относительная погрешность объемной скорости потока для инсулиновой помпы MinimedTM 640G составила 2,8%, для помпы Minimed Paradigm® REAL-Time – 3,3% и для Accu-Chek® Combo – 3,8%.

В процессе исследования инсулина РинФаст® Ник при использовании в помпе Accu-Chek® Combo значения pH находились в пределах спецификации на исследуемый препарат, отклонение среднего показателя в каждой серии лекарственного препарата не превышало 0,81%. При использовании исследуемого инсулина в помпах MiniMedTM 640G, MiniMed Paradigm® REAL-Time значения pH также соответствовали заявленным нормативам, а отклонение среднего показателя не превышало 1,18%.

Согласно нормативной документации на лекарственный препарат РинФаст® Ник, количественное содержание

инсулина аспарт должно находиться в пределах от 95 до 105 ЕД/мл. Содержание B28-isoAsp инсулина аспарт должно быть не более 2,5%, сумма примесей дезамидо-производных инсулина аспарт (включая A21Asp инсулин аспарт, B3isoAsp инсулин аспарт) – не более 5,0%, другие родственные примеси – не более 3,5%.

В процессе исследования при использовании в помпах Accu-Chek® Combo, MiniMedTM 640G, MiniMed Paradigm® REAL-Time полученные значения по всем показателям находились в пределах спецификации на исследуемый препарат. Относительное стандартное отклонение (RSD) по показателю количественного определения инсулина аспарт при использовании в помпе MiniMedTM 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time не превышало 0,83%, в помпе Accu-Chek® Combo – 1,2% для всех серий.

При исследовании примесей с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу аспарт, в используемых помпах показано, что инсулин РинФаст® Ник стабилен по данному показателю в течение 72 ч. Во время испытания на протяжении 72 ч сигнала опасности окклюзии не было, что позволяет сделать вывод об отсутствии склонности к катетерной окклюзии в течение рекомендованного интервала замены инфузионной системы.

Использование сверхбыстродействующего инсулина аспарт в помпах за счет его улучшенных ФК-характеристик считается перспективным в качестве хорошего контроля постпрандиальной гликемии у пациентов с СД [12–15]. Оригинальный сверхбыстродействующий инсулин аспарт в 6-недельном исследовании показал хорошую совместимость при применении в помпах и отсутствие микроскопически подтвержденных окклюзий инфузионного набора [16]. Результаты проведенного исследования биосимиляра РинФаст® Ник также показали его совместимость с используемыми в клинической практике в нашей стране помпами, что позволит применять его в качестве постоянной подкожной инфузии и обеспечивать лучший контроль постпрандиальной гликемии у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК и ФД с использованием

⁶ European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-and-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-human-insulin-and-insulin-analogues-revision-1_en.pdf.

⁷ Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations: Guidance for Industry. Draft Guidance. Available at: <https://www.fda.gov/media/125484/download>.

● **Таблица 2.** Точность дозирования болюса в помпах с использованием лекарственного препарата РинФаст® Ник

● **Table 2.** Bolus dosing accuracy of pumps using RinFast® Nik drug

Показатель	MiniMedTM 640G		MiniMed Paradigm® REAL-Time		Accu-Chek® Combo	
Номинальный объем болюса, мл	0,001	0,75	0,001	0,25	0,001	0,25
Число измерений, n	25	25	25	25	25	25
Среднее значение массы болюса, г	0,00098	0,7459	0,00098	0,2494	0,00099	0,2480
Среднее значение действительного объема болюса, г	0,00099	0,7432	0,00102	0,249	0,00098	0,2475
Максимальное отклонение от номинального значения минимального болюса, %	5,0	1,0	5,0	2,0	10,0	3,0
Максимальное отклонение от номинального значения максимального болюса, %	4,0	0	4,0	1,0	5,0	4,0

метода ГЭК на здоровых добровольцах препаратов РинФаст® Ник, раствор для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), и Фиасп®, раствор для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл («Ново Нордиск А/С», Дания), доказано, что они являются биоаналогичными, а соответственно, одинаково эффективными и безопасными.

Лекарственный препарат РинФаст® Ник производства ООО «ГЕРОФАРМ» соответствует нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной

инфузии по физико-химическим показателям: pH, количественное определение инсулина аспарт, содержание примесей. Доказана точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании нового биосимиляра в помпах. Эти данные позволяют сделать вывод о возможности использования препарата РинФаст® Ник в инсулиновых помпах.



Поступила / Received 15.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2024

Принята в печать / Accepted 01.02.2024

Список литературы / References

- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S90–S102. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>.
- Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):155–172. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00834-5>.
- Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, Povlsen GK, Seested T, Ribell U et al. Elucidating the Mechanism of Absorption of Fast-Acting Insulin Aspart: The Role of Niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>.
- Svehlikova E, Mursic I, Augustin T, Magnes C, Gerring D, Jezek J et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Three Different Formulations of Insulin Aspart: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study in Men With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):448–455. <https://doi.org/10.2337/dc20-1017>.
- Březina K, Duboué-Dijon E, Palivec V, Jiráček J, Křížek T, Viola CM et al. Can Arginine Inhibit Insulin Aggregation? A Combined Protein Crystallography, Capillary Electrophoresis, and Molecular Simulation Study. *J Phys Chem B*. 2018;122(44):10069–10076. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b06557>.
- Davis A, Kuriakose J, Clements JN. Faster Insulin Aspart: A New Bolus Option for Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(4):421–430. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0696-8>.
- Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(3):178–188. <https://doi.org/10.1002/dmrr.447>.
- Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21–39. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2653>.
- Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Rikte T, Haahr H. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):208–215. <https://doi.org/10.1111/dom.12803>.
- Каронова ТЛ, Майоров АЮ. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом. *Медицинский совет*. 2022;(10):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
- Karonova TL, Mayorov AYU. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(10):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
- 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>.
- 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>.
- Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(1):25–33. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0350>.
- Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(1):57–69. <https://doi.org/10.1586/17434440.2016.1109442>.
- Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):903–910. <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>.
- Heise T, Hövelmann U, Zijlstra E, Stender-Petersen K, Jacobsen JB, Haahr H. A Comparison of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties Between Faster-Acting Insulin Aspart and Insulin Aspart in Elderly Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs Aging*. 2017;34(1):29–38. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0418-6>.
- Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L, Bode B. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):145–151. <https://doi.org/10.1177/1932296817730375>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Н. Саверская

Концепция и дизайн исследования – Е.О. Кокшарова, С.М. Носков, П.Г. Заикин

Написание текста – Е.Н. Саверская, А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Сбор и обработка материала – Е.О. Кокшарова, С.М. Носков, П.Г. Заикин

Обзор литературы – Е.Н. Саверская

Перевод на английский язык – Е.Н. Саверская

Анализ материала – Е.О. Кокшарова, С.М. Носков, П.Г. Заикин

Статистическая обработка – Е.О. Кокшарова, С.М. Носков, П.Г. Заикин

Редактирование – Е.Н. Саверская, А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Н. Саверская

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena N. Saverskaya

Study concept and design – Ekaterina O. Koksharova, Sergey M. Noskov, Pavel. G. Zaikin

Text development – Elena N. Saverskaya, Veniamin V. Banko, Anna N. Arefeva

Collection and processing of material – **Ekaterina O. Koksharova, Sergey M. Noskov, Pavel. G. Zaikin**

Literature review – **Elena N. Saverskaya**

Translation into English – **Elena N. Saverskaya**

Material analysis – **Ekaterina O. Koksharova, Sergey M. Noskov, Pavel. G. Zaikin**

Statistical processing – **Ekaterina O. Koksharova, Sergey M. Noskov, Pavel. G. Zaikin**

Editing – **Elena N. Saverskaya, Veniamin V. Banko, Anna N. Arefeva**

Approval of the final version of the article – **Elena N. Saverskaya**

Информация об авторах:

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>; lsaverskaya@mail.ru

Кокшарова Екатерина Олеговна, начальник отдела клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; koksharova.ekaterina@endocrincentr.ru

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, научный консультант, Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61; <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>; noskov03@gmail.com

Заикин Павел Геннадьевич, заведующий испытательной аналитической лабораторией, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; <https://orcid.org/0009-0008-8467-9781>; Pavel.Zaikin@geropharm.com

Банко Вениамин Валерьевич, младший медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>; Veniamin.Banko@geropharm.com

Арефьева Анна Николаевна, медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>; Anna.Arefeva@geropharm.com

Information about the authors:

Elena N. Saverskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy with a Course of Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>; lsaverskaya@mail.ru

Ekaterina O. Koksharova, Head of the Clinical Research Department, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; koksharova.ekaterina@endocrincentr.ru

Sergey M. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Consultant, Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>; noskov03@gmail.com

Pavel. G. Zaikin, Head of Testing Analytical Laboratory, Farm-Holding CJSC; 34A, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8467-9781>; Pavel.Zaikin@geropharm.com

Veniamin V. Banko, Junior Medical Scientific Advisor, Farm-Holding CJSC; 34A, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>; Veniamin.Banko@geropharm.com

Anna N. Arefeva, Medical Scientific Advisor, Farm-Holding CJSC; 34A, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>; Anna.Arefeva@geropharm.com

Ожирение и нарушения менструального цикла у девочек-подростков: есть ли взаимное влияние?

И.Л. Никитина[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

А.С. Лискина, <https://orcid.org/0000-0003-0307-5553>, anastoz@mail.ru

И.А. Кельмансон, <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>, iakelmanson@hotmail.com

П.Н. Купцова, <https://orcid.org/0009-0002-9183-2912>, polina.kuptsova.1999@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 97341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Ожирение носит характер неинфекционной пандемии и является серьезной проблемой во всем мире. По мере увеличения распространенности детского ожирения появляется все больше доказательств связи между ожирением и факторами риска нарушений менструального цикла.

Цель. Изучить влияние немедикаментозной терапии ожирения на характеристику менструального цикла у девочек подросткового возраста.

Материалы и методы. Группа 1 (40 человек) – с ожирением и нарушением менструального цикла. Группа 2 (40 человек) – с ожирением и регулярным менструальным циклом. Проводилась оценка антропометрических данных, сбор наследственного анамнеза, анамнеза жизни, анализ дневников менструального цикла. Всем девочкам были даны рекомендации, направленные на снижение массы тела, через 12 мес. проведена оценка динамики веса и характера менструального цикла.

Результаты. Увеличение массы тела на каждый 1 кг, прибавленный за 12 мес., существенно повышает риск возникновения нарушений менструального цикла: отношение шансов 1,45 (95% ДИ: 1,11–1,88), $p = 0,005$. Увеличение индекса массы тела на 1 единицу за 12 мес. существенно увеличивает риск возникновения нарушений менструального цикла: отношение шансов 1,70 (95% ДИ: 1,28–2,24), $p = 0,001$, аналогичным образом снижаясь при соответствующем снижении индекса массы тела.

Обсуждение. Риск нарушений менструального цикла связан с динамическим изменением массы тела: при нарастании массы тела в течение года шансы нарушений менструального цикла на каждый прибавленный 1 кг возрастают в 1,45 раза, во столько же раз снижаясь при соответствующем снижении массы. При увеличении индекса массы тела на каждую прибавленную единицу за год шансы нарушения менструального цикла возрастают в 1,7 раза, во столько же раз снижаясь при соответствующем снижении индекса массы тела.

Выводы. Динамические изменения массы тела могут иметь как позитивный, так и негативный эффект на прогноз нарушений менструального цикла, что обуславливает большую важность терапевтических усилий, направленных на снижение массы тела.

Ключевые слова: нарушение менструального цикла, менструальный цикл, индекс массы тела, ожирение, девочки-подростки

Для цитирования: Никитина ИЛ, Лискина АС, Кельмансон ИА, Купцова ПН. Ожирение и нарушения менструального цикла у девочек-подростков: есть ли взаимное влияние? *Медицинский совет.* 2024;18(1):144–151. <https://doi.org/10.21518/ms2023-499>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity and abnormal uterine bleeding in adolescent girls: is there a relationship?

Irina L. Nikitina[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

Anastasiya S. Liskina, <https://orcid.org/0000-0003-0307-5553>, anastoz@mail.ru

Igor A. Kelmanson, <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>, iakelmanson@hotmail.com

Polina N. Kuptsova, <https://orcid.org/0009-0002-9183-2912>, polina.kuptsova.1999@mail.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Obesity is a non-communicable pandemic and a major problem worldwide. As the prevalence of childhood obesity increases, there is growing evidence of an association between obesity and risk factors for menstrual disorders.

Aim. To study the role of obesity treatment in shaping menstrual disorders in adolescent girls.

Materials and methods. Group: with obesity and menstrual cycle disorders. Group 2: obese and regular menstrual cycle. An assessment of anthropometric data, collection of hereditary history, life history, and analysis of data from menstrual cycle diaries were carried out. All girls were given recommendations aimed at reducing body weight, and after 12 months, weight dynamics and the nature of the menstrual cycle were assessed.

Results. An increase in body weight for every 1 kilogram added over 12 months significantly increases the risk of menstrual cycle disorders: the odds ratio is 1.45 (95% CI: 1.11–1.88), $p = 0.005$. An increase in body mass index by 1 unit over 12 months significantly increases the risk of menstrual cycle disorders: the odds ratio is 1.70 (95% CI: 1.28–2.24), $p = 0.001$, similarly decreasing with a corresponding decrease in body mass index.

Discussion. The risk of menstrual cycle disorders is associated with a dynamic change in body weight: with an increase in body weight during the year, the chances of menstrual cycle disorders for every 1 kg added increase by 1.45 times, decreasing by the same number of times with a corresponding decrease in weight. With an increase in body mass index for each added unit per year, the chances of menstrual cycle disorders increase by 1.7 times, decreasing by the same number of times with a corresponding decrease in body mass index.

Conclusions. Dynamic changes in body weight can have both a positive and a negative effect on the prognosis of menstrual cycle disorders, which determines the great importance of therapeutic efforts aimed at reducing body weight.

Keywords: menstrual cycle disorders, menstrual cycle, body mass index, obesity, adolescent girls

For citation: Nikitina IL, Liskina AS, Kelmanson IA, Kuptsova PN. Obesity and abnormal uterine bleeding in adolescent girls: is there a relationship? *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(1):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-499>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рост распространенности ожирения среди детей и подростков является одной из важных проблем общественного здравоохранения в мире. Согласно отчету, представленному Национальным центром статистики здравоохранения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2007–2008 гг., 16,9% детей и подростков в возрастной группе от 2 до 19 лет страдали ожирением. Распространенность детского ожирения среди детей дошкольного возраста в возрастной группе 2–5-летних девочек и мальчиков увеличилась с 5,0 до 10% в период с 1976–1980 по 2007–2008 гг. и с 6,5 до 19,6% среди возрастной группы 6–11 лет. Сведения, собранные за тот же период, в возрастной группе 12–19 лет показали, что распространенность ожирения среди подростков увеличилась с 5,0 до 18,1% [1]. По данным ВОЗ, 30 млн детей и подростков европейского региона имеют избыточную массу тела и 15 млн – ожирение. Одно из крупных популяционных исследований в Российской Федерации, проведенных в 2004 г., выявило избыточную массу тела у детей в 5,5–11,8% случаев, а ожирение – у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% – в городской [2]. Так, по данным Министерства здравоохранения РФ, в 2020 г. показатель заболеваемости ожирением среди детей в России составил 1 318 случаев на 100 тыс. детского населения, а среди подростков более чем в 2 раза выше – 3 075 случаев на 100 тыс. подросткового населения. Таким образом, существующие данные отражают негативную тенденцию к росту распространенности избытка веса и ожирения в педиатрической популяции нашей страны. Среднегодовой темп прироста ожирения у детей за последние 10 лет составил 9% в год, у подростков – 7,6% в год. Таким образом, ожирение в детской популяции является состоянием, прогрессирующим по распространенности и представляющим опасность для развития растущего организма ребенка и подростка в связи с многочисленными коморбидными состояниями, способными оказать негативное влияние на функционирование различных систем.

Наиболее изученными патологическими следствиями ожирения являются метаболические расстройства (сахарный диабет, дислипидемия, нарушение обмена мочевой кислоты), реализующиеся впоследствии болезнями сердечно-сосудистой, мочевыделительной, суставной систем. Жировая ткань, меняя чувствительность рецепторов ко многим гормонам эндокринной системы, а также сама становясь источником продукции ряда локальных гормонов-адипокинов, способна влиять на ряд эндокринных функций, среди которых для подростков большое значение имеет гормональная регуляция старта пубертата и полового развития [3–5].

В период пубертата происходит ряд физиологических гормональных изменений, среди которых следует отметить повышение концентрации инсулина натощак и снижение инсулин-опосредованной утилизации глюкозы в периферических тканях, что обуславливает феномен физиологической пубертатной инсулинорезистентности. Также повышается плазменный уровень ряда других гормонов – половых стероидов, гормона роста, лептина и др. При ожирении ряд вышеобозначенных изменений количества и действия гормонов может достичь супрафизиологического уровня и привести к клинически значимым расстройствам пубертатного развития, особенно в части формирования менструального цикла (МЦ) у девочек-подростков. Влияние избытка жировой ткани на половое развитие девочек было показано в ряде исследований. Так, исследование с участием 180 девочек в возрасте от 5 до 9 лет показало, что шанс более раннего полового созревания выше у девочек с более высоким содержанием жировой ткани в организме в возрасте 5 лет, а также с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и большей окружностью талии в возрасте 7 лет. В этом же исследовании было показано, что более высокий риск преждевременного полового развития (ППР) имеют девочки от 5 до 9 лет с большим количеством доли жировой ткани в организме и с более выраженным увеличением окружности талии в возрасте с 7 до 9 лет [6]. У детей с ИМТ, равным или более +2,0 Standart Deviation Score (SDS), чаще встречаются

изолированные формы ППР (преждевременное пубархе, адренархе, аксиллархе). Наиболее распространенной формой ППР, связанной с ожирением, описано возникновение преждевременного пубархе. Авторы объяснили это гиперинсулинизмом, часто наблюдаемым у детей с ожирением, и возможным его стимулирующим влиянием на секрецию андрогенов надпочечникового и овариального генеза [6]. В США было проведено исследование, которое показало, что у девочек с более высоким показателем ИМТ в возрасте 36 мес. и более высоким уровнем изменения ИМТ между 36 мес. и 7 годами, половое развитие наступало раньше, чем у девочек с нормальным ИМТ [7, 8].

Известно, что у девочек с избыточным весом нерегулярные менструации происходят в два раза чаще, чем у сверстников с нормальной массой тела. Считается, что ожирение может быть причиной менструальных нарушений (тяжелые, болезненные менструации, олигоменорея, вторичная аменорея) [9]. Избыточное накопление жировой ткани в организме было ассоциировано с более высокими показателями предменструальных расстройств, включая предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство [10].

В ранее проведенных нами этапах исследования были описаны метаболические и гормональные изменения у девочек-подростков с ожирением в зависимости от характера нарушений менструального цикла (НМЦ). Так, были получены данные, что пациентки с ожирением и НМЦ из группы 1 характеризовались достоверно более высокими уровнями лютеинизирующего гормона (ЛГ), антимюллерова гормона (АМГ), тестостерона плазмы крови, чем девочки-подростки с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ из группы 2. При этом пациентки, имеющие регулярный МЦ, характеризовались достоверно более высокими значениями уровня эстрадиола. При этом различия имели в основном сравнительный характер, а абсолютные значения перечисленных гормонов находились в пределах референсов или изменялись невыраженно, не соответствуя критериям самостоятельной эндокринопатии. По показателям метаболического статуса девочки-подростки с ожирением и НМЦ в группе 1 достоверно чаще имели нарушение толерантности к углеводам (НТУ) по результатам стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и гипертриглицеридемию по сравнению с девочками из группы 2, не имеющими НМЦ. При этом инсулинорезистентность отмечалась более чем у половины пациенток обеих групп (группа 1 – 60%, группа 2 – 60%), но отсутствовали достоверные различия у девочек с ожирением в зависимости от факта НМЦ [11, 12]. Принимая во внимание вышеизложенное, в настоящем исследовании представилось актуальным и практически значимым продолжение исследования влияния ожирения, и в особенности динамического изменения массы тела, на характеристики МЦ у девочек подросткового возраста на фоне рекомендованной им немедикаментозной терапии.

Цель – изучить влияние немедикаментозной терапии ожирения на характеристику менструального цикла у девочек подросткового возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в дизайне когортного сравнительного проспективного трайла. В исследование были включены две группы девочек-подростков в возрасте 11–17 лет с первичным экзогенно-конституциональным ожирением через 12 и более месяцев после старта МЦ. Первая группа включала пациенток с ожирением и НМЦ, при этом НМЦ были представлены олигоменореей и вторичной аменореей. При олигоменорее длительность МЦ составляла более 35 дней, диагноз «вторичная аменорея» устанавливался при отсутствии менструаций в течение 6 мес. у ранее менструировавшей пациентки [13, 14]. Во вторую группу вошли девочки-подростки с ожирением и регулярным МЦ. Регулярной считалась продолжительность МЦ от 21 до 35 дней. Критериями исключения для исследуемых групп пациенток являлось наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, аномалий строения половых органов, очевидных эндокринных нарушений (гипотиреоз, синдром Кушинга, врожденная дисфункция коры надпочечников, гормонально активные образования надпочечников, декомпенсированный сахарный диабет 1-го типа, пролактин-секретирующие аденомы гипофиза). На этапах планирования дизайна исследования предполагался также набор группы пациенток, имеющих НМЦ и нормальную массу тела. Однако в процессе исследования стало очевидно, что большинство таких пациенток имели заболевания, соответствующие критериям исключения.

Всем исследуемым была проведена оценка антропометрических данных, расчет ИМТ. Ожирение диагностировали при $SDS\ ИМТ > +2$. Проводился сбор наследственного анамнеза, анамнеза жизни, анализ данных дневников МЦ.

Данный этап исследования продолжался 12 мес. На 1-м визите проводилось клиничко-анамнестическое обследование и назначалась немедикаментозная терапия, направленная на коррекцию образа жизни. Затем пациентки наблюдались амбулаторно, проводились телефонные визиты. На 2-м очном визите через 12 мес. проводилась оценка антропометрических параметров (рост, вес, ИМТ, $SDS\ ИМТ$), клиническое обследование и анализ регулярности МЦ по дневникам.

Всем девочкам-подросткам, включенным в исследование, были даны рекомендации по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела. Данные мероприятия включали диетотерапию – нормокалорийный рацион по возрасту с достаточным количеством белков, углеводов, жиров, витаминов и микроэлементов. Было рекомендовано принимать пищу небольшими порциями, не сочетать еду с просмотром телепередач, чтением и другими занятиями, в качестве перекусов следовало употреблять легкую пищу (фрукты, овощи, молочные

продукты). Также одним из методов нормализации массы тела было расширение физической активности – рекомендованы ежедневные физические нагрузки не менее 60 мин, включающие аэробные нагрузки (велопрогулки, плавание, бег и занятия на беговой дорожке, спортивная ходьба, танцы). Существенную роль в нормализации массы тела внесли консультации с психологом в виде индивидуальных бесед в рамках коррекции пищевого поведения [15].

Для статистической обработки полученных данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики с использованием следующих видов анализа: попарное сравнение с использованием критерия Манна – Уитни, корреляционный анализ с применением критерия корреляции Пирсона. Прогнозирование вероятности и расчет отношения шансов (ОШ) возникновения НМЦ определялись путем построения математической модели с использованием уравнения множественной логистической регрессии с указанием 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Для анализа данных использовалось программное обеспечение jamovi 1.0.7.0 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста на момент включения в исследование в группе 1 составила 16,0 [11,0; 17,0] года, в группе 2 – 15,0 [11,0; 17,0] года. Медиана возраста старта МЦ у девочек-подростков из группы 1 составила 12,0 [9,0; 16,0] года, из группы 2 – 12,0 [9,0; 14,0] года. По возрасту на момент включения в исследование (рис. 1), а также возрасту менархе (рис. 2) пациентки обеих групп были сопоставимы ($p = 0,722$ и $p = 0,810$ соответственно). По наличию клинических признаков гиперандрогении статистически значимых различий между группами получено не было, медиана гирсутного числа у девочек группы 1 была равна 5 [2,00; 13,00] баллам, в группе 2 медиана гирсутного числа составила 4 [3,00; 9,00] балла, ($p = 0,293$). В целом

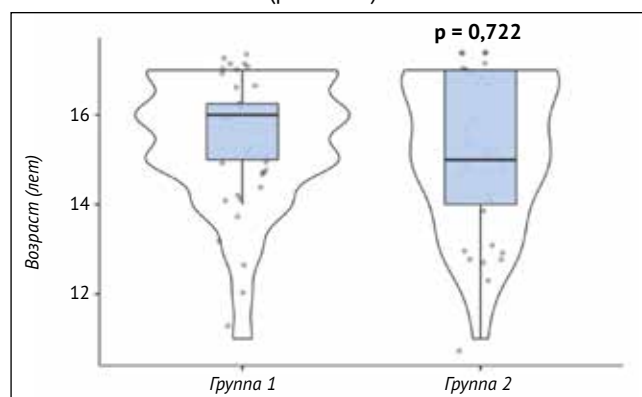
по представленности гирсутизма в обеих группах следует подчеркнуть низкую, близкую к физиологически допустимой ее выраженность, что свидетельствовало об отсутствии клинических признаков гиперандрогении в обеих группах.

Далее был проведен сравнительный анализ распределения по тяжести ожирения. По SDS ИМТ пациентки не имели достоверных различий, медиана SDS ИМТ в группе 1 составила 2,90 [2,10; 5,11], в группе 2 медиана SDS ИМТ была равна 2,94 [2,09; 5,08] ($p = 0,459$). 70% пациенток в группе 1 имели ожирение I и II ст., 25% – III ст. и 5% – ожирение IV ст. В группе 2 ожирение было представлено в 55% случаев I и II ст., 32% – III ст. и 13% – IV ст. Таким образом, девочки-подростки обеих групп также не имели различий по степени тяжести ожирения, который рассматривался нами как статический параметр характеристики ожирения ($p = 0,486$). Распределение по степени ожирения представлено на рис. 3. Характер НМЦ в группе 1 был представлен олигоменореей в 53% случаев, вторичной аменореей – в 47% случаев (рис. 4). Таким образом, по представленности степени ожирения, возрасту на момент включения, возрасту менархе группы с НМЦ и без НМЦ не имели статистически достоверных различий.

В течение 12 мес. пациентки находились под динамическим наблюдением, целью которого было проведение контроля за снижением массы тела. Данные мероприятия включали диетотерапию, повышение физической активности и коррекцию пищевого поведения. Через 12 мес. была проведена оценка динамики массы тела и регулярности МЦ в исследуемых группах. Было установлено, что в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ (группа 1) вес снизился у 16 пациенток – 42%, увеличился вес у 8 человек – 21%, динамики массы тела не отмечалось у 14 человек – 37%. По характеру МЦ через 12 мес. в группе 1: НМЦ сохранялось у 27 пациенток – 71%, нормализация МЦ отмечалась у 11 пациенток – 29%, при этом в 24% случаев из них МЦ нормализовался на фоне снижения массы тела, в 2,5% – на фоне неизменной массы тела, в 2,5% – на фоне продолжающегося набора веса. Через 12 мес. в группе

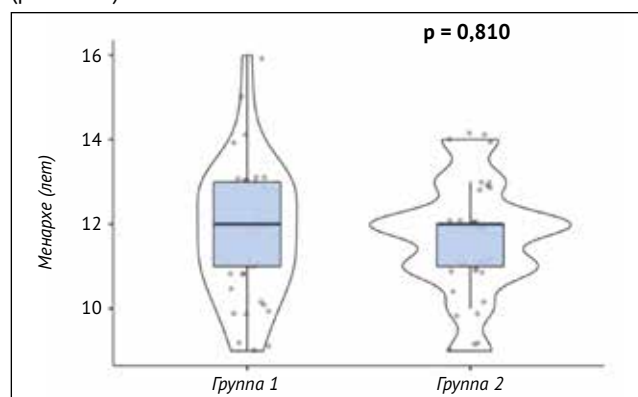
● **Рисунок 1.** Средний возраст в исследуемых группах на момент включения в исследование ($p = 0,722$)

● **Figure 1.** Average age of the study groups of patients at the time of enrolment ($p = 0,722$)



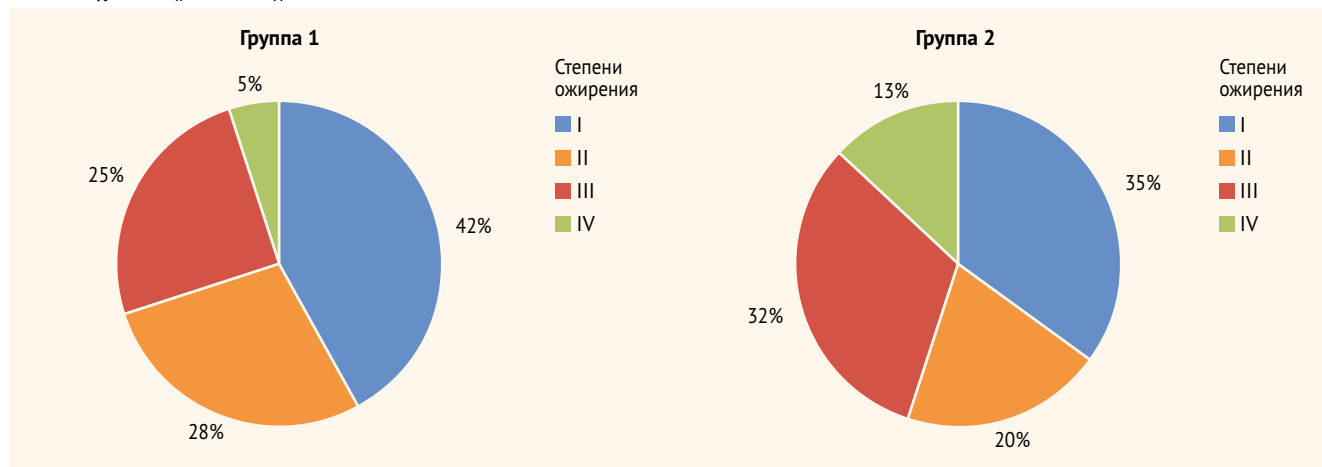
● **Рисунок 2.** Средний возраст старта менструального цикла в исследуемых группах ($p = 0,810$)

● **Figure 2.** The mean age at menarche in the study groups ($p = 0,810$)



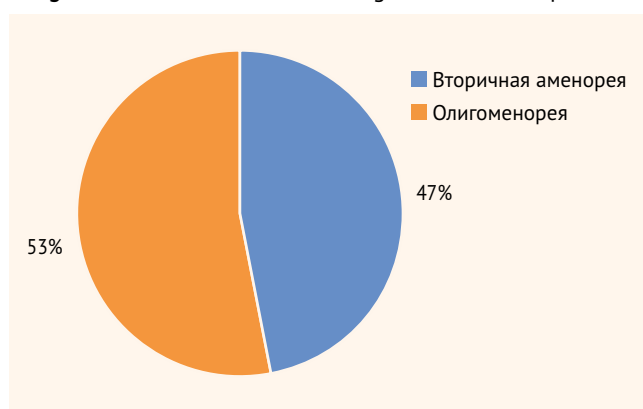
● **Рисунок 3.** Распределение пациенток по степени ожирения в исследуемых группах (сравнение качественных показателей с применением критерия Пирсона χ^2 ($p = 0,486$))

● **Figure 3.** Female patients' distribution by degree of obesity in the study groups (comparison of qualitative indicators using the Pearson χ^2 test ($p = 0.486$))



● **Рисунок 4.** Характер нарушения менструального цикла в группе 1

● **Figure 4.** Nature of menstrual irregularities in Group 1



девочек-подростков с ожирением и без НМЦ (группа 2) 11 девочек имели продолжающийся набор веса – 28%, 14 девочек снизили вес – 36%, 14 пациенток не имели динамики веса – 36%. По характеру МЦ в группе 2: регулярный МЦ сохранялся у 29 человек – 74%, у 10 пациенток – 26% отмечалось НМЦ, при том, что в 21% случаев появление НМЦ отмечалось у девочек на фоне прибавки массы тела, в 5% случаев – на фоне стабильного веса. Таким образом, у части девочек, исходно имевших НМЦ, отмечалась нормализация МЦ, причем подавляющее большинство из них снизили вес. Напротив, во 2-й группе часть девочек, исходно имевших регулярный МЦ, через 12 мес. имели НМЦ, причем подавляющее большинство из них прибавили в весе ($p < 0,004$). Данные представлены на рис. 5.

Далее предстояло определить влияние, которое оказывала динамика веса на регулярность МЦ через 12 мес. Для этого был проведен вторичный анализ, основанный на построении математической модели с использованием уравнения множественной логистической регрессии. Данный метод дает возможность спрогнозировать вероятность и рассчитать логарифмические шансы

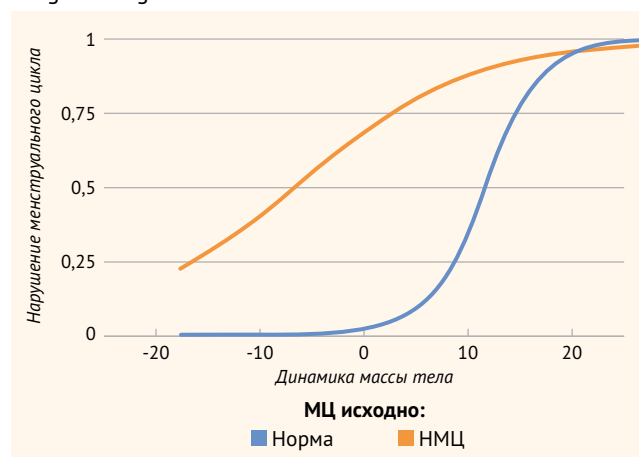
возникновения НМЦ с учетом 95% ДИ. Это позволило ответить на вопрос: за счет каких факторов повышались риски возникновения НМЦ в исследуемых группах через 12 мес. В качестве зависимой переменной в данной модели выступал факт возникновения НМЦ через 12 мес., а в качестве объясняемых переменных были взяты динамика массы тела, роста и ИМТ за данный период времени.

Было установлено, что такой признак, как увеличение массы тела на каждый 1 кг, прибавленный за 12 мес., существенно повышал риск возникновения НМЦ: ОШ 1,45 (95% ДИ: 1,11–1,88), $p = 0,005$. При этом снижение массы тела на каждый 1 кг за 12 мес. уменьшало риск возникновения НМЦ аналогичным образом. Данные представлены в таблице.

При расчете по ИМТ, который являлся основным в диагностике ожирения, было установлено, что увеличение ИМТ на 1 единицу за 12 мес. также существенно увеличивало риск возникновения НМЦ: ОШ 1,70 [95% ДИ: 1,28–2,24], $p = 0,001$. И напротив, снижение ИМТ

● **Рисунок 5.** Изменение менструального цикла в зависимости от динамики массы тела

● **Figure 5.** Changes in the menstrual cycle according to body weight changes



● **Таблица.** Оценка риска нарушения менструального цикла у девочек-подростков в зависимости от динамики веса за 12 мес.

● **Table.** Assessment of the risk of menstrual cycle irregularities in adolescent girls according to body weight changes over 12 months

Предиктор	ОШ	95% ДИ		р
		выше	ниже	
Константа	1,617	1,581	0,139	0,139
Динамика веса	1,466	1,130	0,004	0,004
Рост (см)	2,472	0,558	11,00	0,235
Рост через 12 мес.	0,437	0,095	1,99	0,285
Возраст (лет)	1,060	0,689	1,63	0,792
Динамика ИМТ	1,696	1,285	2,240	<0,001

Примечание: сравнительный анализ проведен с использованием уравнения множественной логистической регрессии: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; р – уровень статистической значимости < 0,05.

на 1 единицу за 12 мес. существенно снижало риск возникновения НМЦ.

Таким образом, можно сделать вывод, что ожирение как статический показатель не оказывало влияния на характер МЦ, однако динамические характеристики массы тела существенно влияли на риск НМЦ, оказывая как позитивный, так и негативный эффект на прогноз НМЦ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Старт менархе с формированием регулярного МЦ является завершающим событием в половом развитии девочек-подростков. Анализ многолетних трендов возраста менархе свидетельствует о его значительном омоложении в течение последнего столетия и относительной стагнации в течение последних десятилетий. Современные подростки имеют средний возраст менархе 12–12,5 лет с незначительными колебаниями. По данным различных литературных источников, у девочек с избыточным весом НМЦ встречаются чаще, чем у сверстников с нормальной массой тела. Сообщается также, что ожирение является одной из причин дисменореи, олигоменореи, вторичной аменореи. В частности, J.B. Hillman и R.J. Miller в своем исследовании установили, что 36% девочек-подростков с ожирением имели симптомокомплекс синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), 32% – олигоменорею и 28% – меноррагию [17]. Аналогичным образом Н. Ju и M. Jones провели проспективное 13-летнее исследование в когорте 9 671 австралийских молодых женщин, в котором показали, что ожирение чаще встречалось среди женщин с постоянной дисменореей [18], а перекрестное исследование в когорте 217 иранских женщин продемонстрировало значительную связь между ИМТ, окружностью талии, соотношением талии и бедер, а также толщиной кожи с НМЦ [19].

Становление МЦ представляет собой значимый этап завершения полового развития девочек и зависит

от многих факторов. В то же время следует подчеркнуть, что старт клинической презентации истинного первичного СПКЯ у генетически предрасположенного подростка возможен именно в возрасте пубертата, и начальные симптомы могут быть единичными, не складываясь в данном возрасте в типичную клиническую картину манифестного СПКЯ взрослой женщины [20]. В обследованной нами когорте пациенток отсутствовал полный клинико-биохимический симптомокомплекс, рекомендованный Международным консорциумом по диагностике СПКЯ в подростковом возрасте в качестве диагностических критериев, в связи с чем на 1-м визите мы воздержались от установления данного диагноза. В данной части исследования внимание было сконцентрировано на немедикаментозных методах коррекции массы тела с последующей оценкой влияния динамики массы тела на характер МЦ.

Результаты, полученные через 12 мес. немедикаментозной терапии, подтвердили корректность нашей гипотезы о роли динамического изменения массы тела как основного фактора, влияющего на регулярность МЦ. Так, несмотря на первоначальную принадлежность к той или иной группе, те пациентки, которые снизили массу тела, в большинстве восстановили регулярность МЦ, и, напротив, не имевшие ранее НМЦ, но за год повысившие массу одновременно показали развитие нерегулярности МЦ. Столь значимое влияние динамического параметра, а именно изменение массы тела на характер менструального цикла подтвердило как наше, так и мнение ряда авторов, опубликованное в научной литературе, о возможности негативного потенцирования факторов, связанных с избытком массы и ожирением, на пубертатное развитие девочек-подростков, свидетельствуя о достаточно большом вкладе функциональных, обратимых причин более длительно сохраняющейся нерегулярности цикла с перспективой обратного развития всего лишь при снижении количества жировой ткани без медикаментозного вмешательства.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования установлено, что ожирение как статический показатель не оказывало влияния на характер МЦ: по степени ожирения девочки в исследуемых группах были сопоставимы. Далее представлялось интересным выяснить, какое действие оказывала динамика веса на риск НМЦ через 12 мес. С помощью построения математической модели мы получили весьма ценные данные, позволяющие рассчитать количественный прогноз вероятности НМЦ в зависимости от динамики веса. Так, увеличение ИМТ на каждую 1 единицу, прибавленную за 12 мес., увеличивало риск возникновения НМЦ в 1,7 раза, аналогичным образом снижаясь при уменьшении ИМТ. Нами сделан вывод, что немедикаментозные методы снижения веса способны оказать существенное влияние на нормализацию массы тела и снизить риск НМЦ. Таким образом, даже наличие нескольких симптомов, характерных для СПКЯ

у девочки-подростка, не всегда указывает на реализацию данного синдрома в будущем. Динамические изменения массы тела могут иметь как позитивный, так и негативный эффект на прогноз НМЦ, что доказывает вклад избытка жировой массы в качество формирования менструальной функции и обуславливает большую важность терапевтических усилий, направленных на снижение

массы тела. Более того, проведенное нами исследование дало возможность прогнозировать и давать количественный прогноз в становлении МЦ у девочек-подростков с ожирением.



Поступила / Received 27.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 26.12.2023

Принята в печать / Accepted 11.01.2024

Список литературы / References

- Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, Flegal KM. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988–1994 Through 2013–2014. *JAMA*. 2016;315(21):2292–2299. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6361>.
- Васюкова ОВ. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):70–73. <https://doi.org/10.14341/omet10170>.
Vasyukova OV. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):70–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10170>.
- Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Каронова ТЛ, Буданова МВ. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциации с компонентами метаболического синдрома. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(5):23–30. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2012/tom-10-nomer-5/9131>.
Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Budanova MV. Obesity in children and adolescents: phenotypic specificities, association with components of metabolic syndrome. *Pediatric Nutrition*. 2012;10(5):23–30. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2012/tom-10-nomer-5/9131>.
- Darvison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics*. 2003;111(4):815–821. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.815>.
- Hochberg Z. Evolutionary perspective in child growth. *Rambam Maimonides Med J*. 2011;2(3):e0057. <https://doi.org/10.5041%2FRMMJ.10057>.
- Chodick G, Huerta M, Balicer RD, Davidovitch N, Grotto I. Secular trends in age at menarche, smoking, and oral contraceptive use among Israeli girls. *Prev Chronic Dis*. 2005;2(2):A12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888223>.
- Soni A, Siddiqui NI, Wadhwani R. Relative influence of body mass index and socioeconomic class on blood pressure levels and health. *Eur J Clin Exp Med*. 2019;17(1):131–135. <https://doi.org/10.15584/ejcem.2019.2.4>.
- Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, Valerio G, Miraglia Del Giudice E, Maffei C et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(4):409–416. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0576-8>.
- Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner ET, Arah OA, Olsen J et al. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *Int J Epidemiol*. 2020;49(3):834–844. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa056>.
- Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics*. 2007;119(3):e624–630. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2188>.
- Лискина АС, Васильева ЕЮ, Зазерская ИЕ, Никитина ИЛ. Кисспептиновый сигналинг при нарушении менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. *Трансляционная медицина*. 2023;10(3):154–165. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-3-154-165>.
Liskina AS, Vasilieva EYu, Zazerskaya IE, Nikitina IL. Kisspeptin signaling in menstrual disorders in obese adolescent girls. *Translational Medicine*. 2023;10(3):154–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-3-154-165>.
- Лискина АС, Зазерская ИЕ, Антошина ТИ, Сафиуллина СР, Джамиева ША, Никитина ИЛ. К вопросу о характеристике менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;3(3):249–254. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.3.201778>.
Liskina AS, Zazerskaia IE, Antoshina TI, Safiullina SR, Dzamiyeva SA, Nikitina IL. On the question of the characteristics of the menstrual cycle in adolescent girls with obesity. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;3(3):249–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.3.201778>.
- Ju H, Jones M, Mishra GD. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: symptom trajectories over 13 years in young adults. *Maturitas*. 2014;78(2):99–105. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.03.008>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Белокрыницкая ТЕ, Гусев ДВ, Марченко ЛА и др. *Аменорея и олигоменорея: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/644_1.
- Петеркова ВА, Безлепкина ОБ, Васюкова ОВ, Окоороков ПЛ, Богова ЕА, Нагаева ЕВ и др. *Ожирение у детей: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2.
- Navarro DJ, Foxcroft DR. *Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners*. 2022. <https://doi.org/10.24384/hgc3-7p15>.
- Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology*. 2009;150(6):2805–2812. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1693>.
- Elizondo-Montemayor L, Hernández-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gómez-Carmona M. Gynecologic and obstetric consequences of obesity in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(2):156–168. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2016.02.007>.
- Hillman JB, Miller RJ, Inge TH. Menstrual concerns and intrauterine contraception among adolescent bariatric surgery patients. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(4):533–538. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2462>.
- Ibanez L, Oberfield ShE, Witchel SF, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371–395. <https://doi.org/10.1159/000479371>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Л. Никитина

Концепция и дизайн исследования – И.Л. Никитина, И.А. Кельмансон

Написание текста – И.Л. Никитина, А.С. Лискина

Сбор и обработка материала – А.С. Лискина, П.Н. Купцова

Обзор литературы – А.С. Лискина, П.Н. Купцова

Перевод на английский язык – А.С. Лискина, И.А. Кельмансон

Анализ материала – И.Л. Никитина, А.С. Лискина

Статистическая обработка – А.С. Лискина, И.А. Кельмансон

Редактирование – И.Л. Никитина

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Л. Никитина

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina L. Nikitina

Study concept and design – Irina L. Nikitina, Igor A. Kelmanson

Text development – Irina L. Nikitina, Anastasiya S. Liskina

Collection and processing of material – Anastasiya S. Liskina, Polina N. Kuptsova

Literature review – **Anastasiya S. Liskina, Polina N. Kuptsova**
Translation into English – **Anastasiya S. Liskina, Igor A. Kelmanson**
Material analysis – **Irina L. Nikitina, Anastasiya S. Liskina**
Statistical processing – **Anastasiya S. Liskina, Igor A. Kelmanson**
Editing – **Irina L. Nikitina**
Approval of the final version of the article – **Irina L. Nikitina**

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; nikitina0901@gmail.com

Лискина Анастасия Сергеевна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; anastoz@mail.ru

Кельмансон Игорь Александрович, д.м.н., профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; iakelmanson@hotmail.com

Купцова Полина Николаевна, клинический ординатор детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; polina.kuptsova.1999@mail.ru

Information about the authors:

Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases with the Clinic of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; nikitina0901@gmail.com

Anastasiya S. Liskina, Assistant of the Department of Children's Diseases with the Clinic of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education, Researcher at the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; anastoz@mail.ru

Igor A. Kelmanson, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases with the Clinic of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; iakelmanson@hotmail.com

Polina N. Kuptsova, Clinical Resident of Children's Diseases with the Clinic of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; polina.kuptsova.1999@mail.ru

Адаптированная молочная формула на основе козьего молока как альтернатива использования стандартной формулы на основе коровьего молока у здоровых младенцев и при симптомах пищеварительного дискомфорта

Н.М. Богданова, <https://orcid.org/0000-0002-4516-4194>, natasha.bogdanov@mail.ru

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

Резюме

При сбалансированном рационе матери грудное молоко обеспечивает младенца высококачественными пищевыми нутриентами, необходимыми для его роста, развития и сохранения здоровья. Однако, по данным Федеральной службы государственной статистики РФ, доля детей на грудном вскармливании в возрасте от 3 до 6 мес. составляет 43,9% и от 6 до 12 мес. – 39,2%. При этом средняя продолжительность исключительно грудного вскармливания соответствует всего 1 мес. против рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения 6 мес.; преимущественно грудное вскармливание – 4 мес., а общая продолжительность – 10,6 мес. Существует ряд причин и обстоятельств, при которых ребенок лишается материнского молока. Но введение докорма или полный перевод ребенка на искусственное вскармливание должны быть строго обоснованными.

В обзоре представлены современные данные о составе линейки молочных формул на основе козьего молока. Отмечена их физико-химическая уникальность по сравнению со стандартными формулами на основе коровьего молока. Показана эффективность и преимущества использования формулы на основе козьего молока не только у здоровых младенцев, но и при наличии минимальных функциональных гастроинтестинальных симптомов. Освещены особенности уникального жирового компонента формулы современной смеси на основе козьего молока с липидным комплексом DigestX® на основе комплекса растительных масел с включением триглицеридов специальной структуры, который приближает состав продукта к жирнокислотному спектру грудного молока. Также уделено внимание структурной индивидуализации козьего молока: преобладанию белков с малой молекулярной массой, низкому или нулевому содержанию α S1-казеина, отсутствию β -A1-казеина, наличию олигосахаридов и относительно высокого естественного уровня некоторых витаминов и минералов.

Ключевые слова: грудное молоко, коровье молоко, козье молоко, α S1-казеин, α S2-казеин, β -казеин, β -казоморфин, адаптированная молочная формула

Для цитирования: Богданова НМ. Адаптированная молочная формула на основе козьего молока как альтернатива использования стандартной формулы на основе коровьего молока у здоровых младенцев и при симптомах пищеварительного дискомфорта. *Медицинский совет*. 2024;18(1):155–163. <https://doi.org/10.21518/ms2024-021>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Adapted goat's milk formula as an alternative to standard cow's milk formula in healthy infants and in the presence of symptoms of gastrointestinal discomfort

Natalia M. Bogdanova, <https://orcid.org/0000-0002-4516-4194>, natasha.bogdanov@mail.ru

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

Abstract

If mothers eat a balanced diet, their breast milk provides their babies with the high-quality nutrients essential for their growth, development and preservation of health. However, the Federal State Statistics Service of the Russian Federation finds that the percentage of infants that are breastfed at 3 to 6 months of age is 43.9% and at 6 to 12 months is 39.2%. At the same time, the average duration of exclusive breastfeeding is only 1 month as compared to 6 months recommended by the World Health Organization, predominant breastfeeding duration is 4 months, and the total duration is 10.6 months. There are a number of reasons and circumstances why an infant is deprived of mother's milk. But the introduction of supplementary feeding or transition of an infant fully to formula feeding should be rigorously justified. The review presents

current data on the composition of goat's milk formula line. It noted its unique physicochemical properties as compared to the standard cow's milk formulas. The effectiveness and benefits of using a goat's milk formula have been shown not only in healthy infants, but also in the presence of minimal functional gastrointestinal symptoms. It highlights the features of the unique fat component of the modern goat's milk formula with DigestX® lipid complex based on a vegetable oil complex using triglycerides of specific structure, which brings the product composition closer to the fatty-acid profile of the breast milk. The article also speaks about the structural individualization of goat milk: the predominance of low-molecular-weight proteins, low or zero levels of α S1-casein, the absence of β -A1-casein, the presence of oligosaccharides and relatively high natural levels of some vitamins and minerals.

Keywords: breast milk, cow's milk, goat's milk, α S1-casein, α S2-casein, β -casein, β -casomorphine, adapted milk formula

For citation: Bogdanova NM. Adapted goat's milk formula as an alternative to standard cow's milk formula in healthy infants and in the presence of symptoms of gastrointestinal discomfort. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):155–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-021>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полноценное питание способно оказать протективное, долгосрочное влияние на здоровье, особенно это актуально для растущего организма [1].

Грудное вскармливание (ГВ) – единственная форма функционального питания новорожденного и ребенка грудного возраста, сформированная в ходе эволюции. При сбалансированном рационе матери грудное молоко (ГМ) обеспечивает младенца высококачественными пищевыми нутриентами, необходимыми для его роста, развития и сохранения здоровья.

Состав ГМ динамичен и оптимально адаптирован к потребностям ребенка. Помимо питательных веществ, оно содержит обилие биологически активных компонентов: иммуноглобулины, факторы роста, микро-РНК, олигосахариды грудного молока (ОГМ), большое количество антимикробных и иммуномодулирующих молекул, обладающих противомикробным/противовоспалительным действием, снижая риск заболеваемости и смертности [2–6].

Кроме этого, ГВ положительно влияет и на организм женщины, снижая риск развития рака молочной железы и яичников [7].

Несмотря на доказанную эффективность ГВ в отношении как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний, доля младенцев на ГВ, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, остается недостаточной – менее 50% [8–10].

По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, на декабрь 2020 г. доля детей на ГВ в возрасте от 3 до 6 мес. составила 43,9% и от 6 до 12 мес. – 39,2%¹. При этом средняя продолжительность исключительно ГВ соответствовала всего 1 мес. против рекомендуемых ВОЗ 6 мес.; преимущественно ГВ – 4 мес., а общая продолжительность ГВ – 10,6 мес. [11]. Среди всех регионов РФ в Москве отмечена самая низкая продолжительность ГВ: исключительно ГВ – 0,3 мес., преимущественно ГВ – 2 мес., любое ГВ – до 6 мес. Такая малая

частота ГВ, вероятнее всего, обусловлена интенсивностью жизни в крупнейшем мегаполисе страны и более ранним выходом на работу матери из декретного отпуска [12].

Существует ряд причин и обстоятельств, при которых ребенок лишается материнского молока. Но как бы там ни было, всегда следует помнить, что введение докорма или полный перевод ребенка на искусственное вскармливание (ИВ) должны быть строго обоснованными и осуществляться только в тех случаях, когда необходимость введения молочной формулы (МФ) в рацион ребенка является объективной, а весь арсенал средств, направленных на стимуляцию лактации, оказался неэффективным.

В такой ситуации перед педиатром встает нелегкий вопрос выбора высококачественной МФ, которые, конечно, разработаны с максимальной адаптацией молока сельскохозяйственных животных к составу ГМ, но никогда не смогут стать совершенной его копией.

МФ на основе коровьего и козьего молока, особенно стартовые, соответствуют строгим правилам, регулирующим содержание в них белков, углеводов, липидов, минералов и витаминов, для обеспечения оптимального роста и развития младенцев².

С годами особый интерес стало вызывать качество формул на основе козьего молока, благодаря полученным данным о его преимуществах в многочисленных международных исследованиях.

МОЛОЧНЫЕ ФОРМУЛЫ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

Во многих странах мира, в т. ч. и в РФ, доступны молочные формулы на основе козьего молока (GMF), которые одобрены Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (EFSA) [13].

Систематический обзор и метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в соответствии с рекомендациями Кокрановского руководства [14], обобщил текущие данные по эффективности использования стартовых GMF по

¹ Статистика по грудному вскармливанию в России с 1991 по 2022 г. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A02016R0127-20210408>.

сравнению с идентичными CMF и репрезентировал результаты в соответствии с отчетностью для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [15]. В качестве контроля выступили дети исключительно на ГВ. Представленные данные не выявили существенных различий в антропометрических параметрах и частоте стула, а также в симптомах пищевой аллергии и/или атопического дерматита между детьми, вскармливаемыми GMF, по сравнению с CMF. Нежелательные явления были схожими в обеих группах [16].

Получены результаты о высокой пищевой ценности и полезных свойствах козьего молока [17, 18]. Также проведенные РКИ доказали адекватность его использования в питании как у здоровых детей раннего возраста, так и у малышей с выраженной недостаточностью питания GMF в сравнении с CMF. Динамика массо-ростовых прибавок на фоне получения исследуемых продуктов в группах идентична [19, 20].

Для подтверждения безопасности и биологической ценности GMF необходима оценка вкусовых предпочтений у маленьких пациентов. Именно сенсорные характеристики детских МФ – ключевой фактор, способствующий к их принятию ребенком на ИВ.

В большинстве исследований изучалась вкусовая приемлемость обычных CMF по сравнению с формулами на основе сои или глубокого гидролиза белков коровьего молока (БКМ) [21–23].

Проведенное в Париже и его окрестностях многоцентровое двойное слепое РКИ оценило пищевое поведение и аппетит детей первых 4 мес. жизни на ИВ. В исследование было включено 64 здоровых младенца. Детей разделили на две группы с учетом предлагаемого продукта (GMF и CMF). Авторы отметили, что младенцы, получавшие GMF, демонстрировали лучший общий аппетит, чем младенцы, которых кормили CMF. Такое разнообразие в предпочтении малышей, возможно, связано различиями в составе этих формул, а именно белковых и липидных профилей. Кроме того, дети, вскармливаемые GMF, имели лучшее качество жизни. Не было никакой разницы в удовольствии от еды между группами [24]. Эти результаты показывают, что GMF может быть привлекательной альтернативой CMF.

Состав формулы GMF существенно не отличается от формулы CMF, но имеет ряд особенностей, которые обеспечивают первому продукту технологические (физико-химические) преимущества. Скорее всего, это связано с составом сырья, используемого для производства этих формул. Установлено, что на композицию нутриентов молока влияет несколько факторов, наиболее значимыми из которых считаются: вид и возраст животного, порода, метод животноводства, сезон сбора молока, способ доения, рацион питания и длительность лактации [25–27]. Например, Н.С. Lythgoe еще в 1940 г. провел непосредственный анализ 335 образцов от отдельных коз из 21 стада в Массачусетсе. Пробы молока собирали в течение 16 мес. Работа подтвердила высокую индивидуальную и сезонную изменчивость общего содержания сухих веществ. В первую очередь это касалось вариабельности

жирового компонента, который был более выражен у коз, чем у коров [28].

В последнее время большое внимание при разработке детских формул уделяют биологически активным компонентам, таким как свободные аминокислоты, нуклеотиды, полиамины, факторы роста, поскольку они содержатся в ГМ.

ЛИНЕЙКА KABRITA® GOLD

К современным адаптированным продуктам на основе козьего молока справедливо относят линейку молочных формул Kabrita® Gold (Ausnutria Nutrition B.V., Голландия), которые дифференцированы в соответствии с возрастом:

- с рождения до 6 мес. – Kabrita® 1
- от 6 до 12 мес. – Kabrita® 2
- старше 12 мес. – Kabrita® 3.

Двойное слепое РКИ с участием более 1 200 детей первых 6 мес. жизни подтвердило безопасность, хорошую переносимость и адекватную питательную ценность смеси на основе козьего молока. Дети, получавшие данный продукт, имели аналогичные показатели массы, длины тела и окружности головы по отношению к детям на ГВ [19].

Применение инновационных технологий при производстве продуктов позволяет сохранить все те ценные природные компоненты, присущие козьему молоку, и сбалансировать его состав в соответствии с регламентирующими документами^{3,4} [12].

Состав макро-, микронутриентов и энергетической ценности формул Kabrita® Gold (Голландия) представлены в *таблице*.

Как видно из *таблицы*, уровень общего белка в стартовой и последующих формулах уменьшен, доля сывроточной фракции – увеличена, особенно это касается стартового продукта, предназначенного для вскармливания детей первого полугодия жизни. Кроме этого, в формуле, как и в цельном молоке, остаются доминирующими α -лактальбумин и β -CN, а также практически отсутствует α S1-CN, что напоминает белковую композицию ГМ. Благодаря такой комбинации белков питание Kabrita® Gold способствует комфортному пищеварению у ребенка.

Ранее А. Maathuis et al. в своей работе отметили, что в течение 2 ч после кормления грудью переваривается до 50% белков грудного молока, аналогичная картина отмечалась и при кормлении детей смесью на основе козьего молока (GMF), тогда как у детей на CMF за это время белок усваивался только на 35%. Коагулят, образованный в результате гидролиза продукта GMF, имел рыхлую, нежную структуру в отличие от коагулята коровьего молока. Высвобождение пептидов из жидкой фазы происходило легче, что обеспечивало их более быстрое усвоение. Авторы пришли к заключению, что белковый

³ Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013).

⁴ Решение Совета ЕЭК от 23.09.2022 №143 «О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013)».

● **Таблица.** Состав макро-, микронутриентов и энергетической ценности формул Kabrita® Gold (Голландия)
● **Table.** Macro and micronutrients composition and energy value of Kabrita® Gold formulas (Holland)

Пищевые вещества	Козье молоко в 100 мл	Молочные смеси Kabrita® Gold			Технический регламент ⁵	
		Kabrita® 1	Kabrita® 2	Kabrita® 3	0–5 мес.	6–12 мес.
Белки, г	3,0	1,3	1,4	2,0	1,2–1,7	1,2–2,1
Сывороточные белки, %	25	63	60	45	50–70	35
Жиры, г	4,2	3,4	3,4	3,5	3,0–4,0	2,5–4,0
Линолевая кислота, г	0,6	0,54	0,54	0,49	0,4–0,8	0,4–0,8
α-линоленовая кислота, мг		56	55	51		
Докозагексаеновая кислота (DHA), мг		13,3	13,9	10,6	-	-
Арахидоновая кислота (ARA), мг		14,6	15,2	10,6	-	-
1,3-диолеол 2-пальмитоил DigestX, г	-	0,67	0,67	0,59	-	-
Углеводы, г	4,5	7,5	8,2	7,8	6,5–8,0	7,0–9,0
в т.ч. лактоза, г (%)	100	7,0 (93,3%)	7,6 (92,7%)	7,2 (97,4,3%)	Не менее 65%	65%
Пребиотики, г	0,006–0,035 [29]	0,31	0,33	0,34	-	-
Фруктоолигосахариды (ФОС), г	-	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Галактоолигосахариды (ГОС), г	-	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Энергоценность, ккал	68	67	70	71	64-70	64–75
Минеральные вещества						
Калий, мг	145	78	85	129	40-80	50–90
Магний, мг	14	5,8	6,3	9,0	3–9	5–10
Натрий, мг	47	27	29	28	15–30	15–30
Кальций, мг	143	42	50	132	33–70	40–80
Фосфор, мг	89	31	36	66	15–40	20–40
Железо, мкг	100	520	880	980	300–800	700–1400
Цинк, мкг	410	600	500	540	300–1000	400–1000
Медь, мкг	20	44	51	30	30–60	40–100
Витамины						
С, мг	2,0	9,4	9,5	11	5,5–15	5,5–15
В1, мг	0,04	0,06	0,07	0,07	0,04–0,1	0,04–0,1
В2, мг	0,14	0,10	0,09	0,12	0,05–0,1	0,6–0,15
В6, мг	0,05	0,04	0,05	0,05	0,03–0,1	0,04–0,1
В12, мкг	0,1	0,24	0,20	0,19	0,1–0,3	0,1–0,3
РР (ниацин), мг	0,3	0,59	0,66	0,24	0,2–1,0	0,3–1,0
Фолиевая кислота, мкг	1,0	11	9,4	9,7	6–15	6–15
А, мкг – экв.	60	61	50	82	40–100	40–80
Д, мкг	0.06	0,89	0,98	1,1	0,75–1,25	0,8–1,25
Е, мг	0,09	0,78	0,79	1,2	0,4–1,2	0,4–1,2

- **Таблица (окончание).** Состав макро-, микронутриентов и энергетической ценности формул Kabrita® Gold (Голландия)
- **Table (ending).** Macro and micronutrients composition and energy value of Kabrita® Gold formulas (Holland)

Пищевые вещества	Козье молоко в 100 мл	Молочные смеси Kabrita® Gold			Технический регламент ⁵	
		Kabrita® 1	Kabrita® 2	Kabrita® 3	0–5 мес.	6–12 мес.
Биотин, мкг	0,0031	2,1	2,1	2,4	0,1–0,4	0,1–4,0
Холин, мг	12,1	21,0	18,4	20,0	5,0–35,0	5,0–35,0
Инозитол, мг	11,0	5,3	5,4	6,9	2,0	2,0–28,0
Таурин, мг		5,3	4,9	6,0	8	8
L-карнитин, мг		1,3	1,3	1,6	Не более 2,0	
Нуклеотиды, мг		2,6	2,7	2,8	Не более 3,5	
Пробиотик, Bifidobacterium lactis BB-12, КОЕ/г	-	4*10 ⁶	4*10 ⁶	4*10 ⁶	Не менее 1*10 ⁶	
Осмосность, мОсм/кг	390	300	315	-	290–320	

⁵ Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013).

компонент GMF переваривается и усваивается подобно белкам ГМ [30].

В смеси Kabrita® Gold жировой компонент формулы обогащен липидным комплексом DigestX® на основе комплекса растительных масел с включением триглицеридов специальной структуры, именно он приближает состав продукта к жирнокислотному спектру ГМ с сохранением малого размера жировых глобул. Достоинством липидного комплекса DigestX® является наличие пальмитиновой кислоты в Sn-2-положении в молекуле триглицерида (β-пальмитат), что также идентично ГМ.

Пальмитиновая кислота (C16:0) превалирует среди насыщенных жирных кислот в зрелом женском молоке. Около 75% всех молекул пальмитиновой кислоты в триглицеридах ГМ находится в β-позиции, поэтому в процессе расщепления не образуются нерастворимые кальциевые мыла, что оказывает благоприятный эффект на усвоение жира и энергетическое обеспечение грудных детей, оптимизирует всасывание кальция, улучшает пищеварение и предупреждает появление запоров [31–36].

Кроме этого, в состав формул Kabrita® Gold дополнительно введены эссенциальные ПНЖК класса ω-3 и ω-6 и их производные: докозагексаеновая (DHA) и арахидоновая (ARA) жирные кислоты, биологическая роль которых состоит в синтезе эйкозаноидов (простагландин и лейкотриенов), регулирующих процессы воспаления и иммунного ответа, а также в формировании практически всех клеточных мембран организма, особенно в нервных клетках мозга и глаз. DHA составляет около 40% всех полиненасыщенных жиров, встречающихся в головном мозге человека.

Углеводный компонент формул Kabrita® Gold на 92–97% сформирован лактозой с добавлением модифицированного кукурузного крахмала. Общее содержание лактозы в формулах приближено к рекомендуемому.

Олигосахариды естественным образом присутствуют в детских продуктах на основе козьего молока. В исследовании A. Leong изучались пребиотические и противомикробные свойства природных олигосахаридов

в детских МФ (стартовых и последующих) на основе козьего молока. Результаты доказали бифидогенные (усиление роста бифидобактерий и лактобацилл) и антипатогенные адгезивные свойства (снижение адгезии *E. coli* NCTC 10418 и *S. Typhimurium*) олигосахаридов, присутствующих в продуктах. Помимо этого, в формулах определили 14 олигосахаридов, аналогичных олигосахаридам цельного козьего молока (ОКМ). Из них пять (2'-фукозиллактоза, 3'-сиалиллактоза, 6'-сиалиллактоза, лакто-N-гексаоза и лакто-N-неотетраоза) оказались идентичны олигосахаридам грудного молока (ОГМ). Очень важно, что эти 14 изученных ОКМ сохраняли свои свойства при тепловой обработке во время производства МФ [37, 38].

Дополнительно к естественным ОКМ формула саплементирована пребиотическими добавками галакто- и фруктоолигосахаридами (ГОС и ФОС). Подобно натуральным олигосахарам (ОГМ и ОКМ), ГОС и ФОС индуцируют рост индигенной микробиоты, подавляют патогенную и, по некоторым данным, способны влиять на иммунную систему малыша через активацию рецепторов иммунокомпетентных клеток.

Работа A.N. Phoem продемонстрировала, что экстракт пребиотиков, введенный в рацион младенцев, обеспечивает доминирующий рост бифидобактерий и лактобацилл, а также способствует расширению популяции бактериоидов на первых этапах формирования микробиоценоза. Выравнивание видового состава микроорганизмов в сторону комменсалов сопровождается увеличением продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) с преобладанием в их спектре уксусной и молочной кислот. Закисление внутрипросветной среды подавляет рост потенциально патогенных микроорганизмов, а следовательно, снижает воспалительный процесс со стороны слизистой оболочки кишечника [39].

Таким образом, пролиферативный рост и разнообразие видов бифидобактерий и лактобацилл – важный определяющий фактор профилактики развития функциональных и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Кроме этого, в формулы включены пробиотические компоненты, представленные максимально изученным на сегодняшний день штаммом *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), который обеспечивает антагонистическую активность к большинству патогенных возбудителей (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* и др.), улучшает барьерную функцию кишечного эпителия и секретирует вещества, обладающие не только антибактериальными свойствами, но и противоопухолевой активностью за счет стимуляции NK-клеток [40–43].

Мировые регуляторы рынка пищевой продукции и детского питания документально признали высокую степень гарантийности BB-12®. Европейское агентство по безопасности продуктов питания присвоило штаммам вида *Bifidobacterium animalis lactis* статус квалифицированной презумпции надежности⁶ [44]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration) определяет штамм BB-12® как общепризнанно безопасный для использования в качестве ингредиента порошковых детских смесей, предназначенных для потребления доношенными и недоношенными младенцами [43, 45].

Молочные формулы Kabrita® Gold содержат витамины и минеральные вещества в соответствии с физиологическими потребностями детей.

Учитывая низкий уровень в козьем молоке витаминов E, C, B₁₂, фолиевой кислоты, железа, в состав продуктов компании Ausnutria Nutrition B.V., Голландия добавлены эти важные нутриенты. Кроме того, в них введены L-карнитин, таурин, холин, нуклеотиды, которые позитивно влияют на обменные процессы в организме, развитие мозга и зрения, созревание иммунной и пищеварительной систем.

Несмотря на то что нуклеотиды не относятся к эссенциальным соединениям, но в связи с интенсивным ростом и развитием младенцев введение их в формулы считается необходимым. Продукты Kabrita® Gold, по сравнению с CMF, содержат в 4–5 раз больше природных нуклеотидов, что ставит их на шаг ближе к ГМ, обуславливая комфорт и качество жизни ребенка.

Чрезвычайно важным аспектом при разработке МФ является показатель осмоляльности (количество осмотически активных частиц, находящихся в 1 л раствора), который определяется концентрацией белков и солей. Допустимая концентрация рассчитывается таким образом, чтобы нагрузка на почки находилась в пределах возможностей детского организма. Осмоляльность ГМ – 240–280 мОсм/л, что соответствует возможностям детского организма. И не случайно данные значения служат золотым стандартом и рекомендованы ВОЗ для стартовых МФ. Осмоляльность Kabrita® 1 – 300 мОсм/л, что укладывается в норматив [27, 28].

Исследование, проведенное группой отечественных ученых, показало, что кормление младенцев Kabrita® Gold формирует адекватный нутритивный статус даже при наличии умеренного дефицита питания на фоне

задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и постнатальной гипотрофии I ст. [46].

Таким образом, смеси Kabrita® Gold имеют сбалансированный макро- и микронутриентный состав, обогащены эссенциальными факторами питания, соответствуют санитарно-гигиеническим требованиям, предъявляемым к данной категории пищевых продуктов, что позволяет рассматривать их как альтернативу современным детским CMF и использовать в питании не только здоровых детей раннего возраста, но и при наличии легкой формы недостаточности питания.

СМЕСИ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) часто встречаются у детей первого полугодия жизни и нарушают качество жизни семьи, повышая тревожность, стресс и разочарование [47–49].

Чаще всего клиническая симптоматика представлена срыгиваниями, нарушением ритма дефекации, газообразованием, вздутием живота, беспокойством, продолжительным плачем, возможно, и нарушением сна. Представленные синдромы в 95% случаев наблюдаются в различных комбинациях, значительно реже (4%) – как один изолированный синдром [50].

Хотя ГВ – наиболее подходящий способ кормления младенцев в первые месяцы жизни, большинство младенцев перестают получать грудь матери в этот период [8–11].

При наличии ФРОП как родители, так и врачи считают, что смена одной молочной формулы на другую может облегчить симптомы ФРОП у младенцев, находящихся на ИВ.

Например, до 50% родителей сообщают о частичном или полном переводе своего младенца на новую формулу в первые месяцы жизни при наличии у него симптомов ФРОП (срыгивания, колики, беспокойство) [51].

Несмотря на трудности с выбором оптимального продукта для кормления младенцев, страдающих ФРОП, на сегодняшний день не существует объективных критериев, которые педиатры могли бы использовать в повседневной клинической практике для объективной оценки достоверности, что перевод (переход) на новую формулу положительно повлияет на купирование симптомов.

Долгосрочное РКИ, проведенное S.J. Zhou, в котором приняли участие младенцы на ГВ и на ИВ, получавшие GMF или CMF в течение первого года жизни, показало схожие результаты роста и питания, характер стула и легкость привыкания к пище. Хотя младенцы, которые находились на смешанном или искусственном вскармливании GMF, имели стул по качественным характеристикам более близкий к таковому у младенцев на ГВ, чем младенцы, которых кормили CMF [52].

В другом РКИ авторы сообщили о сопоставимой частоте ФРОП у детей, которых кормили GMF или CMF. Однако дети, получавшие GMF, имели больше

⁶ Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Уведомление GRAS. Ответное письмо агентства, уведомление GRAS No. GRN 000049. 2002.

ежедневных дефекаций по сравнению с группой СМФ ($p = 0,01$). Количество пациентов с запорами и длительным плачем не различалось в обеих группах [19]. Аналогичные данные получили в исследовании T. He et al. у младенцев в течение 4 мес., получавших GMF или СМФ на основе сыворотки [53].

В свою очередь, ряд научных клинических работ по эффективности применения линейки молочных формул на основе козьего молока подтверждает, что данные продукты не только хорошо переносятся, но и способствуют купированию таких ФРОП, как метеоризм, срыгивания, склонность к запорам, обеспечивая стабильные прибавки массы тела [30, 46].

Исследование Y. Meijer-Krommenhoek, оценивая по методике WHOQOL-BREF, разработанной ВОЗ, качество жизни младенцев с минимальными симптомами ФРОП в первые 4 мес. жизни и их семей, показало, что качество жизни родителей, чьи дети получали GMF, улучшилось быстрее на 11 дней по сравнению с семьями, в которых детей кормили стандартной молочной формулой, обогащенной *L. reuteri* (14-й день и 28-й день соответственно) [54].

Интересное изучение влияния смеси на основе козьего молока на сон ребенка, проведенное в научных центрах Нидерландов и Германии, включало 230 здоровых детей первых 6 мес. жизни. Анализ длительности сна выявил, что при сокращении общей продолжительности сна (по мере взросления ребенка) время дневного сна у младенцев на данной смеси сравнимо с продолжительностью сна у младенцев на ГВ и на 30 мин больше, чем у младенцев, которых кормили формулой на основе коровьего молока ($p < 0,06$). Кроме того, общая продолжительность сна у детей на смеси на основе козьего молока существенно выше, чем у детей на формуле из коровьего молока. Эта разница отчетливо прослеживалась на 28-й день приема продукта ($p < 0,06$) [55].

Работа, выполненная отечественными авторами, по эффективности использования адаптированной формулы на основе козьего молока в питании здоровых детей первого года жизни продемонстрировала

хорошую переносимость продукта в 96,8% случаев, уменьшение доли детей с ФРОП (срыгивание, колики, запор, жидкий стул, метеоризм) по сравнению со стандартной формулой на основе коровьего молока, обогащенной пребиотиками. Особое внимание ученые обратили на качественные изменения консистенции стула на фоне приема смеси Kabrita® 1. Показано значимое снижение количества детей с плотным и жидким стулом (с 16 до 6% и с 7,6 до 4,3% соответственно) [56].

Таким образом, формулу Kabrita® 1 Gold, благодаря природным особенностям сырья, саплементации запатентованным комплексом DigestX® с высоким содержанием β -пальмитата и пребиотиками ГОС и ФОС, следует считать продуктом функционального питания, способствующим становлению оптимального состава микробиоты, улучшению энергообмена, пищеварения, формированию мягкого стула, что профилактирует развитие ФРОП у младенцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молочные формулы для младенцев, изготовленные на основе козьего молока, имеют специфическую уникальность, которая заключается в структурной индивидуализации самого молока, а именно в преобладании белков с малой молекулярной массой, низким или нулевым содержанием α S1-казеина, отсутствием β -A1-казеина, в наличии жировых глобул малого размера и олигосахаров, а также относительно высокого естественного уровня некоторых витаминов и минералов. Все это способствует образованию мягкого, нежного сгустка и мелких неплотных хлопьев, облегчая переваривание молока протеолитическими ферментами, нормализуя кишечную микробиоту, обеспечивая усвояемость питательных веществ, формирование защитного барьера, развитие интеллекта и поведенческой модели, а также гармоничное созревание организма в целом.



Поступила / Received 13.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2024
Принята в печать / Accepted 31.01.2024

Список литературы / References

1. Barker DJP. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health*. 2012;126(3):185–189. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.11.014>.
2. Сенькевич ОА, Плотоненко ЗА, Лемешенко ОВ. Медико-социальные аспекты практики грудного вскармливания: мнение матерей детей первых двух лет жизни. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(2):42–46. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-2-42-46>.
Senkevich OA, Platonenko ZA, Lemeschenko OV. Medical and social aspects of breastfeeding practice: the opinion of mothers of children in the first two years of life. *Pediatric Nutrition*. 2019;17(2):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-2-42-46>.
3. Полянина ЕЗ. Трудности грудного вскармливания: пути решения проблемы. *Медицинский совет*. 2021;11(1):7–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-7-13>.
Polyanina EZ. Difficulties in breastfeeding: ways to solve the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;11(1):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-7-13>.
4. Сагитова ГР, Антонова АА, Давыдова ОВ, Середина ВМ, Шульдайс ВА, Ключева НВ. Естественное вскармливание детей первого года жизни. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;17(3):60–65. <https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.3.60.65>.
5. Сагитова ГР, Антонова АА, Давыдова ОВ, Середина ВМ, Шульдайс ВА, Ключева НВ. Natural feeding children in the first year of life. *Astrakhan Medical Journal*. 2022;17(3):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.3.60.65>.
5. Татарчук ЕА, Эфендиева СК, Антонова АА, Яманова ГА, Ширванов АМ, Даурбеков ТГ, Кураева АК. Оценка распространенности грудного вскармливания в Кизлярском районе республики Дагестан. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;109(7):110–113. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.109.7.055>.
Tatarchuk EA, Efendieva SK, Antonova AA, Yamanova GA, Shirvanov AM, Daurbekov TG, Kuraeva AK. An evaluation of the prevalence of breastfeeding in the Kizlyar district of the Republic of Dagestan. *International Research Journal*. 2021;109(7):110–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.109.7.055>.
6. Moubareck CA. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients*. 2021;13(4):1123. <https://doi.org/10.3390/nu13041123>.
7. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and life-long effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7).

8. Rollins N, Piwoz E, Baker P, Kingston G, Mabaso KM, McCoy D et al. Marketing of commercial milk formula: A system to capture parents, communities, science, and policy. *Lancet*. 2023;401(10375):486–502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01931-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01931-6).
9. Baker P, Smith JP, Garde A, Grummer-Strawn LM, Wood B, Sen G et al. The political economy of infant and young child feeding: Confronting corporate power, overcoming structural barriers, and accelerating progress. *Lancet*. 2023;401(10375):503–524. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01933-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01933-X).
10. Pérez-Escamilla R, Tomori C, Hernández-Cordero S, Baker P, Barros AJD, Bégin F et al. Breastfeeding: Crucially important, but increasingly challenged in a market-driven world. *Lancet*. 2023;401(10375):472–485. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01932-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01932-8).
11. Сакевич В. Грудное вскармливание в России. *Демоскоп Weekly*. 2015;(651-652). Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2015/0651/reprod02.php>. Sakevich V. Breastfeeding in Russia. *Demoscope Weekly*. 2015;(651-652). (In Russ.) Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2015/0651/reprod02.php>.
12. Ладодо ОБ, Жданова СИ, Зубков ВВ, Козинцова ВМ, Дегтярев ДН, Рюмина ИИ и др. Грудное вскармливание в России: проблемы и перспективы. *Общественное здоровье*. 2023;3(1):18–32. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32>. Ladodo OB, Zhdanova SI, Zubkov VV, Kozintsova VM, Degtyarev DN, Ryumina II et al. Breastfeeding in Russia: problems and prospects. *Public Health*. 2023;3(1):18–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32>.
13. 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. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2603>.
14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley-Blackwell; 2022. 649 p. Available at: <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2017/01/cochrane-handbook-for-systematic-reviews-of-interventions.pdf>.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
16. Jankiewicz M, van Lee L, Biesheuvel M, Brouwer-Brolsma EM, van der Zee L, Szajewska H. The Effect of Goat-Milk-Based Infant Formulas on Growth and Safety Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(9):2110. <https://doi.org/10.3390/nu15092110>.
17. Jaafar SHS, Hashim R, Hassan Z, Arifin N. A Comparative Study on Physicochemical Characteristics of Raw Goat Milk Collected from Different Farms in Malaysia. *Trop Life Sci Res*. 2018;29(1):195–212. <https://doi.org/10.21315/tlsr2018.29.1.13>.
18. Abbas H, Hassan FH, Abd El-Gawad Enab A. Physicochemical Characteristics of goat's milk. *Igarss*. 2014;11(1):307–317.
19. Grant C, Rotherham B, Sharpe S, Scragg R, Thompson J, Andrews J et al. Randomised, double-blind comparison of goat milk and cow milk infant formula. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(11):564–568. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00722.x>.
20. Prosser C, McLaren R, Rutherford S, Hendriks A, Lowry D. *Digestion of milk proteins from cow or goat milk infant formula. Abstract of poster presented by Dr Colin Prosser at the Paediatric Society of New Zealand. 56th Annual Scientific Meeting, Queenstown, 26–29 August 2003*. Queenstown; 2023.
21. Beauchamp GK, Mennella JA. Flavor Perception in Human Infants: Development and Functional Significance. *Digestion*. 2011;83(1):1–6. <https://doi.org/10.1159/000323397>.
22. Nicklaus S. The Role of Dietary Experience in the Development of Eating Behavior during the First Years of Life. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(3):241–245. <https://doi.org/10.1159/000465532>.
23. Mennella JA, Beauchamp GK. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum. Dev.* 2002;68(2):71–82. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(02\)00008-7](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(02)00008-7).
24. Jung C, González Serrano A, Batard C, Seror E, Gelwane G, Poidvin A et al. Whole Goat Milk-Based Formula versus Whey – Based Cow Milk Formula: What Formula Do Infants Enjoy More? A Feasibility, Double – Blind, Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(18):4057. <https://doi.org/10.3390/nu15184057>.
25. Stergiadis S, Berlitz CB, Hunt B, Garg S, Ian Givens D, Kliem KE. An update to the fatty acid profiles of bovine retail milk in the United Kingdom: Implications for nutrition in different age and gender groups. *Food Chem*. 2019;276:218–230. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.165>.
26. Currò S, De Marchi M, Claps S, Salzano A, De Palo P, Manuelian CL, Neglia G. Differences in the Detailed Milk Mineral Composition of Italian Local and Saanen Goat Breeds. *Animals (Basel)*. 2019;9(7):412. <https://doi.org/10.3390/ani9070412>.
27. Stergiadis S, Bieber A, Chatzidimitriou E, Franceschin E, Isensee A, Rempelos L et al. Impact of US Brown Swiss genetics on milk quality from low-input herds in Switzerland: Interactions with season. *Food Chem*. 2018;251:93–102. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.077>.
28. Lythgoe HC. Composition of goat milk of known purity. *J Dairy Sci*. 1940;23:1097–1108.
29. Van Leeuwen SS, Schoemaker RJ, Timmer CJ, Kamerling JP, Dijkhuizen L. Use of Wisteria floribunda agglutinin affinity chromatography in the structural analysis of the bovine lactoferrin N-linked glycosylation. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(9):1444–1455. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.12.014>.
30. 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>.
31. Giovannini M, Riva E, Agostoni C. Fatty acids in pediatric nutrition. *Pediatr Clin North Am*. 1995;42(4):861–877. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)39021-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)39021-6).
32. Breckenridge WC, Marai L, Kuksi A. Triglyceride structure of human milk fat. *Can J Biochem*. 1969;47(8):761–769. <https://doi.org/10.1139/o69-118>.
33. Lopez A, Castellote-Bargalló AI, Campoy-Folgoso C, Rivero-Urgel M, Tormo-Carnicé R, Infante-Pina D, López-Sabater MC. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces. *Early Hum Dev*. 2001;65(5):583–594. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(01\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00210-9).
34. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, Abbott R, Quinlan PT, Wells JC et al. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(5):920–927. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.5.920>.
35. Carnielli VP, Luijckendijk IH, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Sauer PJ. Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(5):553–560. <https://doi.org/10.1097/00005176-199612000-00007>.
36. Koo WW, Hockman EM, Dow M. Palm olein in the fat blend of infant formulas; effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(2):117–122. <https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719521>.
37. Leong A, Liu Z, Almshawit H, Zisu B, Pillidge C, Rochfort S, Gill H. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. *Br J Nutr*. 2019;122(4):441–449. <https://doi.org/10.1017/S000711451900134X>.
38. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from Milk. *J Nutr*. 2007;137(3):847–849. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.847S>.
39. Phoen AN, Voravuthikunchai SP, Eleutherine Americana as a growth promoter for infant intestinal microbiota. *Anaerobe*. 2013;20:14–19. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.01.004>.
40. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12(®). *Microorganisms*. 2014;2(2):92–110. <https://doi.org/10.3390/microorganisms2020092>.
41. Ba Z, Lee Y, Meng H, Kris-Etherton PM, Rogers CJ, Lewis ZT et al. Matrix Effects on the Delivery Efficacy of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 on Fecal Microbiota, Gut Transit Time, and Short-Chain Fatty Acids in Healthy Young Adults. *mSphere*. 2021;6(4):e000842. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00084-21>.
42. Merenstein D, Fraser CM, Roberts RF, Liu T, Grant-Beurmann S, Tan TP et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 Protects against Antibiotic-Induced Functional and Compositional Changes in Human Fecal Microbiome. *Nutrients*. 2021;13(8):2814. <https://doi.org/10.3390/nu13082814>.
43. Hui Y, Smith B, Mortensen MS, Krych L, Sørensen SJ, Greisen G et al. The effect of early probiotic exposure on the preterm infant gut microbiome development. *Gut Microbes*. 2021;13(1):195111. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1951113>.
44. Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M et al. Update of the list of qualified presumption of safety (QPS) recommended microbiological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 17: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2022. *EFSA J*. 2023;21(1):e07746. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7746>.
45. Larnkjær A, Michaelsen KF, Rytter MJH, Mølgaard C, Laursen RP. Effect of probiotics on thymus size and markers of infection in late infancy: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2021;89(3):563–568. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0895-5>.
46. Боровик ТЭ, Семенова НН, Лукоянова ОЛ, Звонкова НГ, Скворцова ВА, Захарова ИН, Степанова ТН. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):8–16. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.553>. Borovik TE, Semenova NN, Lukoyanova OL, Zvonkova NG, Skvortsova VA, Zakharova IN, Stepanova TN. On the possibility of goats milk and adapted

- goat milk formulas usage in children feeding. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.553>.
47. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, Bonci E, Cavataio F, Di Prima L et al. Gastro-intestinal symptoms in infancy: A population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. 2005;37(6):432–438. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.01.009>.
 48. van Tilburg MAL, Levy RL, Walker LS, Von Korff M, Feld LD, Garner M et al. Psychosocial mechanisms for the transmission of somatic symptoms from parents to children. *World J Gastroenterol*. 2015;21(18):5532–5541. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i18.5532>.
 49. Long T, Johnson M. Living and coping with excessive infantile crying. *J Adv Nurs*. 2001;34:155–162. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2001.01740.x>.
 50. Шумилов ПВ, Медведева АП. Эффективность комплексной диетотерапии функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей первого года жизни: результаты анкетирования педиатров в РФ. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;12(6):50–57. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2017-6-50-57>.
Shumilov PV, Medvedeva AP. The effectiveness of complex diet therapy of functional gastrointestinal disorders in infants of the first year of life: results of a questionnaire survey of paediatricians in the RF. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2017;12(6):50–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2017-6-50-57>.
 51. Nevo N, Rubin L, Tamir A, Levine A, Shaoul R. Infant feeding patterns in the first 6 months: An assessment in full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(2):234–239. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31803e1706>.
 52. Zhou SJ, Sullivan T, Gibson RA, Lönnerdal B, Prosser CG, Lowry DJ, Makrides M. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: A double-blind randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2014;111(9):1641–1651. <https://doi.org/10.1017/S0007114513004212>.
 53. He T, Woudstra F, Panzer F, Haandrikman A, Verkade HJ, van Lee L. Goat Milk Based Infant Formula in Newborns: A Double-Blind Randomized Controlled Trial on Growth and Safety. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75:215–220. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003493>.
 54. Meijer-Krommenhoek Y, van Lee L, Brouwer-Brolsma E, Escobar AL, Lopez MS, Pellis L. Goat milk based infant formula improves gastro-intestinal discomfort in infants in a randomized controlled pilot study. *Poster Nutr Growth*. 2021. Available at: https://cdn.shopify.com/s/files/1/0014/8488/1984/files/AUSNUTRIA_Kabrita_HCP_CoMiSS_N_G_poster_online_versie.pdf.
 55. van Lee L, Meijer-Krommenhoek Y, He T, Verkade HJ, Panzer F, Ausnutria BV. Sleep duration in infants fed goat milk-based infant formula: Secondary outcomes of a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(2):988. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666856>.
 56. Боровик ТЭ, Семенова НН, Лукьянова ОЛ, Звонкова НГ, Бушуева ТВ, Степанова ТН и др. Эффективность использования адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого года жизни: результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(3):226–234. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1733>.
Borovik TE, Semenova NN, Lukoyanova OL, Zvonkova NG, Bushueva TV, Stepanova TN et al. Efficiency of using the adapted goat's milk formula in the diet of healthy young infants: a multicenter prospective comparative study. *Current Pediatrics*. 2017;16(3):226–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1733>.

Информация об авторе:

Богданова Наталья Михайловна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; natasha.bogdanov@mail.ru

Information about the author:

Natalia M. Bogdanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; natasha.bogdanov@mail.ru

Дают ли рутинные вопросы достоверную информацию о питании пациента: описание результатов анкетирования родителей детей с опухолями центральной нервной системы на втором этапе реабилитации

А.Ю. Вашура^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>, andrey.vashura@fccho-moscow.ru

А.А. Пятаева³, pyataeva@yandex.ru

С.С. Лукина¹, svetlana.lukina@fccho-moscow.ru

Е.В. Брынза¹, ekaterina.brynza@fccho-moscow.ru

А.Ф. Карелин¹, <https://orcid.org/0000-0001-6383-2822>, Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru

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

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

³ Научно-практический центр медико-социальной реабилитации инвалидов имени Л.И. Швецово; 125362, Россия, Москва, ул. Лодочная, д. 15, корп. 2

Резюме

Введение. Течение опухолей центральной нервной системы у детей и их терапия ассоциированы с нутритивными нарушениями, сохраняющимися после окончания противоопухолевого лечения. Важным является определение проблем с питанием, которое обычно проводится в виде опроса врачом, которому также необходимо осознавать и понимать степень выполнения назначений по месту жительства.

Цель. Изучить проблемы организации нутрициологического сопровождения детей с опухолями центральной нервной системы после окончания противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование, которое включало письменный опрос, участвовали родители 71 пациента с опухолями центральной нервной системы, от 10 до 18 лет, проходивших плановую реабилитацию в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле». Анкета включала вопросы, которые обычно задает диетолог во время консультации, с вариантами ответов, а также описание режима питания и привычного рациона в течение дня. Включены данные антропометрии (z-значения роста, индекс массы тела).

Результаты и обсуждение. По величине индекса массы тела 45% детей имели отклонения. Ответы на рутинные вопросы «Какой у ребенка аппетит?» и «Имеются ли (какие) проблемы с питанием?» были неинформативными, не совпадали с реальным составом рациона и режимом питания. Более точно родители отвечали на вопросы «Есть ли (какие) проблемы с организацией питания?» и «...ассоциированные с приемом пищи?». Были назначены диеты (щадящая и «низкоуглеводная») 29,6% детей, но только 8,5% их соблюдали. Отмечали периодическую «физическую истощаемость» 58%, лишь 7% занимаются дома лечебной физической культурой. Только 2 ребенка получают нутритивную поддержку. Анализ рациона и режима питания выявил существенные проблемы у 61% детей.

Выводы. В рутинном врачебном опросе недостаточно простых вопросов об аппетите и «есть ли проблемы с питанием». Недостаточна только простая антропометрия. Анкетирование показало свою эффективность, но нужен анализ анкеты. Не все пациенты могут соблюдать диетологические рекомендации, нужно учитывать мотивацию и понимание и родителей, и детей.

Ключевые слова: педиатрия, онкология, реабилитация, питание, нутритивный статус

Для цитирования: Вашура АЮ, Пятаева АА, Лукина СС, Брынза ЕВ, Карелин АФ. Дают ли рутинные вопросы достоверную информацию о питании пациента: описание результатов анкетирования родителей детей с опухолями центральной нервной системы на втором этапе реабилитации. *Медицинский совет.* 2024;18(1):164–174. <https://doi.org/10.21518/ms2024-042>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Do routine questions provide reliable information about the patient's diet: the results of the survey of parents of children with brain tumors being on the 2nd rehabilitation period

Andrey Yu. Vashura^{1,2}✉, <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>, andrey.vashura@fccho-moscow.ru

Alfiya A. Pyataeva³, pyatayevaaa@yandex.ru

Svetlana S. Lukina¹, svetlana.lukina@fccho-moscow.ru

Ekaterina V. Brynza¹, ekaterina.brynza@fccho-moscow.ru

Alexander F. Karelin¹, <https://orcid.org/0000-0001-6383-2822>, Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru

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

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

³ Shvetsova Scientific and Practical Center for Medical and Social Rehabilitation: 15/2, Lodochnaya St., Moscow, 125362, Russia

Abstract

Introduction. The course of central nervous system tumors in children and their therapy are associated with nutritional disorders that persist after the end of antineoplastic treatment. It is important to determine nutritional problems, which is usually carried out in the form of a survey by a physician. He also needs to be aware and understand the degree of fulfillment of appointments by patient at home.

Aim. To study the problems of organizing nutritional support for children with tumors of the central nervous system after the end of antitumor treatment.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted, which included a survey, involving the parents of 71 patients with central nervous system tumors, aged 10 to 18 years, undergoing routine rehabilitation at the Russian Field Medical and Rehabilitation Scientific center. The survey included questions that a nutritionist usually asks during a consultation, with answer options, as well as a description of the diet and usual food intake. Anthropometry data (z-score of height-on-age, BMI) are included.

Results. 45% of the children had deviations in BMI. The answers to the routine questions "What is the child's appetite" and "Are there (any) problems with nutrition" were the most uninformative, did not coincide with the actual composition of the diet and food intake. More accurately, the parents answered the questions "Are there (any) problems with diet/regimen organization" and "... associated with eating". 21 children were prescribed diets (gentle and "low-carb"), but only 6 followed these diets. 58% noted periodic "physical exhaustion", only 7% are engaged in physical therapy at home. Only 2 children received nutritional support at home. An analysis of the composition of the diet and diet revealed significant problems in 61% of children.

Conclusion. In a routine medical survey, simple questions about appetite and "are there any problems with nutrition" are not enough. Simple anthropometry is not enough. The survey has shown its effectiveness, but an analysis of the questionnaire is needed. Not all patients can follow dietary recommendations, it is necessary to take into account the motivation and understanding of both parents and children.

Keywords: children, oncology, brain tumors, rehabilitation, food intake, nutritional status, nutrition

For citation: Vashura AY, Pyataeva AA, Lukina SS, Brynza EV, Karelin AF. Do routine questions provide reliable information about the patient's diet: the results of the survey of parents of children with brain tumors being on the 2nd rehabilitation period. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):164–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-042>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) ежегодно диагностируются более чем у 429 000 детей по всему миру [1]. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – гетерогенная группа онкологических заболеваний, отличающихся друг от друга клеточным составом, локализацией в различных отделах ЦНС и, как следствие, разным объемом и составом требующейся терапии [2, 3]. Методы этой терапии (химио-, радиотерапия и оперативное вмешательство) могут иметь тяжелые отдаленные последствия, поскольку являются достаточно агрессивными по своей сути из-за их общей токсичности, а также

остаточного локального воздействия на структуры головного мозга [4–6]. Дети с опухолями ЦНС вне зависимости от степени их злокачественности имеют высокий риск развития нарушений нутритивного статуса (НС) на разных этапах противоопухолевого лечения, длительно сохраняющихся и после его окончания [3, 7]. И здесь важной является соответствующая медико-социальная реабилитация (на втором и третьем ее этапах), где адекватное выявление и коррекция нутритивных нарушений имеют существенный вклад в обеспечение полноты мультидисциплинарного реабилитационного воздействия. Ключевое значение имеет преемственность этого воздействия и организация (продолжение осуществления)

реабилитационных мероприятий на дому [8, 9]. Эта организация в большей степени зависит от родителей детей, закончивших противоопухолевое лечение. А эффективность реабилитации зависит от полноты понимания родителями (и самими детьми) сути этой реабилитации и всех ее методов, а также полноты выполнения соответствующих рекомендаций, предписанных в стационаре и/или реабилитационном центре [10]. Особенности организации питания ребёнка дома, соблюдение диетологических рекомендаций имеют практическую значимость в коррекции нутритивного статуса, повышают общую эффективность восстановления, дальнейшего развития ребенка и качество его жизни [8, 10, 11]. Однако на организацию питания ребенка могут влиять множество факторов, усложняющих или даже полностью исключающих выполнение соответствующих рекомендаций: полнота понимания и степень вовлеченности родителей и самих детей, возможность ребенка принимать пищу, усваивать ее, возможные аллергические реакции и пищевая непереносимость, социальный и финансовый фактор, пищевые привычки и культура питания в семье [7, 10, 12, 13].

Данная работа – часть нашего исследования, **целью** которого является изучение проблем в организации нутрициологического сопровождения детей с опухолями ЦНС после окончания противоопухолевого лечения, находящихся дома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено поперечное исследование, которое включало письменный опрос (анкетирование), в котором участвовали родители 71 пациента с опухолями ЦНС в возрасте от 10 до 18 лет, проходивших плановую реабилитацию в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с августа по декабрь 2022 г.

Критерии включения. Пациенты выбирались из поступивших на плановую реабилитацию в Центр по следующим критериям:

- Основная нозология: опухоль ЦНС.
- Противоопухолевое лечение закончено, время после окончания на момент текущего поступления не менее 1 года.
- Возраст: от 10 до 18 лет включительно.
- Ребенку не назначены ранее какие-либо специфические диеты, кроме щадящей (и ее вариантов) и низкокалорийной (и ее вариантов: «диета 8», «низкоуглеводная», «при ожирении»).

Родителям пациентов, которые прошли критерии включения, предлагалось заполнить анкету-опрос, указывалась цель опроса и предлагался для ознакомления образец анкеты. Если родители отказывались, пациент исключался из исследования.

Анкетирование/опрос. Проводилось в присутствии лаборанта-исследователя, который выдавал анкету, консультировал по вопросам в ходе заполнения, проверял полноту данных на месте и забирал заполненную анкету. Лаборант не влиял на ход заполнения, не подсказывал,

а лишь пояснял суть вопроса (что спрашивалось в анкете конкретно), если он был респондентам непонятен. Важно, что ключевым принципом здесь была субъективность: родители заполняли анкету и отвечали именно так, как видели и понимали они сами. Далее ФИО пациента исключались, и каждая анкета получала код, соответствующий коду пациента в созданной для этого исследования и уже обезличенной базе данных. Данные опроса переносились в электронный вид в день опроса.

Анкета включала те вопросы, которые обычно задает специалист-диетолог во время первичной консультации, с вариантами ответов (и возможностью дополнять ответ в отведенной для этого строке). Анкета состояла из следующих разделов:

■ общий, где были вопросы касательно аппетита ребенка, оценки родителями проблем с питанием ребенка, назначенных ограничений по питанию, изменения его веса, характера двигательной активности, имеющейся слабости и т.д.

■ о режиме питания и о привычном составе рациона в течение «обычного» дня. Здесь необходимо было отметить обычное время приема пищи (часы суток) и «обычный» состав этого приема (при этом могло быть указано не одно блюдо/продукт, а быть их перечисление, если состав рациона в течение нескольких дней существенно варьировал) и примерный объем порции. Также родителями указывалось место приема пищи и его характер (основной или перекус).

Антропометрические данные/нутритивный статус

В соответствии с рутинным алгоритмом, принятым в ЛРНЦ, поступающим пациентам проводилась минимальная антропометрия: оценка массы тела, роста и вычисление индекса массы тела (ИМТ) и их z-значений (z-score, SDS). Анализировался в данной работе z-скор. ИМТ и роста (на возраст), определяемых по референсным данным Всемирной организации здравоохранения¹ с помощью соответствующей программы для расчета WHO Anthro Plus². Это было сделано для унифицированного сравнения пациентов разного возраста и пола. Нутритивный статус пациентов категориально определялся в данной работе по величине z-значения ИМТ.

Анализ, необходимые расчеты и статистическую обработку проводили с использованием Microsoft Excel и методов описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данную работу был включен 71 пациент. Характеристика полученной выборки представлена в *табл. 1*.

Данные нутритивного статуса и общей части опроса

Обследованные дети по нутритивному статусу, определяемому величиной z-значения ИМТ, распределились следующим образом. Нормальные показатели отмечались у 39 пациентов (54,9%), нутритивная

¹ Department of Nutrition for Health and Development, World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2006, pp. 312.

² <http://www.who.int/childgrowth/software/ru>.

● **Таблица 1.** Характеристика исследуемой выборки
 ● **Table 1.** Characteristics of the study population

Параметр	Значение
Общее количество, n	71
Гендерная характеристика, n (%)	
• мальчики	42 (59,2)
• девочки	29 (40,8)
Возраст	
• медиана (мин.-макс.)	14 лет 8 мес. (10 лет 9 мес. – 18 лет 1 мес.)
Структура основной нозологии, n (%)	
• пилоидная астроцитома	28 (39,4)
• медуллобластома	19 (26,8)
• анапластическая эпендимома	8 (11,3)
• краниофарингиома	6 (8,5)
• другие опухоли ЦНС	10 (14,1)
Время после окончания лечения, лет	
• медиана (мин.-макс.)	4,2 (2–8)
Антропометрические данные, медиана (мин.-макс.)	
• z-скор. ИМТ	0 (-4,19 – +2,89)
• z-скор. роста (на возраст)	-0,32 (-3,92 – +2,47)

недостаточность – у 17 (23,9%) детей (из них легкой степени – 12, умеренной степени – 2 и тяжелой степени – 3), избыточная масса тела – у 9 (12,7%) детей, ожирение – у 6 (8,5%) (из них первой степени – 3 и второй степени – 3). Из этого следует отметить, что 45% обследованных детей имели отклонения по величине ИМТ от нормальных значений, несмотря на законченное противоопухолевое лечение. Распределение по нозологиям было равномерным среди пациентов с разными показателями ИМТ. Выраженное отставание в росте (задержка физического развития, z-скор. роста менее -2) отмечалось у 6 человек, из которых двое были с медуллобластомой, трое с астроцитомой и один пациент с краниофарингиомой. Примечательно, что 4 пациента из этой группы имели нормальные показатели ИМТ, где, с одной стороны, можно говорить о гармоничном физическом развитии (масса тела и рост гармонично снижены относительно нормы), а с другой, о нарушенном нутритивном статусе, который величина ИМТ у этих пациентов не выявляла. Легкая задержка роста (z-скор. от -1 до -2) отмечалась у 19 детей, и при этом 6 из них имели нормальные, а 5 – повышенные показатели ИМТ (2 из которых соответствовали ожирению второй степени и 3 – избыточной массе тела). У всех детей, где масса тела и рост были гармонично снижены, а ИМТ был «в норме», родители отмечали проблемы либо с организацией питания (невозможность наладить режим питания и отсутствие установленного графика питания в семье), либо ассоциированные непосредственно с приемом пищи (долго ест, быстро наедается).

В табл. 2 представлены сводные данные общей части заполненных анкет. На вопрос «Есть ли у ребенка слабость, повышенная утомляемость?» 18 (25,4%) ответили, что нет или не замечали подобного, еще

44 (57,7%) отмечали присутствие постоянной слабости и что ребенок заметно устает периодически. Дополнительно родители выражали это в «физической истощаемости» ребенка, ощущении быстро приходящей невыраженной «вялости», которая сопровождала выполнение длительных физических манипуляций, подъем по лестнице, длительные прогулки и пр. 12 (16,9%) родителей отметили наличие выраженной постоянной слабости у ребенка и частую («почти постоянную») усталость, «изнеможение», не связанные непосредственно с выполнением каких-либо существенных физических манипуляций. Это были 2 из 2 детей (по выборке) с умеренной нутритивной недостаточностью, 1 из 12 детей с недостаточностью легкой степени, 2 из 6 детей с ожирением, 3 из 9 детей с избыточной массой тела и 4 из 39 с нормальным ИМТ. Также в этой группе были все дети, где родители далее отметили, что ребенок «долго ест», а также 4 из 5 детей, где отмечали «проблемы с жеванием/глотанием». И далее, в ходе подробного изучения состава рациона и режима питания, оказалось, что эта группа детей (с выраженной постоянной слабостью/усталостью) имела различные проблемы в реализации их питания.

На вопрос о двигательной активности ребенка 7 (9,9%) ответили, что она крайне низкая (ребенок в принципе мало двигается, мало встает, мало ходит и т. п.). Интересно, что среди этих детей был лишь 1 из тех (n = 12), у кого выше отмечалась «выраженная постоянная слабость». Среди данных пациентов один был с легкой нутритивной недостаточностью, двое детей с ожирением второй степени, двое детей с избыточной массой тела и двое – с нормальными показателями ИМТ. 16 (22,5%) респондентов отмечали, что их ребенок передвигается в основном по дому, редко гуляет, склонен чаще «сидеть» и «быть на одном месте». Среди них 5 были с нормальными показателями ИМТ, 6 детей с избыточной массой тела, двое с ожирением первой степени и трое детей с нутритивной недостаточностью (из них 2 – с тяжелой). С «выраженной постоянной слабостью» в этой группе были лишь 3 респондента. 45 (63,4%) родителей отмечали умеренную двигательную активность («как у обычного ребенка»). Однако среди этих детей были 8 с «выраженной постоянной слабостью», а также 24 человека, кому родители отмечали выше присутствие «периодической усталости и слабости». Нутритивный статус по ИМТ у этих пациентов был существенно различен – от тяжелой нутритивной недостаточности до ожирения второй степени.

У тех 3 детей, кому родители отметили высокую степень двигательной активности («очень подвижный»), были нормальные показатели ИМТ, не отмечали слабости и усталости. Однако у одного из трех отметили «сниженный/избирательный» аппетит и что он «быстро наедается и не доедает порции».

Интересно, что на вопрос, занимается ли ребенок (родители с ребенком) ЛФК на дому, лишь 5 (7,0%) ответили утвердительно. В нашей анкете не было вопроса о том, была ли предварительно назначена ЛФК

● **Таблица 2.** Сводные результаты анализа общей части анкет-опросников
 ● **Table 2.** Summary results of the analysis of the common part of the questionnaires

Вопрос и варианты ответа	N	(%)	Комментарий
Аппетит на текущий момент • Нормальный • Повышенный • Снижен или избирателен	42 4 25	59,2 5,6 35,2	–
Изменения аппетита за полгода • Улучшился • Ухудшился • Не изменился	16 18 37	22,5 25,4 52,1	–
Наличие проблем с питанием • Нет или в целом нет • Есть незначительные и/или они решаются • Есть, но не критические • Есть выраженные/больше всего беспокоят	39 13 13 6	54,9 18,3 18,3 8,5	–
Изменились ли предпочтения к блюдам/продуктам после болезни • Не изменились • Изменились	47 24	66,2 33,8	• 6 респондентов отметили, что стал есть «значительно меньше», 8 – «значительно больше», 16 – изменились вкусы и «пристрастия», у 5 проблемы с кормлением
Назначенные ограничения в питании • «низкоуглеводная диета» • из них соблюдают низкоуглеводную диету • щадящая диета • из них соблюдают щадящую диету	19 5 3 1	26,8 4,2	• Из них 11 были назначены врачом и 8 назначили родители сами • Все назначены врачом
Слабость/утомляемость • не имеется/не замечали • Слабость присутствует/заметно устает периодически • Выраженная постоянная слабость или часто устает	18 41 12	25,4 57,7 16,9	• «физическая истощаемость», не выраженная, но постоянная «вялость» • «почти постоянная усталость/вялость», «изнеможение»
Двигательная активность • Крайне низкая (очень мало двигается) • Низкая (передвигается по дому, редко гуляет) • Умеренная (как обычный ребенок) • Высокая (ребенок очень подвижный, активный) • Крайне высокая (гиперактивный) • Дополнительно занимаются ЛФК	7 16 45 3 0 5	9,9 22,5 63,4 4,2 0,0 7,0	–
Получает ли смеси для энтерального питания • Регулярно • Давно не получал или редко • Нет	2 10 59	2,8 14,1 83,1	• Получают назначенные еще в стационаре изокалорические полимерные смеси в объеме 200 (реже 400) мл/сут • 8 получали только во время лечения и в течение месяцев после, 2 нерегулярно получают смеси без какой-либо схемы приема

и расписаны упражнения для ребенка, поэтому невозможно здесь оценить степень выполнения соответствующих рекомендаций. Вместе с тем цифра 7%, безусловно, очень мала, учитывая нозологическую группу и те описанные выше проблемы, что отмечались у пациентов.

Характеристика питания

Лишь 2 респондента отметили, что ребенок получает регулярную нутритивную поддержку (энтеральное питание полимерной изокалорической смесью методом сипинга). Это были дети с легкой нутритивной недостаточностью, из тех, у кого родители не выявляют утомляемости и имеют «умеренную двигательную активность». 10 (14,1%) респондентов отмечали, что ребенок ранее получал смесь (n = 8) и продолжает получать, но нерегулярно (n = 2). В этой группе было 2 пациента с нормальным ИМТ и 8 детей с нутритивной недостаточностью

(два из них – с тяжелой). Другими словами, потребность в нутритивной поддержке у данных детей сохраняется, однако они ее не получают.

47 (66,2%) родителей отметили, что у ребенка не изменились предпочтения к блюдам и продуктам после болезни, и 24 (33,8%) выявляли изменения. Интересно, что большинство (n = 16) из последних отметили дополнительно изменения вкусов и пищевых «пристрастий» у своего ребенка (по сравнению с ситуацией до болезни), кроме этого, 8 респондентов отметили, что ребенок стал есть «значительно больше», 6 – «значительно меньше», из которых 5 стали иметь проблемы с кормлением (сложно накормить ребенка, о чем отмечалось далее). Также интересной является информация, что из 47 детей «без изменения предпочтений» были 4 ребенка с нутритивной недостаточностью (3 – легкой

степени и 1 – тяжелой), 4 ребенка с избыточной массой тела и 2 ребенка с ожирением второй степени. Также в этой группе было 7 детей с задержкой роста.

21 (29,6%) ребенку была назначена специальная диета: 19 – «низкоуглеводная» (низкокалорийная, строго по определению, но родители называли ее низкоуглеводной, к тому же она под таким названием значилась во врачебных выписках), 3 – щадящая (одному ребенку была назначена и низкоуглеводная, и щадящая диета). Интересно, во-первых, что 8 родителей сами решили и «назначили» своему ребенку «низкоуглеводную» диету, взяв соответствующую информацию в интернете (все дети имели высокие значения ИМТ, трое – ожирение). Во-вторых, соблюдали эту диету лишь 5 детей (из них двоим пациентам были назначения врача и троем – «назначения» родителей). Щадящую диету получалось соблюдать только в 1 из 3 случаев. Более того, у одного из этих детей рацион был слишком далек от принципов щажения. Другими словами, степень соблюдения рекомендаций даже у высокомотивированных родителей (как минимум в случаях самоназначения диеты) была крайне низка. Ключевая причина здесь может быть такая: нет соответствующей мотивации, понимания и сил у самого ребенка. Кроме того, часть родителей ($n = 3$) из данных 8 респондентов отмечали отсутствие единого понимания у всех членов семьи, каким должно быть питание ребенка. Иными словами, кто-то из родственников был замотивирован и хорошо понимал суть своих действий, а кто-то был с этим не согласен (опять же, остается вопрос «А каково мнение ребенка?»). Результат же остается таким: крайне низкая степень выполнения рекомендаций.

На вопрос «Имеются ли у ребенка на данный момент проблемы с питанием?» ответили «нет или в целом нет» 39 (54,9%) родителей, 13 (18,3%) отметили, что проблемы незначительные и они постепенно решаются,

еще 13 ответили, что проблемы есть, но не критические, 3 (8,5%) родителей определили наличие выраженных проблем с питанием и еще 3 посчитали, что проблема с питанием – главная сейчас проблема у ребенка. В табл. 3 приведено соотношение этих вариантов с другими отдельными данными, полученными в ходе опроса и антропометрии. Интересным является, что ИМТ, а также рост относительно возраста были нормальными у всех детей, где родители отмечали проблему питания как главную, и там, где родители отмечали наличие выраженных проблем с питанием, двое детей имели ожирение. Судя по данным опроса, основную часть этих проблем родители связывали с невозможностью выполнить назначенные рекомендации по питанию, а также характером питания ребенка и невозможностью на это повлиять.

С другой стороны, среди детей, чьи родители отметили отсутствие проблем с питанием, 4 ребенка были с нутритивной недостаточностью (1 – с тяжелой, z-скор. ИМТ = -4,19), 5 – с избыточной массой тела и 4 – с ожирением 1-й и 2-й степени, 12 родителей отметили проблемы, ассоциированные с приемом пищи, и 16 – с организацией питания у этих детей (3 респондентов отметили те и другие проблемы). Важно также, что 59% детей, у кого родители ответили «нет проблем», имели различного плана существенные проблемы с питанием. Подобная ситуация сложилась и среди 13 детей, где отмечались «незначительные» проблемы по мнению родителей. Здесь было 5 детей с нутритивной недостаточностью (2 ребенка с тяжелой, 1 – с умеренной и 3 – с легкой). Более всего детей с нутритивными нарушениями было в группе, где родители отметили «есть проблемы, но не критические»: из 13 детей нормальный ИМТ имели только 3 (из которых 1 ребенок имел выраженную задержку роста, т. е. гармоничный дефицит роста и массы тела). Родители этих детей в анкете далее указывали на наличие

● **Таблица 3.** Соотношение ответов на вопрос «Имеются ли у ребенка проблемы с питанием на данный момент?» и некоторых других показателей опроса и антропометрии

● **Table 3.** The ratio of answers to the question “Has a child any feeding difficulties so far?” to some other survey and anthropometry measurements

Имеются ли у ребенка на данный момент проблемы с питанием	Z-скор. ИМТ, мин-макс. (медиана)	Аппетит на данный момент, n (%)	Утвердительно ответили на вопросы «Имеются ли проблемы с организацией питания?» и/или «...с приемом пищи?», n (%)	Количество детей с выявленными существенными проблемами при анализе состава рациона, n (%)
Нет или в целом нет, n = 39 (54,9%)	-4,19–2,89 (0,56)	Нормальный – 3 (7,7%) Снижен – 28 (71,8%) Повышен – 8 (20,5%)	25 (64,1)	23 (59,0)**
Есть незначительные и/или они постепенно решаются, n = 13 (8,0%)	-3,28–1,27 (-0,32)	Нормальный – 1 (12,5%) Снижен – 4 (50%) Повышен – 3 (37%)	6 (46,2)	6 (46,2)
Есть, но не критические, n = 13 (8,0%)	-2,63–2,7 (-1,52)	Нормальный – 5 (38,5%) Снижен – 8 (61,5%)	8 (61,5)	7 (53,8)
Есть выраженные проблемы с питанием, n = 3 (4,2%)	0,32* 2,00* 2,66*	Нормальный – 1 Снижен – 2	3 (100)	2
Проблема с питанием – главная сейчас проблема у ребенка, n = 3 (4,2%)*	-0,99* -0,14* -0,10*	Снижен – 2 Повышен – 1	3 (100)	3

* Указаны значения каждого пациента данной группы. ** Четверо родителей, отметивших «нет проблем с питанием», не внесли данные состава рациона.

проблем с проведением питания ребенка, что отражалось на составе рациона и режиме питания. Таким образом, вопрос «Имеются ли у ребенка проблемы с питанием на данный момент?» можно отнести к той категории, где ответы реже всего соответствуют действительности.

Большинство родителей отмечали нормальный аппетит у своих детей ($n = 42, 59,2\%$) (табл. 2). Сниженный или избирательный аппетит отмечали 25 (35,2%), повышенный аппетит был у 4 (5,6%). Интересно, что краткое описание аппетита ребенка часто не соответствовало реальному составу рациона и режиму питания, которые далее в анкете родители подробно указывали (см. ниже). Высокое соответствие было только у тех, кто отмечал «повышенный» аппетит. У одного пациента из тех, где родители определили наличие выраженных проблем с питанием, в анкете значился «нормальный» аппетит. Почти все родители отмечали «сниженный аппетит» там, где у ребенка также отмечались проблемы с проведением питания (см. далее), т. е. были конкретные затруднения с тем, чтобы его накормить. Однако 28 (71,8%) респондентов из тех, кто ответил, что у ребенка нет проблем с питанием, также отметили «сниженный» аппетит у ребенка. Другими словами, определения «сниженный» и «повышенный аппетит» были максимально близки к реальной ситуации с питанием, а понятие «нормальный аппетит», видимо, для родителей было слишком расплывчато – и это определение было самым неинформативным.

У 16 (22,5%) детей родители отметили улучшение аппетита в динамике, еще 18 (25,4%) отметили, что аппетит ухудшился (из них было двое детей с ожирением, трое – с избытком массы тела, 8 – с нормальным ИМТ и 5 – с легкой нутритивной недостаточностью), 37 (52,1%) родителей отметили, что аппетит не изменился (из них трое детей с легкой, все дети с умеренной и один ребенок с тяжелой нутритивной недостаточностью, а также 4 ребенка с ожирением и 7 – с избытком массы тела).

На вопросы «Имеются ли у ребенка проблемы с организацией питания?» и «...с приемом пищи?» родители отвечали гораздо точнее, чем на «простые» вопросы о состоянии аппетита и о проблемах с питанием в целом. Так, «нет проблем» с организацией отметили лишь 18 (25,4%) респондентов. Тем не менее среди них были 4 ребенка с нутритивной недостаточностью легкой степени и 1 пациент с избыточной массой тела. 8 (11,3%) человек отметили нехватку времени для приготовления пищи дома, и 17 (23,9%) отметили невозможность организовать регулярное питание ребенка в течение дня. Причем отметили оба этих варианта в одной анкете 6 человек. Другими словами, части родителей не хватает времени для организации и приготовления питания для ребенка. Важно, что в этой группе почти все (15 из 17) были дети с нутритивными нарушениями по величине ИМТ: 3 детей с ожирением (два – первой степени и один – второй), 7 детей с избытком массы тела, 4 ребенка с недостаточностью легкой степени и 1 ребенок с умеренной степенью недостаточности.

Четверо (5,6%) родителей отметили недостаток средств для обеспечения рационального питания для

ребенка. Из них был 1 пациент с тяжелой нутритивной недостаточностью, 1 – с легкой и 2 – с нормальными показателями ИМТ.

Интересно, что 21 (29,6%) родитель отмечал отсутствие единого понимания, каким должно быть питание ребенка, у всех членов семьи. Примечательно, что в этой группе были 5 из 6 детей с ожирением, 5 детей с избытком массы тела, 1 ребенок с тяжелой нутритивной недостаточностью и 7 детей с недостаточностью легкой степени. Также интересно, что недостаток необходимых знаний о том, каким должно быть питание у ребенка, отметил только один респондент, где был ребенок с избыточной массой тела. В данной анкете также было отмечено о повышенном аппетите, назначенной врачом низкоуглеводной диете (родители ее соблюдали), а также о том, что ребенок «ест быстро», при этом имея частые перекусы в режиме питания и лишь 2 полноценных приема пищи.

Проблемы, ассоциированные с приемом пищи, были с высокой степенью точности указаны родителями (по крайней мере, они полностью соответствовали описанному далее режиму и составу питания ребенка). В этом ракурсе крайне важно выделить, что «нет проблем» отметили лишь 9 (12,7%) всех респондентов (тогда как ранее 39 человек ответили, что «проблем с питанием нет/в целом нет») (табл. 4).

Частота приемов пищи варьировала от 3 до 6 раз в день. У 7 детей – только 3 приема пищи, у 24 – 4 приема пищи в сутки, у 27 детей – 5 приемов, у 12 детей – 6 приемов. И родители одного ребенка не смогли четко определить частоту, поскольку она существенно варьировала ежедневно. Это был ребенок с избирательным и сниженным аппетитом. Небольшие приемы пищи (перекусы, снеки) между основными приемами пищи отмечали 46 детей, и у большинства ($n = 38$) перекусов было 2–3 в день. Следует отметить, что у детей, где было 3 и 4 приема пищи в день, выявлялись проблемы с приемом пищи (7 родителей отметили, что ребенок долго ест, 3 – отказывается от обычной пищи, 2 – нет аппетита, желания есть), а также были распространены нутритивные нарушения по величине ИМТ. Так, среди детей с 3 приемами пищи в день ($n = 7$) было 2 ребенка с тяжелой, 1 – с умеренной, 2 – с легкой нутритивной недостаточностью и 2 ребенка с избыточной массой тела. В группе, кто отметил 4 приема ($n = 24$), был 1 ребенок с недостаточностью тяжелой степени, 1 – умеренной, 9 – легкой, 2 ребенка с ожирением и 5 детей с избыточной массой тела. Важно также сочетание частоты приемов пищи с ее составом: именно среди группы детей с 4 приемами пищи в день была высокая частота проблем с составом рациона (табл. 5): 7 детей имели явный дефицит белковых продуктов в рационе, 9 – избыток продуктов с высоким гликемическим индексом, 11 – дефицит овощей (у 6 детей полное их отсутствие, за исключением картофеля).

Данные привычного состава рациона

Из 71 участника исследования только 67 смогли письменно предоставить необходимые данные повседневного рациона питания ребенка с указанием времени

● **Таблица 4.** Проблемы с организацией питания и связанные непосредственно с приемом пищи
 ● **Table 4.** Problems associated with arrangements for feeding and directly related to food intake

Проблемы, связанные с организацией питания	Кол-во ответивших, n	%	Проблемы, ассоциированные с приемом пищи	Кол-во ответивших, n	%
Нет проблем	18	25,4	Нет проблем	9	12,7
Нехватка времени для приготовления пищи дома	8	11,3	Отказывается от обычной пищи	8	11,3
Недостаток знаний о том, каким должно быть питание	1	1,4	Быстро наедается, не доедает порции	19	26,8
Недостаточно средств для того, чтобы обеспечить рациональное питание ребенка	4	5,6	Не наедается	5	7,0
			Проблемы с жеванием/глотанием	5	7,0
Невозможность организовать регулярное питание ребенка в течение дня	17	23,9	Долго ест	13	18,3
			Нет аппетита, желания есть*	4	5,6
Отсутствие единого понимания у всех членов семьи, каким должно быть питание ребенка	21	29,6	Тошнит при приеме пищи или при ее виде*	7	9,9
Отсутствие установленного графика питания в семье	14	19,7	Периодически пропадает аппетит к любой пище*	3	4,2

* Варианты, написанные родителями в качестве дополнительных.

● **Таблица 5.** Сводная характеристика режима и состава питания пациентов (n = 67)
 ● **Table 5.** Summary characteristics of the patient feeding schedule and composition (n = 67)

Режим		Состав рациона	
Показатель	Медиана (мин.-макс.)	Выявленная проблема	n (%)
Число приемов пищи за день	5 (3–6)	В целом есть проблема(-ы) в составе рациона	41 (61,2)
Обычное время завтрака, ч/сут	8 (6–11)	Дефицит белковых продуктов в рационе	14 (20,9)
Обычное время обеда, ч/сут	13 (12–15)	Дефицит свежих овощей/фруктов	25 (37,3)
		Избыток продуктов с высоким гликемическим индексом	18 (26,9)
Обычное время ужина, ч/сут	19 (17–21)	Отдельно избыток сладостей/кондитерских изделий	9 (13,4)
		Малые порции/маленькое количество за прием	9 (13,4)
Время самого позднего приема пищи, ч/сут	19 (17–22)	Большие порции/большое количество за прием	2 (3,0)
		Мясо заменено колбасными изделиями/много колбасных изделий	33 (49,3)

приема пищи, перечня блюд и продуктов и примерного объема порции. 4 оставшихся (кто не предоставил) в анкете отмечали отсутствие проблем с питанием, отсутствие проблем с организацией питания, но 1 написал, что ребенок «не наедается», и еще 1 – что «быстро наедается, не доедает порции».

Анализ режима питания и состава рациона проводил диетолог, который в дальнейшем формировал соответствующие заключения для пациентов. В данной работе мы приводим краткую сводную характеристику для обследованных пациентов.

Время основных приемов пищи у большинства детей было обычным. Однако стоит отметить поздний завтрак (10–11 ч) у 3 пациентов и ранний ужин (17–18 ч), который являлся последним за сутки приемом пищи у 5 детей. В последней группе были дети, у которых родители отмечали проблемы с аппетитом («снижен»/«избирателен»), ассоциированные с приемом пищи («нет желания есть», «пропадает аппетит к пище»), 4 из 5 имели нутритивную недостаточность (1 – умеренную, 1 – тяжелую и 2 – легкую). Интересно, что у всех этих 5 детей были проблемы с составом рациона (избыток продуктов

с высоким гликемическим индексом, дефицит фруктов/овощей, избыток колбасных изделий).

У 41 (61,2%) ребенка выявлены те или иные проблемы с составом рациона. Важно, что в числе них были все с выявленными отклонениями показателя ИМТ (n = 32), но были и 9 детей с нормальными значениями ИМТ. Кроме того, у большинства (n = 39, 58,2%) родители ранее отмечали проблемы с организацией питания и ассоциированные с приемом пищи, 28 (41,8%) из них указали «нормальный аппетит», 17 (25,4%) – «нет проблем с питанием». У 33 (49,3%) детей в перечне блюд и продуктов указаны бутерброды с колбасой и сосиски, у большинства из них мясные продукты при этом полностью отсутствуют в рационе. Дефицит белка (молоко, мясо, яйца и блюда из них) почти только у детей с повышенным значением ИМТ (из 14 детей 7 были с избыточной массой тела, 4 с ожирением). Однако относительный избыток сладостей/кондитерских изделий (n = 9, 13,4%) был именно в группе детей с нутритивной недостаточностью (6 детей с легкой, 2 – умеренной степени и еще 1 ребенок с избыточной массой тела). Это обусловлено уже ранее замеченным нами фактом, что «малоежки» чаще и охотнее едят сладости, чем

«нормальную» пищу (фактически заменяя это пищу кондитерскими изделиями). Дефицит свежих овощей/фруктов ($n = 25, 37,3\%$) был распространен среди детей и с избыточным, и с низким ИМТ. Вся группа детей, родители которых ранее отмечали наличие «выраженной слабости», имела проблемы с рационом: в большей степени это были малые порции и снова избыток сладостей, а также дефицит овощей/фруктов. Также важно отметить, что крайне мало детей имели в составе рациона рыбу/морепродукты (по факту 2 ребенка) и каши (не гарниры!) – 6 детей. В целом состав питания был неоднородным среди всей выборки, и невозможно было его охарактеризовать универсальными критериями. В завершение можно еще раз отметить, что у части детей, кому родители отметили отсутствие проблем с питанием и «нормальный» аппетит, имели и реальные проблемы, и отклонения ИМТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нутритивно-метаболические нарушения, если они не купированы своевременно или, более того, сохраняются без соответствующей коррекции после противоопухолевого лечения (даже успешного) [14], вносят драматический вклад в инвалидизацию ребенка [15] и значительно осложняют его реабилитацию (в данном случае реабилитацию 2-го этапа), снижая ее потенциал [16, 17]. Коррекция же невозможна без своевременной диагностики в динамике, где могут возникать проблемы. Так, оценка врачом нутритивного статуса пациента порой заканчивается оценкой массо-ростовых показателей, которые далеко не всегда и не полностью определяют нутритивный статус. Опрос же о питании ребенка в рутине часто ограничивается вопросами «Что у ребенка с аппетитом?» и «Есть ли (какие) проблемы с питанием у ребенка на данный момент?».

Как мы увидели в данном исследовании, ответы на эти вопросы (казалось бы, довольно четкие и понятные) не всегда соответствуют реальной клинической ситуации. В данной работе мы намеренно максимально субъективизировали опрос: родители отвечали, как они «видят» и в меру своего понимания – и это важно, поскольку в рутинном опросе врачом, с определенной регулярностью планомерно осматривающим ребенка, на первый план выходит понимание родителями сути и значения вопросов и субъективная (своя собственная) оценка анализируемой ситуации. Многие родители детей, имеющие реальные проблемы с организацией питания и непосредственно с самим кормлением своего ребенка, отвечали отрицательно на вопрос «Имеются у ребенка проблемы с питанием?». А понятие «аппетит», судя по всему, у родителей наших пациентов очень неоднозначное. Особенно понятие «аппетит нормальный». Поэтому врач, не углубившийся в анализе ситуации, может принять ошибочное суждение о питании ребенка (мама ведь заявляет об отсутствии проблем с питанием и «нормальном» аппетите ребенка – а что еще, собственно, нужно?) и не принять своевременных действий по коррекции там, где они (уже) необходимы.

С другой стороны, выявлена проблема в эффективности корректирующих рекомендаций. Большая часть пациентов их попросту не соблюдает. А значит, фактически коррекция не проводится. Нутритивная поддержка проводилась только у двух детей, хотя потребность в ней была у значительно большего количества. Чаще детям при наличии признаков диспепсии или возможности их развития на дом рекомендуются полимерные изокалорические смеси. А в случаях нарушений аппетита, проблем с кормлением – сухие варианты (по типу Nutridrink Nutrison Advanced, применяемые в изо- или гиперкалорическом разведении), которые можно добавить в блюда и готовить с ними коктейли. При отсутствии диспепсии пробуют готовые полимерные гиперкалорические варианты с пищевыми волокнами (по типу NutriiniDrink с пищевыми волокнами для детей старше 1 года) в качестве дополнительного приема, или десерта. При невозможности перорального питания применяются специализированные жидкие (готовые) смеси для зондового питания – изо- или гиперкалорические (по типу Nutriini с пищевыми волокнами и Nutriini Energy). При невозможности перорального питания применяются специализированные жидкие (готовые) смеси для зондового питания – изо- или гиперкалорические (по типу Nutriini с пищевыми волокнами и Nutriini Energy). Однако, как мы видим, есть проблема с реализацией нутритивной поддержки на дому, с обеспечением преемственности. Видимо, аналогичная проблема имеется и с рекомендациями по ЛФК. Крайне малая часть родителей соблюдает их (хотя в данной работе мы не учитывали назначения ЛФК, поэтому точно сказать о соблюдении рекомендаций невозможно). Причин здесь может быть несколько – и это требует отдельного исследования, поскольку в практическом смысле резко снижает эффективность реабилитации.

Что касается технической составляющей, в данной работе мы использовали самый простой подход к оценке нутритивного статуса, можно определить его как скрининговый: не требующий много времени, сил, специального оборудования и обученного персонала. Это сочетание минимальной антропометрии, ограниченной лишь измерением массы тела, роста, вычислением ИМТ и соотношением их значений к референсным данным (величинам стандартных отклонений, z-значениям) [18] и данным письменного опроса/анкетирования, который занимал 15–20 мин.

Мы считаем, что заполнение такой анкеты должно проводиться в присутствии медработника (медсестры, лаборанта), который, с одной стороны, может рассказать респондентам о сути опроса, прояснить, а с другой – ни в коем случае не влиять и не вмешиваться в заполнение анкеты. К тому же заполнение пациентами (родителями) анкеты в присутствии медработника психологически более настраивает их на конструктивный лад. Мы определили, что введение в рутинный опрос дополнительных уточняющих и повторяющихся вопросов (заданных, казалось бы, об одном и том же, но с разной формулировкой) существенно увеличивает ясность и полноту картины и тем самым – информативность этого опроса.

Описание родителями среднего/обычного дня по режиму питания, составу рациона оказалось довольно эффективным, хотя и требует анализа опытным врачом или соответствующим специалистом (диетологом, гастроэнтерологом, эндокринологом). Конечно, такой метод не позволяет избежать ошибок и неточностей, да и подсчет нутриентов по нему провести невозможно – но в рамках скрининга, за известной простотой, метод выглядит интересным и при доработке достаточно перспективным. К тому же он позволяет в определенной мере упростить работу врача (лечащего и консультанта) и проводить медицинскую сортировку.

Выводы

1. У части детей с опухолями ЦНС после окончания противоопухолевого лечения имеются проблемы с питанием, даже если их родители этих проблем сами не выявляют.

2. Для анализа нутритивного статуса требуется оценка питания, привычного режима ребенка и определение связанных с организацией питания дома и ассоциированных непосредственно с приемом пищи проблем.

3. Определения только аппетита ребенка недостаточно. У части детей с «нормальным» аппетитом отмечались проблемы в составе рациона и отклонения ИМТ. Максимально соответствовало определение «повышенный аппетит». Мы связываем это с тем, что родители де-

тей с ожирением более тщательно и внимательно следят за питанием ребенка и изменениями его аппетита.

4. Частые дежурные вопросы «Имеются ли (какие) у ребенка проблемы с питанием на данный момент?» и «Что с аппетитом/какой аппетит?» с высокой вероятностью дают несоответствующие реальности ответы. Необходимо дополнять их уточняющими (и повторяющимися) вопросами.

5. Более точные результаты дают вопросы «Имеются ли (какие) проблемы с организацией питания?» и «...проблемы, ассоциированные с приемом пищи?» с обязательным озвучиванием/перечислением вариантов возможных ответов.

6. А также вполне эффективна и хорошо дополняет информацию оценка обычного стандартного рациона, где родители указывают время приема пищи и перечисляют возможные ее варианты (состав и сочетание). Однако она требует последующего анализа опытным врачом/специалистом.

7. Не все пациенты могут соблюдать назначенные (особенно «шаблонные») рекомендации по питанию, даже если их родители высокомотивированы. Нужно это учитывать при назначении диеты. Следует более четко прописывать и обязательно объяснять родителям и пациентам рекомендации, нужно учитывать мотивацию и понимание и родителей, и детей.

Поступила / Received 20.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2024
Принята в печать / Accepted 13.02.2024

Список литературы / References

- Murphy-Alford AJ, Prasad M, Slone J, Stein K, Mosby TT. Perspective: creating the evidence base for nutritional support in childhood cancer in low- and middle income countries: priorities for body composition research. *Adv Nutr*. 2020;11(2):216–223. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz095>.
- Walter AW, Hilden JM. Brain tumors in children. *Curr Oncol Rep*. 2004;6(6):438–444. <https://doi.org/10.1007/s11912-004-0074-6>.
- Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neural Clin*. 2018;36(3):533–556. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.009>.
- Rey-Casserly C, Diver T. Late effects of pediatric brain tumors. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):789–796. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000837>.
- Lacy J, Saadati H, Yu JB. Complications of brain tumors and their treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(4):779–796. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.04.007>.
- Huang ME, Cifu DX, Keyser-Marcus L. Functional outcomes in patients with brain tumor after inpatient rehabilitation: Comparison with traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000;79(4):327–335. <https://doi.org/10.1097/00002060-200007000-00003>.
- Dahadha A, Craine S, Stepney P, Shanker A. Nutritional outcomes and dietetic interventions in children and adolescents treated for medulloblastoma and other CNS-tumours: A retrospective cohort analysis. *Clin Nutr*. 2018;37(1):71. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.1290>.
- Касаткин ВН, Чечельницкая СМ, Глебова ЕВ, Жуковская ЕВ, Вашура АЮ, Карелин АФ, Румянцев АГ. Принципы и методы оказания помощи детям, перенесшим онкологические заболевания, на втором этапе реабилитации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019;2(1):3–9. <https://doi.org/10.36425/2658-6843-19179>.
- Kasatkin VN, Chechelniczkaya SM, Glebova EV, Zhukovskaya EV, Vashura AY, Karelin AF, Rumiantsev AG. Principles and methods of rendering assistance in the second stage of rehabilitation to children who underwent oncological diseases. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2019;1(2):3–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.36425/2658-6843-19179>.
- Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: lifelong risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(1):61–70. <https://doi.org/10.1038/nrc3634>.
- Вашура АЮ, Бородин ИД, Лукина СС. Нутритивный статус и особенности питания детей с опухолями задней черепной ямки на втором и третьем этапах реабилитации (результаты скринингового исследования).
- Детская и подростковая реабилитация. 2016;(2):57–63. Режим доступа: http://association-dcp.ru/?page_id=10960.
- Vashura AY, Borodina ID, Lukina SS. Nutritional status and dietary features in children with brain tumors on 2nd and 3rd rehabilitation stages (screening results). *Detskaya i Podrostkovaya Reabilitatsiya*. 2016;(2):57–63. (In Russ.) Available at: http://association-dcp.ru/?page_id=10960.
- Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition – a dynamic triangle in review. *Cancer*. 2004;100(4):677–687. <https://doi.org/10.1002/cncr.1183>.
- Bartolo M, Zucchella C, Pace A, Lanzetta G, Vecchione C, Bartolo M et al. Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in inpatients with brain tumours. *J Neurooncol*. 2012;107(3):537–544. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0772-5>.
- Ott M, Wyss J, Scheinmann K. Long-Term Follow-Up of Pediatric CNS Tumor Survivors-A Selection of Relevant Long-Term Issues. *Children (Basel)*. 2022;22(9):447. <https://doi.org/10.3390/children9040447>.
- Arends J, Bachman P, Baracos V, Barthelemy N, Berts H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
- Вашура АЮ, Рябова АА, Лукина СС, Касаткин ВН, Карелин АФ. Влияние нутритивных изменений на состояние моторной функции у детей с опухолями ЦНС и ОЛЛ в ремиссии. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019;1(3):18–26. <https://doi.org/10.36425/2658-6843-2019-3-18-26>.
- Vashura AY, Ryabova AA, Lukina SS, Kasatkin VN, Karelin AF. The influence of nutritional changes on the motor skills in children with tumors of central nervous system and acute lymphoblastic leukemia in remission. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2019;1(3):18–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.36425/2658-6843-2019-3-18-26>.
- Gately L, McLachlan SA, Dowling A, Philip J. Life beyond a diagnosis of glioblastoma: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv*. 2017;11(4):447–452. <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0602-7>.
- Ooi PH, Thompson-Hodgetts S, Pritchard-Wiart L, Gilmour SM, Mager DR. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? *J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(3):407–418. <https://doi.org/10.1002/jpen.1681>.
- Viani K, Trehan A, Manzoli B, Schoeman J. Assessment of nutritional status in children with cancer: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(Suppl. 3):e28211. <https://doi.org/10.1002/pbc.28211>.

Вклад авторов:*Концепция статьи – А.Ю. Вашура**Концепция и дизайн исследования – А.Ю. Вашура**Написание текста – А.Ю. Вашура, А.А. Пятаева, Е.В. Брынза**Сбор и обработка материала – А.А. Пятаева, С.С. Лукина**Анализ материала – А.Ю. Вашура, А.А. Пятаева**Статистическая обработка – С.С. Лукина**Редактирование – Е.В. Брынза, А.Ф. Карелин**Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ф. Карелин***Contribution of authors:***Concept of the article – Andrey Yu. Vashura**Study concept and design – Andrey Yu. Vashura**Text development – Andrey Yu. Vashura, Alfiya A. Pyataeva, Ekaterina V. Brynza**Collection and processing of material – Alfiya A. Pyataeva, Svetlana S. Lukina**Material analysis – Andrey Yu. Vashura, Alfiya A. Pyataeva**Statistical processing – Svetlana S. Lukina**Editing – Ekaterina V. Brynza, Alexander F. Karelin**Approval of the final version of the article – Alexander F. Karelin***Информация об авторах:**

Вашура Андрей Юрьевич, к.м.н., педиатр, диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии, врач-диетолог группы нутритивной поддержки, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; доцент кафедры паллиативной педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; andrey.vashura@fccho-moscow.ru

Пятаева Альфия Аббясовна, педиатр, врач-диетолог, Научно-практический центр медико-социальной реабилитации инвалидов имени Л.И. Швецово; 125362, Россия, Москва, ул. Лодочная, д. 15, корп. 2; pyataevaaaa@yandex.ru

Лукина Светлана Сергеевна, лаборант-исследователь отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; svetlana.lukina@fccho-moscow.ru

Брынза Екатерина Владимировна, детский онколог, заведующая отделением лечения и реабилитации пациентов нейроонкологического профиля лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; ekaterina.brynza@fccho-moscow.ru

Карелин Александр Федорович, к.м.н., педиатр, гематолог, директор лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», заместитель генерального директора, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru

Information about the authors:

Andrey Yu. Vashura, Cand. Sci. (Med.), Paediatrician, Nutritionist, Head of Department of Scientific Foundations of Nutrition and Nutritional Metabolic Therapy, and Dietician of Nutritional Support Group, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of Department of Palliative Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; andrey.vashura@fccho-moscow.ru

Alfiya A. Pyataeva, Paediatrician, Dietician, Shvetsova Scientific and Practical Center for Medical and Social Rehabilitation: 15/2, Lodochnaya St., Moscow, 125362, Russia; pyataevaaaa@yandex.ru

Svetlana S. Lukina, Laboratory Researcher, Department of Scientific Foundations of Nutrition and Nutritional Metabolic Therapy, Russkoe Pole Research Clinical Rehabilitation Center, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; svetlana.lukina@fccho-moscow.ru

Ekaterina V. Brynza, Paediatric Oncologist, Head of Department of Treatment and Rehabilitation of Neuro-Oncological Patients, Russkoe Pole Research Clinical Rehabilitation Center, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; ekaterina.brynza@fccho-moscow.ru

Alexander F. Karelin, Cand. Sci. (Med.), Paediatrician, Haematologist, Director of Russkoe Pole Research Clinical Rehabilitation Center, Deputy General Director, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru

Особенности микробиоты кишечника детей, рожденных путем операции кесарева сечения, и ее коррекция

О.В. Дедикова^{1✉}, olga.dedikova74@yandex.ru, И.Н. Захарова¹, А.Е. Кучина¹, И.В. Бережная¹, Н.Г. Сугян^{1,2}, М.Д. Ардатская³

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

² Химкинская центральная клиническая больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

Введение. Изучение кишечной микробиоты детей, рожденных путем операции кесарева сечения, и ее коррекции является актуальной задачей на сегодняшний день.

Цель. Изучить процесс формирования микробиоты кишечника здоровых детей, родившихся путем операции кесарева сечения, и возможности его коррекции с помощью пробиотического препарата, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 здоровых новорожденных. Из них 59 завершили исследование: основную группу составили 36 детей, рожденных путем операции планового кесарева сечения, и 23 младенца, рожденные естественным путем, – группа контроля. Новорожденные основной группы исследования были случайным образом рандомизированы в подгруппы, одна из которых получала пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938 (подгруппа L), вторая его не получала (подгруппа O). В течение всего периода участия в исследовании дети находились исключительно на грудном вскармливании. Анализ кишечной микробиоты проводился с помощью метода секвенирования 16S рРНК, дополнительно оценивалась метаболическая активность кишечной микробиоты методом газожидкостной хроматографии.

Результаты и обсуждение. По данным проведенного метагеномного анализа таксономическое богатство и биологическое разнообразие микробиоты кишечника у детей подгруппы L увеличилось в 3-й временной промежуток, что показывает активное влияние данного штамма на микробиоту младенцев к 30-му дню приема. При анализе данных газожидкостной хроматографии наблюдалась более выраженная динамика показателей короткоцепочечных жирных кислот у детей в подгруппе L: они были в большей степени приближены к показателям детей группы контроля (естественные роды). Также у детей в этой подгруппе реже возникали проблемы со стулом, аллергия, они реже болеют респираторными заболеваниями в течение года. В исследовании показана связь между способом родоразрешения и динамикой антропометрических параметров.

Заключение. Прием пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri* DSM 17938, оказал значимое влияние на формирование микробиоты к 30-му дню жизни. Ежедневное длительное добавление пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri* DSM 17938, может профилактировать ранний дисбиоз микробиоты и оказывать протективное действие в более позднем возрастном периоде.

Ключевые слова: способ родоразрешения, короткоцепочечные жирные кислоты, *L. reuteri* DSM 17938, 16S рРНК, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, микробная колонизация, пробиотики

Для цитирования: Дедикова ОВ, Захарова ИН, Кучина АЕ, Бережная ИВ, Сугян НГ, Ардатская МД. Особенности микробиоты кишечника детей, рожденных путем операции кесарева сечения, и ее коррекция. *Медицинский совет*. 2024;18(1):176–188. <https://doi.org/10.21518/ms2024-005>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intestinal microbiota features of children born by cesarean section and its correction

Olga V. Dedikova^{1✉}, olga.dedikova74@yandex.ru, Irina N. Zakharova¹, Anastasiya E. Kuchina¹, Irina V. Berezhnaya¹, Narine G. Sugyan^{1,2}, Maria D. Ardatskaya³

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

² Khimki Central Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Studying the gut microbiota of C-section newborns and its correction is a topical problem at present.

Aim. To study the process of gut microbiota formation in healthy C-section infants, and the option for its correction using a *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 probiotic.

Materials and methods. A total of 80 healthy newborns were included in the study. Of these, 59 completed the study: the treatment group consisted of 36 elective caesarean (EC)-section infants and the control group was made up of 23 vaginally delivered infants. Newborns of the treatment study group were randomized into subgroups, one of which received the *L. reuteri strain DSM 17938* (L subgroup) probiotic, and the second one did not receive it (O subgroup). During the entire period of the study, infants were exclusively breastfed. The gut microbiota was analysed with the 16S rRNA sequencing method, and the metabolic activity of the gut microbiota was additionally assessed using gas-liquid chromatography.

Results and discussion. The metagenomic analysis showed that the taxonomic richness and biological diversity of the gut microbiota in L subgroup infants increased in time interval 3, which indicated the active effect of the strain on the infant microbiota by Exposure Day 30. The gas-liquid chromatography analysis showed more pronounced changes in short-chain fatty acids in infants of the L subgroup: they were more similar to the findings in the control group (vaginal delivery). Also, bowel problems and allergies occurred less frequently in infants of this subgroup and they less frequently suffered from respiratory diseases during the year. The study showed the association between the mode of delivery and changes in anthropometric measurements.

Conclusion. The use of *L. reuteri strain DSM 17938* probiotic had a significant effect on the formation of the microbiota by the 30th day of age. A daily long-term addition of a *L. reuteri strain DSM 17938* probiotic can prevent early microbiota dysbiosis and have a protective effect in later age period.

Keywords: mode of delivery, short-chain fatty acids, *L. reuteri DSM 17938*, 16S rRNA, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, microbial colonization, probiotics

For citation: Dedikova OV, Zakharova IN, Kuchina AE, Berezhnaya IV, Sugian NG, Ardatskaya MD. Intestinal microbiota features of children born by cesarean section and its correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):176–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-005>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя микробная колонизация кишечника закладывает основу адекватного развития ребенка в более позднем возрасте [1–4]. Тип родоразрешения может быть одной из причин, которые влияют на микробиоту кишечника младенцев. В научных исследованиях показано, что у детей, рожденных путем кесарева сечения (КС), нарушается естественная передача микробов от матери к новорожденному, что может приводить к нарушению формирования микробиоты кишечника [5–7]. Несмотря на значительное количество публикаций, недостаточно изученным остается вопрос о способах коррекции кишечной микробиоты и возрасте начала ее проведения. Разработка направленной на микробиоту терапии все еще находится на ранних стадиях и сталкивается со следующими большими проблемами:

- стандартизированный отбор микробиоты, секвенирование и анализ;
- индивидуальные динамические вариации кишечной микробиоты;
- безопасность, переносимость, эффективность и методы коррекции.

Применение пробиотиков – наиболее перспективный метод коррекции микробиоты, но в различных работах изучалось влияние разных штаммов, поэтому очень важно продолжать исследования в этом направлении.

Цель исследования – изучение процесса формирования микробиоты кишечника здоровых детей, родившихся путем операции КС, и его коррекция с помощью пробиотического препарата, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri DSM 17938*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Ретроспективно-проспективное рандомизированное исследование с группой контроля. Продолжительность исследования для каждого включенного младенца составила 16 нед.: 4 нед. приема исследуемого продукта и 12 нед. последующего наблюдения. Через 3–4 года после окончания активной стадии исследования (прием пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri DSM 17938*, и исследование образцов кала) провели оценку текущего статуса детей, рожденных путем операции КС, опросным методом.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Информированное согласие законных представителей новорожденных детей на участие в исследовании получено до начала исследования.

В исследование были включены 80 здоровых младенцев, все они соответствовали критериям включения, из них 59 новорожденных завершили исследование: 36 детей, рожденных путем операции планового КС (основная группа), и 23 младенца, рожденные естественным путем (группа контроля). Младенцы, включенные в основную группу исследования, были случайным образом рандомизированы в подгруппы приема пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri DSM 17938* (подгруппа L), и без приема (подгруппа O) в соотношении 1 : 1. В течение всего периода участия в исследовании дети находились исключительно на грудном вскармливании. Анализ кишечной микробиоты проводился с помощью метода 16S pPHK, а также оценивалась метаболическая активность кишечной микробиоты методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Образцы

кала собирали не позднее 72 ч после рождения, а также на 14-й день жизни $\pm$ 3 дня, 30-й день жизни $\pm$ 3 дня и 112-й день жизни $\pm$ 3 дня.

Дети соответствовали следующим критериям включения:

- гестационный возраст не менее 37 и не более 41 нед.;
- возраст включения в исследование – не более 48 ч;
- достаточная масса тела при рождении и оценка по шкале Апгар 8 или выше в течение первых 5 мин;
- без врожденных аномалий и (или) клинических или физических изменений;
- преимущественно грудное вскармливание в течение первых дней жизни (более 50%);
- родители готовы соблюдать режим исключительно грудного вскармливания и диетические рекомендации на протяжении всего периода исследования;
- готовность родителей заполнять дневник.

Критерии исключения:

- хронические заболевания или серьезные нарушения состояния здоровья у матери или ребенка;
- заболевания желудочно-кишечного тракта у матери или ребенка;
- задержка в развитии;
- врожденные пороки развития;
- прием антибиотиков матерью (перорально и (или) вагинально) и (или) прием пробиотиков в течение последнего триместра беременности;
- общая анестезия во время операции КС.

Причины досрочного прекращения участия в исследовании:

- отзыв информированного согласия;
- несоблюдение графика приема продукта;
- несоблюдение режима дозирования продукта;
- несоблюдение графика визитов;
- несоблюдение процедур исследования;
- переход на смешанное или искусственное вскармливание.

Количество детей, завершивших исследование, и причины исключения из исследования представлены в табл. 1.

Все младенцы, включенные в исследование, были не старше 2 дней на момент первого визита (V1): средний возраст составлял 1,0 дня (варьирует от 0 до 2 дней) у младенцев, рожденных путем операции планового КС и естественных родов (ЕР). Наследственная

предрасположенность к заболеваниям желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована у 1 (4,2%) младенца, рожденного путем операции планового КС и получившего пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938. Распределение по полу в общем составе было примерно одинаковым: мальчики – 38 (47,5%), девочки – 42 (52,5%), при этом в подгруппе L в результате случайной рандомизации девочек было больше, чем мальчиков – 18 (75%) и 6 (25%) соответственно. В подгруппе O мальчиков – 15 (60%), девочек – 10 (40%); в группе контроля мальчиков – 17 (54,8%) и девочек – 14 (45,2%) (табл. 2).

Исследование образцов фекалий (меконий и кал) на метаболическую активность кишечной микрофлоры (изучение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)) проводили методом ГЖХ на базе клинично-диагностической лаборатории «Унимед» (Москва). Были определены КЖК: уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая в кале младенцев исследуемых групп. Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс (АИ).

Метагеномный анализ состава микробных сообществ образцов кала по 3 и 4 регионам гена *16S rRNA* проводился лабораторией «Геномед» (Москва). Для выделения ДНК и пробоподготовки всех образцов кала использовался набор QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit по протоколу производителя. Контроль качества индексированных библиотек проводился с помощью Qubit™ dsDNA BR Assay Kit и LabChip GX Touch HT Nucleic Acid Analyzer. Все образцы были объединены в единый пул эквимоларно. Далее его разводили до 4 нМ, а затем проводили реакцию денатурации щелочью и повторно разводили до 10 пМ с добавлением 20% библиотеки Phix. Образцы секвенировались на приборе MiSeq Illumina с использованием набора MiSeq Reagent Kit v3 (600 циклов). Секвенирование было выполнено для 236 образцов. Был проведен контроль качества сырых прочтений. Согласно распределению длин прочтений, все прочтения (как прямые, так и обратные) имеют длину 300–301 пара оснований. Анализ числа, длины и качества прочтений выполнен с помощью программы FastQC v0.11.5. Филогенетический

● **Таблица 1.** Общая характеристика исследованных детей, n (%)

● **Table 1.** General characteristics of the study infants, n (%)

Характеристика	Всего (N = 80)	Основная группа (N = 49)		Группа контроля (N = 31)
		Подгруппа L (N = 24)	Подгруппа O (N = 25)	
Завершили исследование	59 (73,8%)	16 (66,7%)	20 (80,0%)	23 (74,2%)
Исключены из исследования	21 (26,3%)	8 (33,3%)	5 (20,0%)	8 (25,8%)
Причины исключения				
Отзыв информированного согласия	6 (7,5%)	2 (8,3%)	3 (12,0%)	1 (3,2%)
Несоблюдение графика посещений	6 (7,5%)	4 (16,7%)	1 (4,0%)	1 (3,2%)
Несоблюдение процедур исследования	9 (11,3%)	2 (8,3%)	1 (4,0%)	6 (19,4%)

● **Таблица 2.** Характеристика детей, включенных в группы исследования
 ● **Table 2.** Characteristics of the infants included in the study groups

Показатель		Всего (n = 80)	Основная группа (N = 49)		Группа контроля (n = 31)
			Подгруппа L (n = 24)	Подгруппа O (n = 25)	
Тип родоразрешения	Кесарево сечение	49 (61,3%)	24 (100,0%)	25 (100,0%)	0
	Естественные роды	31 (38,8%)	0	0	31 (100,0%)
Возраст (дни)*	n	80	24	25	31
	M (SD)	0,7 (0,6)	0,7 (0,6)	0,8 (0,6)	0,6 (0,6)
	Min – max	0–2	0–2	0–2	0–2
	Me	1	1	1	1
	Q ₁ –Q ₃	0,0–1,0	0,0–1,0	0,0–1,0	0,0–1,0
Пол	Мужской	38 (47,5%)	6 (25%)	15 (60%)	17 (54,8%)
	Женский	42 (52,5%)	18 (75%)	10 (40%)	14 (45,2%)
Средняя масса тела при рождении, г		3342	3294	3312	3400
Предрасположенность к заболеваниям ЖКТ	Есть	1 (1,3%)	1 (4,2%)	0	0
	Нет	78 (98,7%)	23 (95,8%)	25 (100%)	30 (100%)
	Неизвестно	0	0	0	1
Предрасположенность к аллергии	Есть	0	0	0	0
	Нет	79 (98,8%)	24 (100%)	25 (100%)	30 (100%)
	Неизвестно	1 (1,2%)	0	0	1

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

* Возраст рассчитывается как количество полных дней с даты рождения до даты/времени посещения.

состав бактериальных сообществ на разных таксономических уровнях определяли в ходе сравнения нуклеотидных последовательностей 16S *r*PHK с эталонными последовательностями *r*PHK из базы данных SILVA SSU r138.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2019. Полученные данные анализировали с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Однородность выборки подтверждали критерием Уилкоксона, для подтверждения нормального распределения выборки использовался критерий χ^2 Пирсона. Для оценки статистически значимых различий выборок использовался критерий Манна – Уитни. Непараметрический статистический анализ проводился для оценки истинного числа видов в исследуемых образцах с использованием метода складного ножа (jackknife).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приведены данные по оценке содержания КЖК в кале у детей, родившихся путем планового КС и ЕР (группа контроля). Методом ГЖХ-анализа были определены КЖК: уксусная (C2), пропионовая (C3), изомасляная (изо-C4), масляная (C4), изовалериановая (изо-C5), валериановая (C5), изокапроновая (изо-C6) и капроновая (C6) в кале младенцев исследуемых групп.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (C2–C6), профилей C2–C4, значений анаэробных

индексов, суммарного относительного содержания изокислот *p* (изоCn) в кале представлены в табл. 3. Исходно абсолютная концентрация КЖК в кале у детей группы КС снижена в 1,5 раза по сравнению с группой контроля (ЕР), что свидетельствует о снижении численности и активности представителей микробиоты.

В профиле C2–C4 кислот ($pCn = S (C2 + C3 + C4) / Cn$) у детей группы КС отмечается повышение относительного содержания уксусной и масляной кислоты при снижении уровня пропионовой кислоты. Как известно, продуцентами уксусной кислоты являются не только представители молочнокислой (бифидобактерии и лактобациллы), но и аэробной флоры (стрептококки, стафилококки и др.), поэтому ее повышение можно рассматривать с позиции дисбаланса экосистемы, также сопровождающегося изменением количественного состава анаэробных микроорганизмов, продуцирующих пропионовую и масляную кислоту. При этом профиль кислот группы контроля (ЕР) может определяться составом и спектром вагинальных микроорганизмов. При проведении линейного регрессионного анализа с расчетом коэффициента достоверности аппроксимации (рис. 1) выявлены достоверные различия в показателях относительного содержания C2–C4 кислот между группами.

Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан АИ – отношение суммы концентраций (C) восстановленных кислот к менее восстановленным:

● **Таблица 3.** Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (C2–C6), профилей C2–C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокислот p (изоCn) в кале у детей исследуемых групп

● **Table 3.** The results of the assay of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2–C6), C2–C4 profiles, anaerobic index values, the relative total content of isoacids p(изоCn) in feces in infants of the study groups

Показатель	Естественные роды		Кесарево сечение		
	(точка 0, до 72 ч)	(точка 1, 14-й день)	(точка 0)	(точка 1, подгруппа 0)	(точка 1, подгруппа L)
Σ (C2–C6), мг/г	1,567 ± 0,459	2,682 ± 0,699	0,987 ± 0,310	1,598 ± 0,524	3,53 ± 1,021
Уксусная кислота (pC2, ед.)	0,876 ± 0,028*	0,910 ± 0,031	0,904 ± 0,024*	0,904 ± 0,021	0,910 ± 0,029
Пропионовая кислота (pC3, ед.)	0,101 ± 0,016*	0,079 ± 0,019**	0,057 ± 0,018*	0,062 ± 0,014	0,063 ± 0,017
Масляная кислота (pC4, ед.)	0,023 ± 0,012*	0,011 ± 0,009	0,039 ± 0,015*	0,034 ± 0,017	0,027 ± 0,011
АИ (ед.)	-0,151 ± 0,024*	-0,098 ± 0,016	-0,106 ± 0,012*	-0,106 ± 0,014	-0,098 ± 0,017
ΔАИ (динамика/лечение)		0,052	ΔАИ (N) = 0,045 ед.	ΔАИ лечение = -0,000 ед. ΔАИ (N1 точка) = -0,008 ед.	ΔАИ лечение = 0,008 ед. ΔАИ (N1 точка) = 0,000 ед.
pИзоCn	0,071 ± 0,028	0,048 ± 0,011*	0,088 ± 0,021	0,079 ± 0,010***	0,051 ± 0,009**

Примечание. АИ – анаэробный индекс. М ± m – p < 0,05.

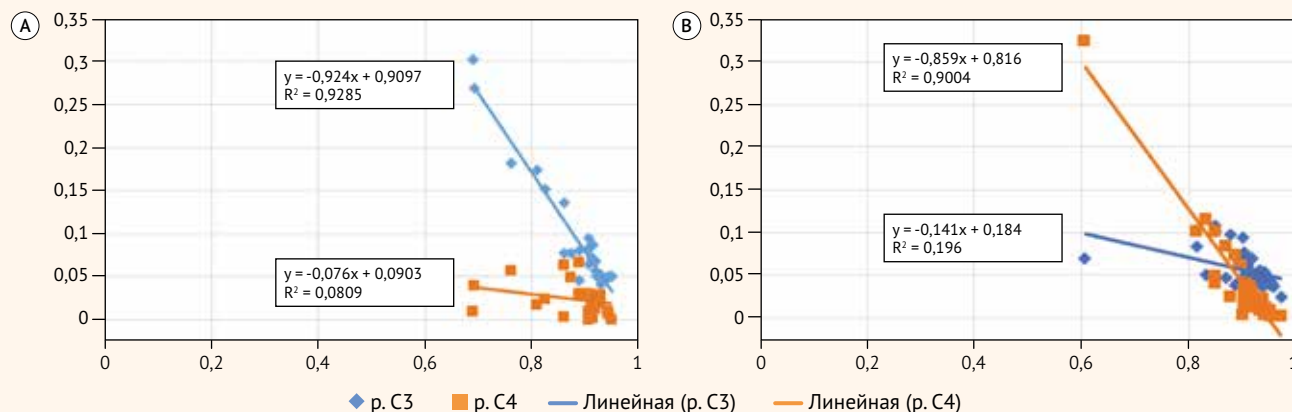
* По сравнению показателей групп ЕР и КС точки 0.

** По сравнению показателей исследуемых групп точек 0 и 1.

*** По сравнению показателей групп ЕР и КС точки 1.

● **Рисунок 1.** Показатели относительного содержания C2–C4 кислот (0–72 ч)

● **Figure 1.** Values of the relative content of C2–C4 acids (0–72 h)



А – естественные роды; В – кесарево сечение.

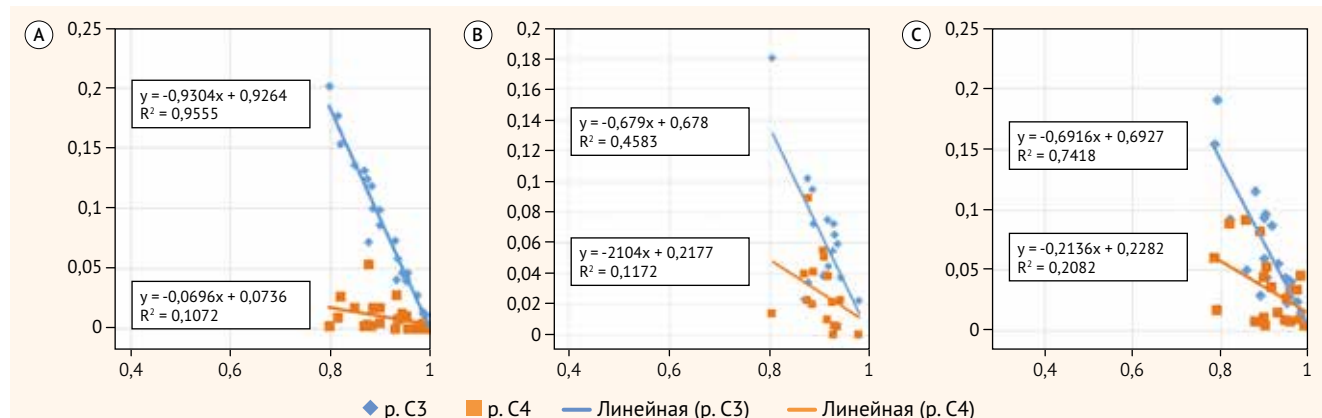
(C_{пропионовая} + C_{масляная}) / C_{уксусная} [8]. Значения АИ у детей группы КС отклонены в область слабоотрицательных значений по сравнению с группой контроля (ЕР), что свидетельствует об аэробизации среды, приводящей к активизации аэробных популяций микроорганизмов, также обладающих протеолитической активностью, что выражается повышением суммарного содержания изокислот. Изменение продукции изокислот объясняется увеличением активности аэробной микробиоты (кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики) [9, с. 230; 10]. Через 14 дней в контрольной группе (ЕР) отмечалось повышение абсолютного суммарного содержания КЖК. В профиле C2–C4 кислот происходит повышение относительного содержания уксусной кислоты при снижении уровней пропионовой и масляной кислоты; значения АИ отклоняются в область слабоотрицательных значений; отмечается снижение уровня изокислот. В данном случае изменения в профиле кислот, а именно повышение относительного содержания уксусной кислоты, можно связать

с увеличением количества и активности представителей молочнокислой флоры.

На фоне курса приема пробиотика в подгруппе детей, получавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, отмечается повышение суммарного содержания КЖК, тенденция к формированию профиля C2–C4 кислот, аналогичного профилю детей, рожденных естественным путем. У детей, не получавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, отмечается также тенденция к нормализации параметров КЖК, однако несколько менее выраженная по сравнению с подгруппой детей, получавших *L. reuteri* DSM 17938 (рис. 2).

Несмотря на отсутствие достоверности анализируемых данных по относительному содержанию C2–C4 кислот между подгруппами детей, получавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938, и не получавших его, можно отметить более выраженную динамику показателей КЖК у детей в подгруппе L. При этом значения АИ и уровень изокислот в кале у детей в подгруппе L были сопоставимы со значениями группы контроля (ЕР).

● **Рисунок 2.** Показатели относительного содержания C2–C4 кислот (14 дней)
 ● **Figure 2.** Values of the relative content of C2–C4 acids (14 days)



A – естественные роды; B – кесарево сечение, подгруппа L; C – кесарево сечение, подгруппа O.

Таким образом, результаты ГЖХ показали, что использование пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri* DSM 17938, помогает модифицировать микробиоту (или ее метаболическую активность) младенцев, родившихся путем КС, что сопоставимо с микробиотой здоровых младенцев, рожденных естественным путем. Но для получения более убедительных данных изменения метаболической активности индигенной микробиоты в пользу применения *L. reuteri* DSM 17938 требуется исследование параметров КЖК в более отдаленные сроки.

Данные метагеномного анализа состава микробных сообществ

В ходе анализа была проведена оценка биологического разнообразия внутри одной исследуемой группы – оценка альфа-разнообразия, а также проведено сравнение биологического разнообразия между различными группами (бета-разнообразие). В исследовании применили наиболее широко используемые для характеристики разнообразия сообществ индексы – Шеннона и Чао1. Индекс Шеннона используется для количественной оценки биоразнообразия и учитывает число таксономических групп бактерий, которые существуют в образце, и относительное число бактерий, которые существуют для каждой выявленной таксономической группы, т. е. позволяет оценить видовое богатство бактерий и изобилие видов. Индекс Чао1 используется для оценки общего количества таксонов в группе. Чем больше значение индекса, тем больше таксонов в рассматриваемой группе и биологического богатства.

Для образцов из подгруппы детей, принимавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938, была выявлена статистически значимая разница в разнообразии Чао1 между первым и последним визитом (p -value = 0,001272) (рис. 3). В образцах, взятых в 3-й временной промежуток (30-й день $\pm$ 3 дня), обнаружилось наибольшее биологическое разнообразие (по сравнению с разнообразием, которое оценивалось в другие периоды времени), которое к 4-му периоду (112-й день $\pm$ 3 дня) снижалось. Для группы образцов, полученных от детей, составивших группу контроля (EP), не наблюдалось изменения распределения индексов

разнообразия. Для образцов из группы детей, не принимавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938, также была выявлена статистически значимая разница в разнообразии Чао1 между первым (0–72 ч) и четвертым визитом (112-й день $\pm$ 3 дня) (p -value = 2,055e-05).

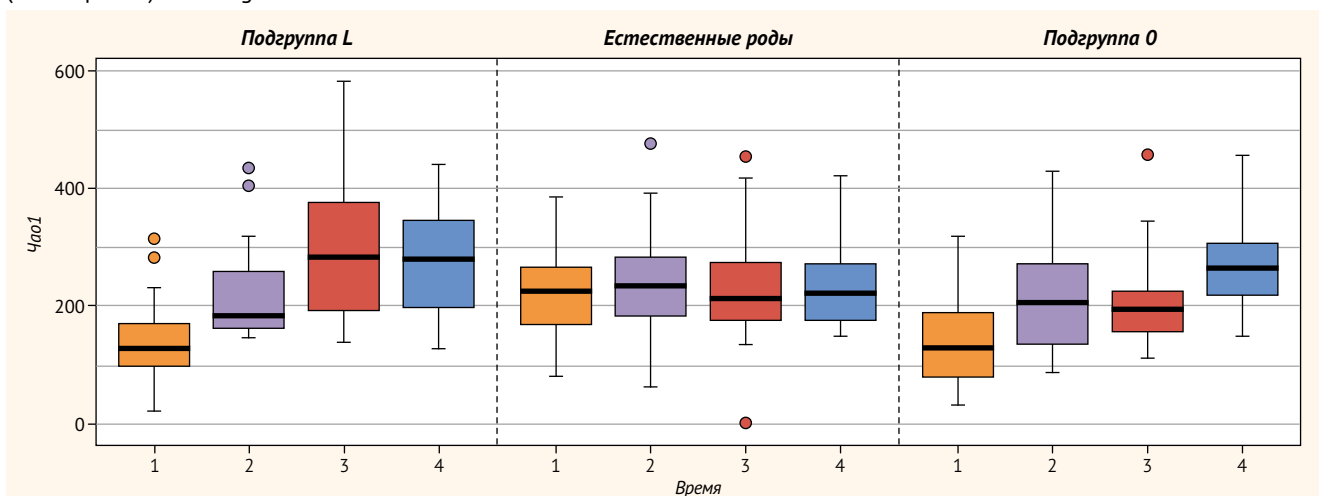
В образцах детей в подгруппе L была выявлена статистически значимая разница в разнообразии индекса Шеннона между первым (0–72 ч) и последним визитом (112-й день $\pm$ 3 дня) (p -value = 0,05435). Наблюдается значительное увеличение медианы индексов разнообразия между визитом 1 (0–72 ч) и 4 (112-й день $\pm$ 3 дня). В образцах детей в подгруппе O была также выявлена статистически значимая разница в разнообразии индекса Шеннона между первым и последним визитом (p -value = 0,0003649), т. е. биологическое разнообразие у детей, не принимавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938, увеличивается от 1-го визита (0–72 ч) к 4-му (112-й день $\pm$ 3 дня), но при этом показатели ниже, чем в подгруппе детей, принимавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938. В образцах детей группы контроля (EP) не наблюдается изменения распределения индексов разнообразия (рис. 4).

Сравнение распределений индексов разнообразия Чао1 внутри групп, выделенных в зависимости от типа родоразрешения, показывает следующее (рис. 5):

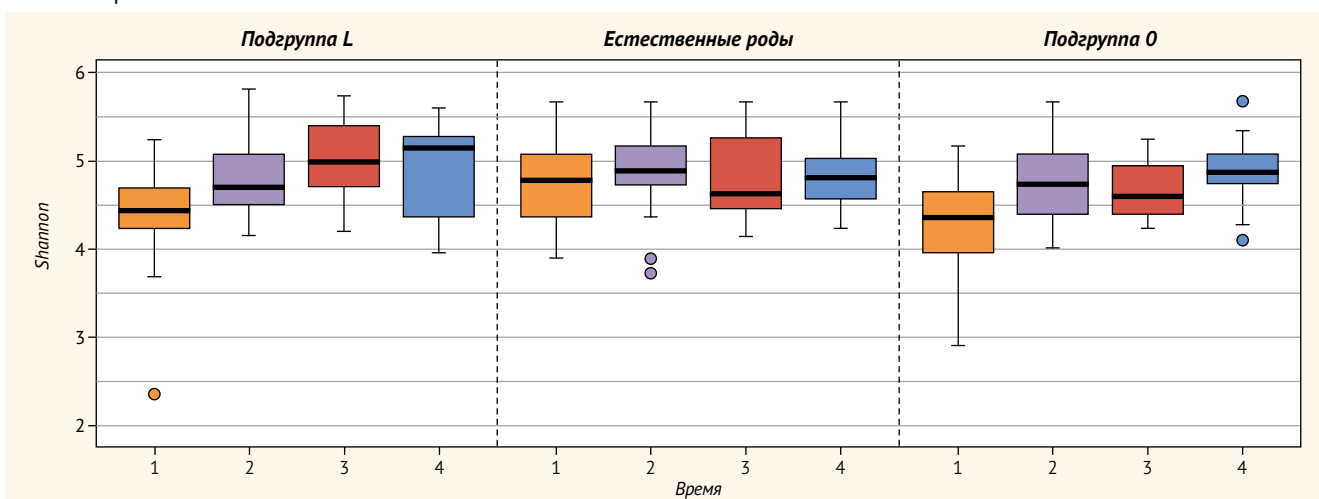
- в образцах кала детей группы контроля (EP), как и ожидалось, не наблюдается изменения распределения индексов разнообразия, так как они не подвергались влиянию никаких известных внешних рассматриваемых факторов;
- в образцах кала детей с типом родоразрешения «плановое КС» была выявлена статистически значимая разница в разнообразии индекса Чао1 между первым (0–72 ч) и последним визитом (112-й день $\pm$ 3 дня) (p -value = 2,971e-05), т. е. биологическое разнообразие кишечной микробиоты детей с типом родоразрешения «плановое КС» увеличивается к 112-му дню жизни.

При сравнении распределений разнообразия по индексу Шеннона также не наблюдается значительного изменения в образцах детей в группе контроля (EP), но

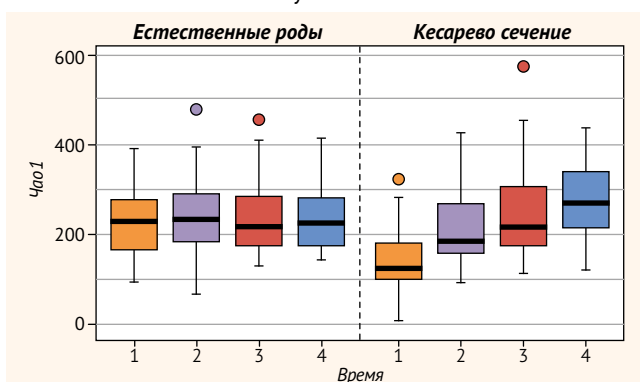
● **Рисунок 3.** Диаграмма распределения индексов альфа-разнообразия по Чао1 с учетом периода визита (4 временные точки) и приема препарата
 ● **Figure 3.** Diagram of alpha diversity indices distribution using the Chao1, taking into account the period of the visit (4 time points) and drug intake



● **Рисунок 4.** Диаграмма распределения индексов альфа-разнообразия по индексу Шеннона с учетом приема препарата для 4 временных точек
 ● **Figure 4.** Boxplot of alpha diversity indices distribution using the Shannon index, taking into account drug intake for 4 time points



● **Рисунок 5.** Диаграмма размаха распределения индексов альфа-разнообразия по индексу Чао1 в разные временные точки с учетом типа родоразрешения
 ● **Figure 5.** Boxplot of the alpha diversity indices distribution range using the Chao1 at different time points, taking into account the mode of delivery



при этом наблюдается изменение распределения индексов разнообразия у детей из групп планового КС (подгруппы L и O) от рождения к 112-му (± 3 дня) дню жизни (рис. 6).

Образцы из группы планового КС показали значительно меньшее разнообразие индекса Чао1 при первом визите (0–72 ч), чем образцы из группы ЕР (p-value для образцов в подгруппе L по сравнению с образцами, полученными от детей группы контроля (ЕР), – 0,007907; p-value для образцов детей в подгруппе O по сравнению с образцами, полученными у детей группы контроля (ЕР), – 0,0043). К четвертому визиту разнообразие индекса Чао1 в образцах кала детей в подгруппе L уже значительно не отличается от образцов детей из группы контроля (ЕР) (p-value = 0,317).

В ходе изучения образцов кала было установлено, что у детей с типом родоразрешения «плановое

КС» наблюдается большее количество бактерий родов *Rothia*, *Acinetobacter*, *Cutibacterium*, при этом у детей группы контроля (EP) наблюдается большее количество бактерий родов *Clostridium sensu stricto*, *Escherichia – Shigella*, *Bifidobacterium*, *Bacterioides*, *Veillonella*, *Parabacterioides* (рис. 7).

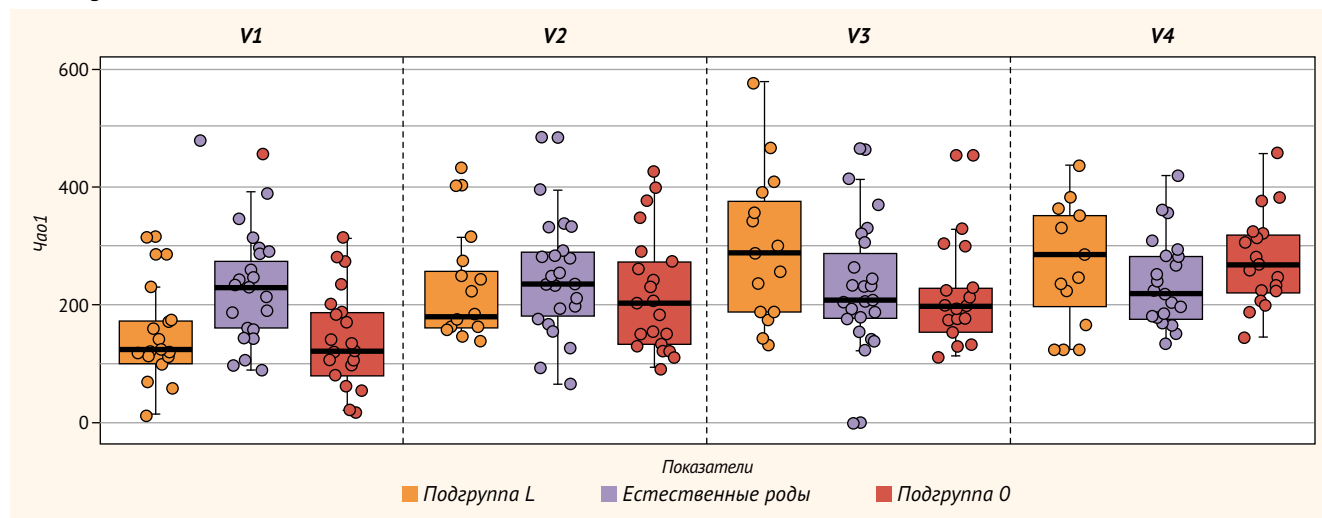
В ходе сравнительной оценки родов бактерий в образцах в зависимости от приема пробиотического штамма было выявлено, что у детей в подгруппе L число бактерий родов *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Clostridium sensu stricto*, *Escherichia – Shigella* от 1-го визита к 4-му увеличивается; число бактерий родов *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* от 1-го визита к 4-му уменьшается. В то время как у детей, не принимавших пробиотический штамм (подгруппа O), число бактерий рода *Streptococcus*, *Clostridium sensu stricto*,

Lactobacillus максимально на 2-м визите, к 4-му визиту их количество в образцах снижается. Число бактерий рода *Enterococcus* увеличивается к 3-му визиту, к 4-му количество бактерий данного рода снижается. Число бактерий рода *Cutibacterium*, *Acinetobacter* уменьшается от 1-го к 4-му визиту (рис. 8).

Статистически значимые различия в составе микробиоты между подгруппами детей L/O были выявлены на 3-м визите (30-й день $\pm$ 3 дня). Таксономическое богатство и биологическое разнообразие в подгруппе детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, увеличивались, т. е. прием пробиотического штамма оказал максимальное влияние на микробиоту кишечника к 30-му дню жизни (через 3 нед. приема). При этом статистически значимые различия между подгруппой детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, и группой контроля (EP) отсутствуют

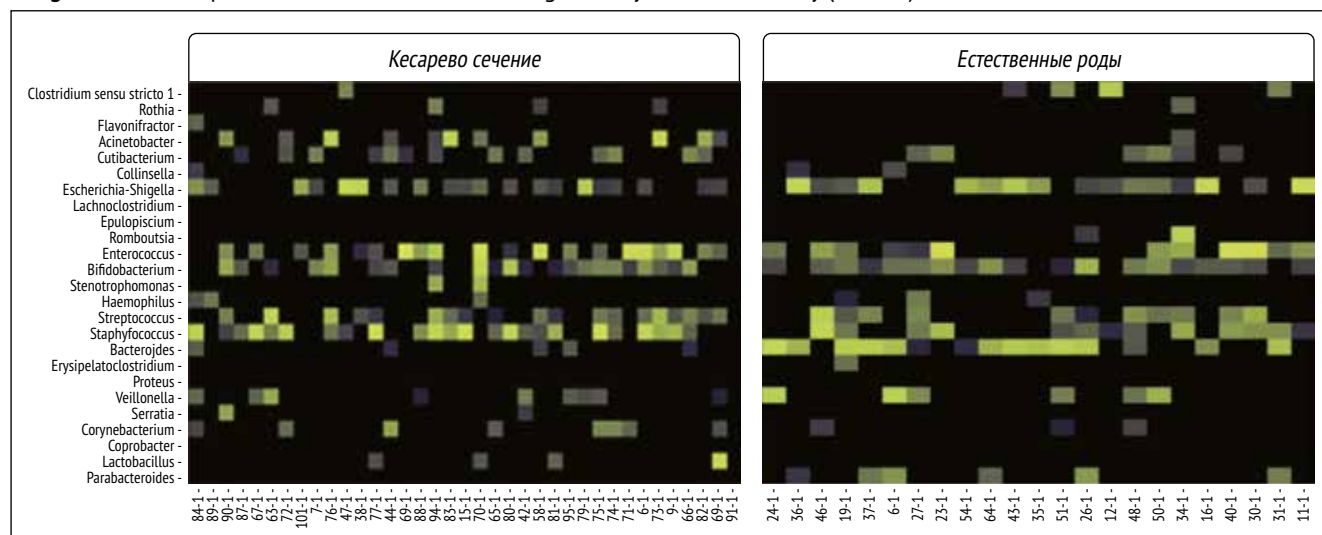
● **Рисунок 6.** Диаграмма распределения индексов альфа-разнообразия по индексу Чоу1 с учетом времени визита и приема препаратов

● **Figure 6.** Boxplot of the alpha diversity indices distribution using the Chao1, taking into account the time of visit and drug intake

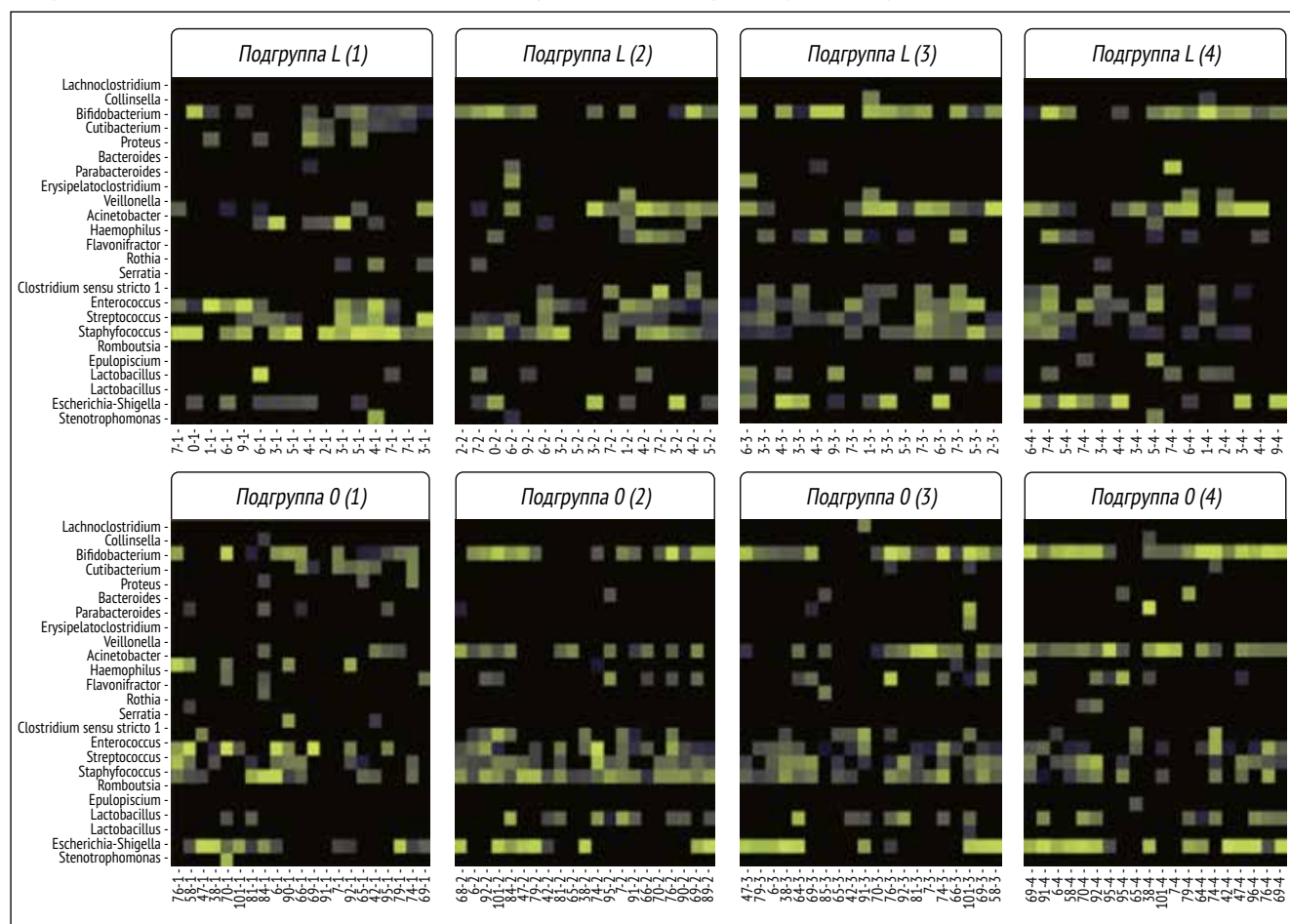


● **Рисунок 7.** Тепловая карта наиболее распространенных родов бактерий в зависимости от типа родоразрешения (0–72 ч)

● **Figure 7.** Heat map of the most common bacterial genera by mode of delivery (0–72 h)



- **Рисунок 8.** Тепловая карта наиболее распространенных родов бактерий в подгруппах L/0 (визиты 1–4)
 ● **Figure 8.** Heat map of the most common bacterial genera in L/0 subgroups (visits 1–4)



в данный период, что может говорить о том, что благодаря приему пробиотического штамма *L. reuteri* DSM 17938 состав микробиоты кишечника детей, рожденных путем планового КС, приблизился к составу микробиоты детей группы контроля (ЕР). К 112-му дню жизни не наблюдалось статистически значимой разницы между всеми группами, что говорит о выравнивании состава микробиоты к возрасту 4 мес., но при этом значение медианы таксономического богатства и биологического разнообразия в подгруппе детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, было выше, чем в группе без его приема.

Динамика антропометрических параметров

Сводные данные о массе тела и росте младенцев, завершивших исследование, представлены по посещениям в табл. 4 и 5. Исходная масса тела, измеренная на визите 1, была несколько ниже у детей, рожденных путем планового КС, по сравнению с детьми, рожденными путем вагинальных родов: средняя масса детей в подгруппе L составила $3294,4 \pm 285,1$ г ($P = 0,395$), в подгруппе O – $3312,0 \pm 106,7$ г ($P = 0,546$), в группе контроля (ЕР) – $3400,4 \pm 147,7$ г ($P = 1,279$).

Критерий Манна – Уитни подтверждает наличие статистически значимых различий в динамике таких показателей, как масса тела и рост от первого визита (0–72 ч) к четвертому (112-й день ± 3 дня), в подгруппе

детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, и приближается к показателям детей в группе контроля (ЕР) (рис. 9).

Данные проспективного анализа (опросный метод)

Методом опроса была проведена оценка текущего статуса детей, рожденных путем планового КС и принимавших участие в исследовании. Был опрошен 21 ребенок из 36 (58%): 7 детей подгруппы, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938 (43,7%), и 14 детей подгруппы, не принимавших его (70%). На момент опроса средний возраст детей составил 3 года 2 мес. Продолжительность грудного вскармливания составила от 3,5 мес. до 2 лет 8 мес.

Наличие отягощенного аллергоанамнеза наблюдалось у 2 детей в подгруппе L (29%) и у 5 в подгруппе O (36%) (рис. 10). Проблемы со стулом после окончания активной фазы исследования также наблюдались несколько чаще у детей в подгруппе O – 8 детей (57%) по сравнению с детьми в подгруппе L – 3 ребенка (43%) (рис. 11). Дети подгруппы L реже болеют острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в течение года (не чаще 1 раза в месяц) – 3 ребенка (43%), в то время как дети подгруппы O болеют чаще – 9 детей (64%) (рис. 12). Эпизоды бронхообструкции отсутствовали у опрошенных детей подгруппы L и наблюдались у 2 детей подгруппы O.

ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование микробиоты зависит от многих факторов, но способ родоразрешения является наиболее критическим. Дети, рожденные путем операции КС, лишены контакта с микробиотой влагалища и фекалий матери, в результате наблюдаются отклонения в формировании микробиоты, особенно в первые месяцы жизни [11, 12].

В различных исследованиях было показано длительное отсутствие *Bacteroides* у детей, рожденных путем КС, причем их отсутствие обнаруживалось после как планового КС, так и экстренного.

Была доказана связь с отсроченной колонизацией *Bacteroides* и сниженным ответом Th1 в течение первых 2 лет жизни. В эксперименте было показано влияние *Bacteroides* на иммунную систему, в частности,

● **Таблица 4.** Сводные данные по массе тела, г

● **Table 4.** Summary of body weight data, g

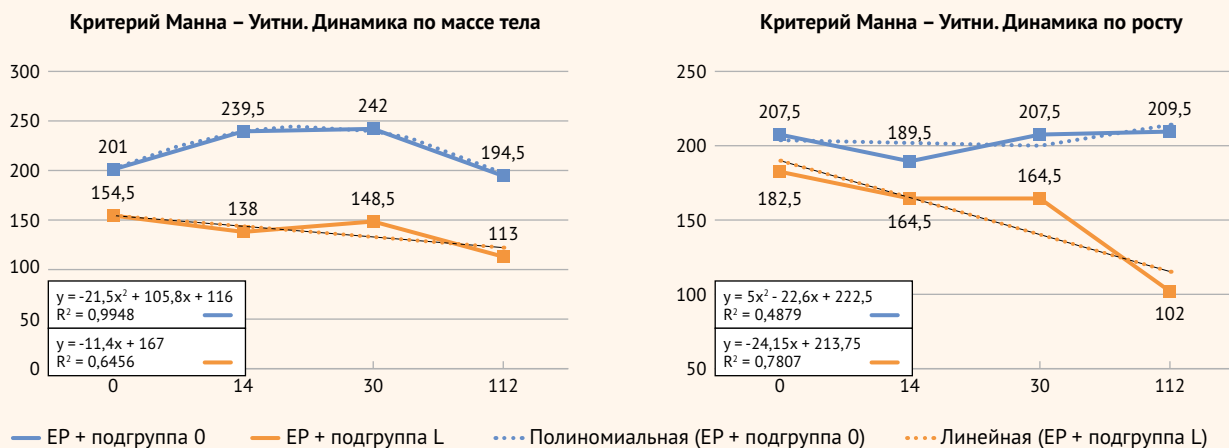
Визит	Статистический критерий	Подгруппа L (n = 16)		Подгруппа 0 (n = 20)		Группа контроля (n = 23)	
		Значение	Изменение	Значение	Изменение	Значение	Изменение
V1	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 3294,4 (534,9) 2290–4300 3250,0 2952,0–3585,0	–	20 3312,0 (228,0) 2850–3730 3290,0 3172,5–3730,0	–	23 3400,4 (341,5) 2790–4200 3380,0 3195,0–3610,0	–
V2	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 3671,3 (640,0) 2460–4750 3655,0 3225,0–40370,5	16 376,9 (188,4) 170–450 405,0 272,0–452,5	20 3696,5 (257,5) 3300–4100 3700,0 3487,5–3912,5	20 384,5 (192,3) 370–450 410,0 315,0–412,5	23 3677,4 (281,3) 3200–4200 3630,0 3400,0–3850,0	23 277,0 (138,5) 410–0,0 250,0 205,0–240,0
V3	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 4290,1 (663,5) 3130–5150 4360,0 3735,0–4857,5	16 995,8 (358,8) 840–850 1100,0 782,5–850,0	20 4324,2 (323,0) 3710–4780 4350,0 4087,0–4600,0	20 1012,2 (313,8) 860–1050 1060,0 915,0–1100,0	23 4275,3 (396,5) 3520–4800 4380,0 3940,0–4595,0	23 874,9 (298,0) 730–600 1000,0 745,0–985,0
V4	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 6526,9 (845,0) 5100–8000 6250,0 5997,5–6992,5	16 3232,5 (614,8) 2810–3700 3000,0 3045,0–3407,5	20 6491,5 (495,2) 5250–7200 6400,0 6175,0–6912,5	20 3179,5 (430,4) 2400–3470 3110,0 3002,5–3412,5	23 6635,2 (724,0) 5274–8300 6500,0 6247,5–7080,0	23 3234,7 (652,1) 2484–4100 3120,0 3052,5–3470,0

● **Таблица 5.** Сводные данные по росту, см

● **Table 5.** Summary of height data, cm

Визит	Статистические критерии	Подгруппа L (n = 16)		Подгруппа 0 (n = 20)		Группа контроля (n = 23)	
		Значение	Изменение	Значение	Изменение	Значение	Изменение
V1	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 52,3 (2,1) 48–56 52,0 51,0–53,0	–	20 51,8 (1,7) 48–54 52,0 50,8–54,0	–	23 51,8 (1,6) 49–54 52,0 50,0–53,0	–
V2	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 53,1 (2,2) 50–57 53,0 51,5–54,3	16 0,8 (0,6) 1–2 1,0 0,5–1,3	20 52,6 (1,5) 49–55,5 53,0 51,8–53,6	20 0,9 (0,6) 1–1,5 1,0 0,6–1,0	23 52,9 (1,4) 51–55 53,0 51,8–54,0	1,2 (0,5) 0–3 1,0 1,8–1,0
V3	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 54,5 (2,2) 50–58 55,0 53,0–55,4	16 2,3 (0,7) 2–2 3,0 2,0–2,4	20 55,0 (1,4) 53–58 55,0 54,0–55,6	20 3,2 (1,3) 4–5 3,0 2,6–3,3	23 55,0 (1,3) 53–57 55,0 54,0–56,5	23 3,2 (1,1) 3–4 3,0 3,3–4,0
V4	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 61,2 (2,7) 56–66 61,0 59,5–62,6	16 8,9 (2,1) 8–10 9,0 8,5–9,6	20 62,6 (1,6) 58–65 63,0 62,0–63,1	20 10,8 (2,2) 10–11 11,0 10,1–11,3	23 62,7 (2,1) 59,5–66,5 63,0 61,0–64,3	23 10,9 (1,7) 10,5–12,5 11,0 11,0–11,3

● **Рисунок 9.** Критерий Манна – Уитни от первого визита (0–72 ч) к четвертому (112-й день $\pm$ 3 дня)
 ● **Figure 9.** Mann–Whitney test from visit 1 (0–72 hours) to visit 4 (day 112 $\pm$ 3 days)

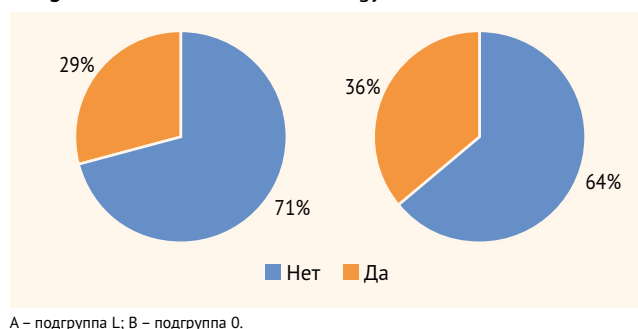


поверхностный полисахарид *Bacteroides fragilis* распознается Toll-подобными рецепторами 2-го типа (TLR-2), что запускает синтез интерлейкина-10 и других цитокинов, которые влияют на баланс Th1/Th2 и способствуют иммуноtolерантности [13]. У детей, рожденных путем КС, наблюдается более высокий риск развития инфекционных и неинфекционных заболеваний, таких как аллергия, диабет, целиакия и ожирение [14–18].

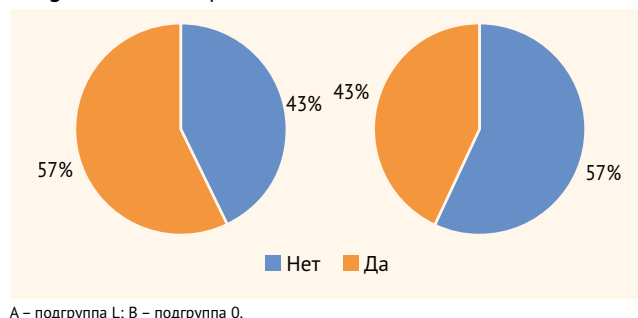
В исследовании показано, что у детей, рожденных путем операции планового КС, отсутствовали такие виды бактерий, как *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, которые обнаруживались в образцах фекалий детей, рожденных естественным путем, при этом присутствовали бактерии родов *Rothia*, *Acinetobacter*, *Cutibacterium*, что соответствует данным других исследований [19]. По нашим данным проспективного анализа (3–4-й год жизни), у детей, рожденных путем операции планового КС и не принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, чаще возникали проявления аллергии и проблемы со стулом. Дети, не принимавшие пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, чаще болеют ОРВИ в течение года, чем дети, принимавшие его. Это подтверждает данные ранее проведенных исследований и гипотезы о возможном сдвиге в запуске адаптивных процессов иммунитета [11, 20, 21].

В исследовании мы показали связь между способом родоразрешения и антропометрическими параметрами, что согласуется с данными ранее проведенных исследований. Дети, рожденные путем операции планового КС, изначально имели более низкие показатели массы тела и роста, чем дети, рожденные естественным путем [22], при этом динамика роста и массы у детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, была статистически значимо выше, чем в подгруппе детей, не принимавших его, и приближалась к показателям детей в группе контроля (EP). Это согласуется с данными ранее проведенных исследований, в которых наблюдалась связь между ранней микробиотой и увеличением массы тела [23, 24].

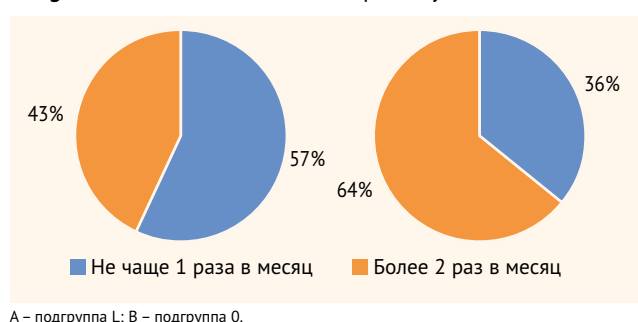
● **Рисунок 10.** Проявления аллергии
 ● **Figure 10.** Presentations of allergy



● **Рисунок 11.** Проблемы со стулом
 ● **Figure 11.** Bowel problems



● **Рисунок 12.** Частота заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями
 ● **Figure 12.** Incidence of acute respiratory viral infections



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные нашего исследования позволяют сделать вывод, что способ родоразрешения является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на становление микробиоты кишечника детей, а также о том, что коррекцию микробиоты необходимо начинать в наиболее раннем периоде, в частности сразу после родов. Прием пробиотического штамма *L. reuteri* DSM 17938 оказал

существенное влияние на становление микробиоты кишечника детей, рожденных путем планового КС, к 30-му дню жизни и помог предотвратить ранний дисбиоз микробиоты, вызванный оперативным родоразрешением, а также оказал протективное действие в более позднем возрастном периоде.



Поступила / Received 02.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2024
Принята в печать / Accepted 22.01.2024

Список литературы / References

1. Hwang JS, Im CR, Im SH. Immune disorders and its correlation with gut microbiome. *Immune Netw.* 2012;12(4):129–138. <https://doi.org/10.4110/in.2012.12.4.129>.
2. Ling Z, Xiao H, Chen W. Gut Microbiome: The Cornerstone of Life and Health. *Advanced Gut & Microbiome Research.* 2022;9894812. <https://doi.org/10.1155/2022/9894812>.
3. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187–1191. <https://doi.org/10.1038/nm.4176>.
4. Kerr CA, Grice DM, Tran CD, Bauer DC, Li D, Hendry P, Hannan GN. Early life events influence whole-of-life metabolic health via gut microflora and gut permeability. *Crit Rev Microbiol.* 2015;41(3):326–340. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.837863>.
5. Garcia Rodenas CL, Lepage M, Ngom-Bru C, Fotiou A, Papagaroufalos K, Berger B. Effect of Formula Containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Fecal Microbiota of Infants Born by Cesarean-Section. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(6):681–687. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001198>.
6. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
7. Hoang DM, Levy EI, Vandenplas Y. The impact of Cesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatr.* 2021;110(1):60–67. <https://doi.org/10.1111/apa.15501>.
8. Ардатская МД, Анучкин АА, Буторова ЛИ, Павлов АИ, Нураева НР, Фади́на ЖВ. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет.* 2023;17(6):113–125. <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>.
Ardatskaya MD, Anuchkin AA, Butorova LI, Pavlov AI, Nugayeva NR, Fadina ZhV. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):113–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>.
9. Готтшальк Г. *Метаболизм бактерий.* М.: Мир; 1982. 310 с.
10. Булатова ЕМ, Шабалов АМ, Богданова НМ, Шилов АИ, Курицина НС. Профиль микробного метаболизма кишечника у детей первого полугодия жизни при различных способах родоразрешения. *Педиатрия.* 2018;97(1):38–45. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-38-45>.
Bulatova EM, Shabalov AM, Bogdanova NM, Shilov AI, Kuritsyna NS. The intestine microbial metabolism profile in children of the first six months of life delivered by different methods. *Pediatrics.* 2018;97(1):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-38-45>.
11. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539–544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>.
12. Browne HP, Shao Y, Lawley TD. Mother-infant transmission of human microbiota. *Curr Opin Microbiol.* 2022;69:102173. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102173>.
13. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(27):12204–12209. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909122107>.
14. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):587–590. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.040>.
15. Peters LL, Thornton C, de Jonge A, Khashan A, Tracy M, Downe S et al. The effect of medical and operative birth interventions on child health outcomes in the first 28 days and up to 5 years of age: A linked data population-based cohort study. *Birth.* 2018;45(4):347–357. <https://doi.org/10.1111/birt.12348>.
16. Stabuzewska-Jóźwiak A, Szymański JK, Ciebiała M, Sarecka-Hujar B, Jakiel G. Pediatrics Consequences of Caesarean Section-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):8031. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218031>.
17. Stokholm J, Thorsen J, Blaser MJ, Rasmussen MA, Hjelmsø M, Shah S et al. Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2020;12(569):eaax9929. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax9929>.
18. Tang M, Marroquin E. The role of the gut microbiome in the intergenerational transmission of the obesity phenotype: A narrative review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1057424. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1057424>.
19. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H et al. Comparison of the Gut Microbiota in Healthy Infants With Different Delivery Modes and Feeding Types: A Cohort Study. *Front Microbiol.* 2022;13:868227. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.868227>.
20. Korpela K, Zijlman MA, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome.* 2017;5(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0245-y>.
21. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):341–352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>.
22. González S, Selma-Royo M, Arboleya S, Martínez-Costa C, Solís G, Suárez M et al. Levels of Predominant Intestinal Microorganisms in 1 Month-Old Full-Term Babies and Weight Gain during the First Year of Life. *Nutrients.* 2021;13(7):2412. <https://doi.org/10.3390/nu13072412>.
23. Dror T, Dickstein Y, Dubourg G, Paul M. Microbiota manipulation for weight change. *Microb Pathog.* 2017;106:146–161. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.01.002>.
24. Arboleya S, Martínez-Cambor P, Solís G, Suárez M, Fernández N, de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M. Intestinal Microbiota and Weight-Gain in Preterm Neonates. *Front Microbiol.* 2017;8:183. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00183>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Дедикова, И.Н. Захарова

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Захарова, О.В. Дедикова, И.В. Бережная, Н.Г. Сугян

Написание текста – О.В. Дедикова, И.Н. Захарова

Сбор и обработка материала – О.В. Дедикова, А.Е. Кучина

Обзор литературы – О.В. Дедикова, И.Н. Захарова

Анализ материала – О.В. Дедикова

Статистическая обработка – О.В. Дедикова

Редактирование – И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Н.Г. Сугян, М.Д. Ардатская

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Dedikova, Irina N. Zakharova

Study concept and design – Irina N. Zakharova, Olga V. Dedikova, Irina V. Berezhnaya, Narine G. Sugian

Text development – Olga V. Dedikova, Irina N. Zakharova

Collection and processing of material – Olga V. Dedikova, Anastasiya E. Kuchina

Literature review – Olga V. Dedikova, Irina N. Zakharova

Material analysis – Olga V. Dedikova

Statistical processing – Olga V. Dedikova

Editing – Irina N. Zakharova, Irina V. Berezhnaya, Narine G. Sugian, Maria D. Ardatskaya

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Дедикова Ольга Валерьевна, врач-педиатр, соискатель кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3335-7124>; olga.dedikova74@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>; kuchina_doc@mail.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заместитель главного врача по детству, Химкинская центральная клиническая больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-8069-0368>; ma@uni-med.ru

Information about the authors:

Olga V. Dedikova, Pediatrician, Applicant for the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3335-7124>; olga.dedikova74@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>; kuchina_doc@mail.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Chief Physician for Children, Khimki Central Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Maria D. Ardatskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8069-0368>; ma@uni-med.ru

Клиническое течение младенческих колик на фоне лечения моно- и мультипробиотиками

В.П. Новикова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

Д.М. Магамедова, <https://orcid.org/0009-0001-6280-8617>, dinaramagamedova09gmail.com

А.Е. Блинов, <https://orcid.org/0000-0002-2895-7379>

О.Н. Варламова, <https://orcid.org/0000-0002-2195-0756>

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

Резюме

Введение. Эффективность пробиотиков при лечении младенческих колик доказана для *Lactobacillus reuteri*. В последние годы с той же целью используют мультиштаммовые пробиотики.

Цель. Оценить клиническое течение младенческих колик на фоне лечения моно- и мультипробиотиками и в анамнезе.

Материалы и методы. Обследовано 110 детей в возрасте от 1 до 5 мес. (средний возраст $3,2 \pm 0,3$ мес.), страдающих коликами. Пациенты рандомизированы в три группы: группа 1 ($n = 30$) получала моноштаммовый пробиотик BioGaia Probiotic drops for baby; группа 2 ($n = 40$) – мультипробиотик Бак-Сет Беби; группа 3 ($n = 40$) – симптоматическую терапию. Изучались длительность плача, характер и частота стула, наличие абдоминального вздутия, кожных высыпаний и уровень зонулина в стуле.

Результаты. Средняя длительность плача детей, получивших мультипробиотик (2-я группа), была значимо меньше, чем у детей 1-й и 3-й групп (1-я группа – $1,62 \pm 0,5$ ч; 2-я группа – $1,1 \pm 0,3$ ч; 3-я группа – $2,5 \pm 0,6$ ч; $p < 0,001$). Длительность плача при коликах находилась в корреляционной зависимости от уровня зонулина в стуле ($r = 0,58$, $p < 0,05$). Лечение мультипробиотиком сопровождалось уменьшением частоты дефекаций с 4,15 раз в сутки до 3,27 раз и не сопровождалось учащением запоров, в то время как моноштаммовый пробиотик и симптоматическая терапия не изменяли кратности ежедневного стула и не влияли на существовавшие ранее запоры. Рецидив колик при лечении мультипробиотиком наблюдался в 13,33% случаев, что значимо реже, чем при лечении моноштаммовым пробиотиком (33,33%) ($p < 0,05$).

Выводы. Мультипробиотик оказался эффективнее моноштаммового пробиотика и симптоматической терапии в скорости купирования младенческих колик, он полностью купировал колики у 87,5% детей и уменьшал их интенсивность у 12,5%. Эффект мультипробиотика – стойкий, рецидив отмечен только у 13,3% детей, тогда как после приема моноштаммового пробиотика частота рецидивов была 33,33%. Эффект мультипробиотика связан с его способностью нормализовать кишечную микробиоту и снижать проницаемость кишечной стенки.

Ключевые слова: функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, младенческая колика, частота стула у детей, монопробиотики, мультипробиотики, зонулин, анамнез

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

Для цитирования: Новикова ВП, Магамедова ДМ, Блинов АЕ, Варламова ОН. Клиническое течение младенческих колик на фоне лечения моно- и мультипробиотиками. *Медицинский совет*. 2024;18(1):190–196. <https://doi.org/10.21518/ms2024-038>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical course of infant colic during treatment with mono- and multiprobiotics

Valeriya P. Novikova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

Dinara M. Magamedova, <https://orcid.org/0009-0001-6280-8617>, dinaramagamedova09gmail.com

Alexander E. Blinov, <https://orcid.org/0000-0002-2895-7379>

Olga N. Varlamova, <https://orcid.org/0000-0002-2195-0756>

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

Abstract

Introduction. Probiotics have been shown to be effective in the treatment of infant colic for *Lactobacillus reuteri*. In recent years, multi-strain probiotics have been used for the same purpose.

Aim. To evaluate the clinical course of infant colic during treatment with mono- and multiprobiotics and in follow-up.

Material and methods. 110 children aged from 1 to 5 months (average age 3.2 ± 0.3 months) suffering from colic were examined. Patients were randomized into three groups: group 1 ($n = 30$), received the BioGaia Probiotic drops for baby, group 2 ($n = 40$) – Bac-Set Bab multiprobiotic, group 3 ($n = 40$) – symptomatic therapy.

Results. The average duration of crying of children who received multiprobiotic (group 2) was significantly less than that of children of the first and third groups (group 1 – 1.62 ± 0.5 hours; group 2 – 1.1 ± 0.3 hours; group 3 – 2.5 ± 0.6 hours; $p < 0.001$). The duration of crying during colic was in correlation with the level of zonulin in the stool ($r = 0.58$, $p < 0.05$).

Treatment with the multiprobiotic was accompanied by a decrease in the frequency of bowel movements from 4.15 times a day to 3.27 times and was not accompanied by an increase in constipation, while monostrain probiotic and symptomatic therapy did not change the frequency of daily bowel movements and did not affect pre-existing constipation.

Conclusions. The multiprobiotic turned out to be more effective than the single-strain monostrain probiotic and symptomatic therapy in the speed of relieving infant colic; it completely stops them in 87.5% of children and reduces them in 12.5%. The effect of multiprobiotic is persistent, relapse was noted in only 13.3% of children, whereas after taking monostrain probiotic the relapse rate was 33.33%. The effect of multiprobiotic is associated with its ability to normalize intestinal microbiota and reduce the permeability of the intestinal wall.

Keywords: functional disorders of the gastrointestinal tract, infant colic, stool frequency in children, monoprobiotics, multiprobiotics, zonulin, follow-up

Acknowledgment: The study was conducted with the financial support of PharmaMed.

For citation: Novikova VP, Magamedova DM, Blinov AE, Varlamova ON. Clinical course of infant colic during treatment with mono- and multiprobiotics. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):190–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-038>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Римский консенсус IV определил колики как повторяющиеся и длительные периоды повышенной раздражительности, беспокойства или плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин у младенцев в возрасте до 5 мес. [1]. Патогенез колик – мультифакториальный, но наиболее доказанной в генезе колик является роль дисбаланса кишечной микрофлоры [2–5], что приводит к развитию низкоинтенсивного воспаления кишечной стенки и повышенной ее проницаемости [6–8]. На основе этой концепции разработана стратегия лечения младенческих колик пробиотиками, имеющая самый высокий уровень доказательности [4, 9, 10]. Доказана эффективность применения *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 для лечения колик у младенцев, находящихся на естественном вскармливании [11], изучается роль различных моноштаммовых (*L. rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* LM1071, *B. breve* CECT7263 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12), мультиштаммовых пробиотиков и синбиотических продуктов [2, 5, 6, 10, 12, 13]. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано уменьшение времени плача на фоне приема смеси *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *B. infantis* и фруктоолигосахарида [14], смеси *L. rhamnosus* 19070-2, *L. reuteri* 12246, фруктоолигосахарида и 200 МЕ витамина D3 [15], смеси *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 [16]. Возрос интерес к использованию мультипробиотика Бак-Сет Беби для купирования колик [6, 17]. 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. Бак-Сет Беби – это

БАД, которая соответствует международным стандартам эффективности и безопасности согласно требованиям, описанным в Глобальных практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации. Недавно проведенное нами исследование показало, что мультипробиотик Бак-Сет Беби эффективнее, чем моноштаммовый пробиотик, содержащий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, и симптоматическая терапия купирует младенческие колики. Срок исчезновения плача длительностью более 3 ч в день у детей, получавших Бак-Сет Беби, составил 5 дней (ДИ 5,0; 6,0), что значительно меньше, чем у детей, получавших *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, – 10,5 дней (ДИ 8,0; 12,75), $p < 0,001$ и у детей, получавших симптоматическую терапию, – 12 дней (ДИ 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 (купирование в 53,3% случаев в группе *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и 10,0% – при симптоматической терапии). Мультипробиотик Бак-Сет Беби эффективнее (на 41,4% от исходного), чем *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (на 40,1%) и симптоматическая терапия (на 10,8%), снижал уровень зонулина в стуле, снижая тем самым проницаемость кишечной стенки. Различные стратегии лечения в нашем исследовании сопровождались разными изменениями микробиома, но только в группе детей, получавших Бак-Сет Беби, значительно увеличивалось количество таких представителей индигенной нормофлоры, как зубактерии и пропионобактерии, а в группе детей, получавших BioGaia Probiotic drops for baby, и в группе детей, получавших симптоматическую терапию, типичным было снижение целого ряда представителей нормофлоры. Нормализация микробного пейзажа кишечника на фоне приема Бак-Сет Беби была связана с более эффективным купированием колик по сравнению с другими применяемыми стратегиями [6].

Цель исследования – оценить клиническое течение младенческих колик на фоне лечения моно- и мультипробиотиками и в катамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое пострегистрационное открытое наблюдательное рандомизированное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией. Исследование проведено на клинической базе ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России в период с 01. 2023 г. по 01. 2024 г. В исследование были включены 110 детей 1–5 мес. (средний возраст $3,2 \pm 0,3$ мес.), страдающих кишечными коликами, находящиеся на грудном (92,7%) или смешанном (7,3%) вскармливании.

Перед началом исследования было получено документально оформленное одобрение от локального этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, заложенными в Хельсинкской декларации; все родители или законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст 1–5 мес., дети от доношенной беременности. Диагноз младенческих колик, верифицированный согласно Римским критериям IV. Подписанное информированное согласие. **Критерии не включения:** возраст до 1 мес. и старше 4 мес. 29 дней; дети, родившиеся недоношенными; наличие «красных флагов» (симптомов тревоги) – атопического дерматита, температурной реакции, крови в стуле, водянистого стула с примесями, длительного постоянного крика, потери 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. При возникновении клинической ситуации, требовавшей назначения антибиотиков, ребенок исключался из исследования.

Группы участников исследования:

- Группа 1: дети, получающие монопробиотик BioGaia Probiotic drops for baby (*L. reuteri*), – 30 чел.
- Группа 2: дети, получающие мультипробиотик Бак-Сет Беби, – 40 чел.
- Группа 3: дети, получающие только симптоматическую терапию (препараты симетикона, фиточаи) и не получающие никаких пробиотиков, – 40 чел. Длительность лечения во всех группах составила 2 нед. Все дети наблюдались амбулаторно.

Бак-Сет Беби назначался внутрь по 1 саше в день во время еды. Содержимое саше рекомендовали растворять в 5–10 мл грудного молока или детской смеси. Продолжительность приема мультипробиотика Бак-Сет Беби 2 нед. определялась официальной инструкцией по его применению и не противоречила существующей клинической практике. На время 2 нед. лечения были запрещены к применению другие пробиотики, кроме Бак-Сет Беби и пробиотика BioGaia Probiotic drops for baby (*L. reuteri*) в соответствии с дизайном исследования, а также антибиотики.

В ходе исследования проведено 3 визита: визит 1 – до начала лечения; визит 2 – через 2 нед. (окончание

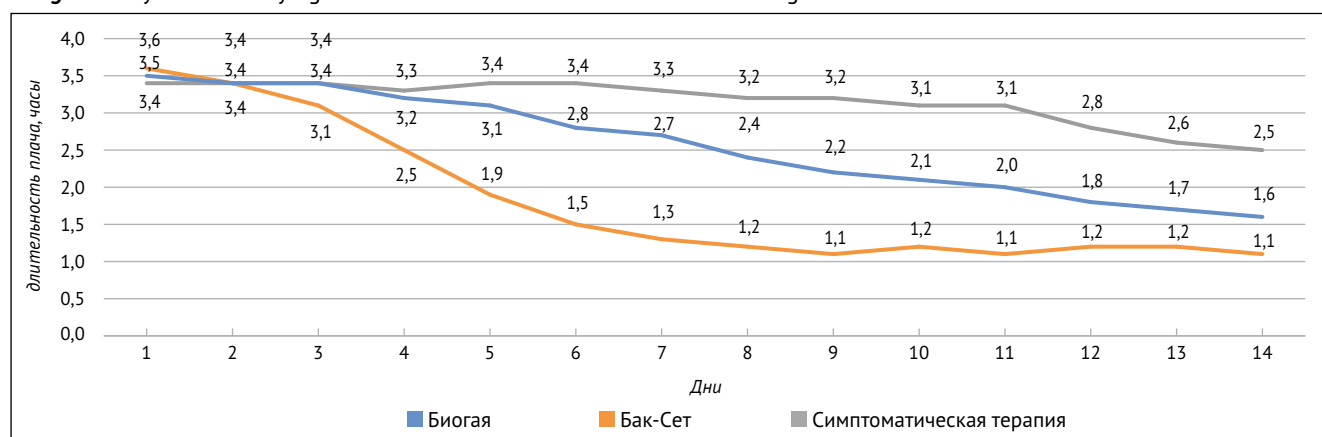
лечения у детей с купированными коликами и назначение лечения мультипробиотика Бак-Сет Беби тем, у кого колики не купированы); визит 3 – еще через 2 нед. (оценка стойкости эффекта лечения у детей с ранее купированными коликами и оценка эффективности лечения мультипробиотиком Бак-Сет Беби у тех, кто получил его после неэффективного курса лечения другими препаратами). Дети до 5-месячного возраста наблюдались после исследования педиатром ежемесячно согласно плану диспансерного наблюдения в поликлинике. Наблюдение за всеми больными осуществлял один педиатр. На каждом визите оценивались жалобы, анамнез, клинический статус. В течение 2 нед. лечения родители пациентов ежедневно заполняли лист самоконтроля. В нем отмечались длительность плача в часах, частота стула, наличие метеоризма, разжижения стула, появление кожных высыпаний. Исчезновение колик констатировалось при сокращении длительности плача до менее 1 ч в сутки, значительное уменьшение колик – при уменьшении длительности плача с трех и более часов до 2–3 ч в день, отсутствие динамики – при сохранении плача более 3 ч в сутки. Состояние кишечной проницаемости оценивали до начала лечения (визит 1) и через 2 нед. лечения (визит 2) путем количественного определения пептидов семейства зонулина (ZFP) в образцах кала. Исследование кала на зонулин проводилось на базе НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Германия).

Статистическая обработка проводилась с использованием Jamovi 2.3.21. Количественные данные 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 χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (если минимальное предполагаемое число меньше 10). Для апостериорных сравнений использовалась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все наблюдаемые дети имели длительность плача более трех часов в сутки. Динамика длительности плача на фоне разных стратегий лечения представлена на рис. 1. Как следует из рис. 1, начиная с 5-го дня лечения и до конца курса дети, получавшие Бак-Сет Беби, имели значимо более короткую длительность плача, чем дети первой и третьей групп (1-я группа – $3,08 \pm 0,6$ ч;

● **Рисунок 1.** Динамика длительности плача при разных стратегиях лечения колик
 ● **Figure 1.** Dynamics of crying duration with different colic treatment strategies



2-я группа – $1,91 \pm 0,7$ ч; 3-я группа – $3,08 \pm 0,6$ ч; $p < 0,001$), а дети первой группы имели меньшую продолжительность плача в сравнении с группой 3; $p < 0,05$. Следует отметить, что к моменту окончания лечения средняя длительность плача детей, получавших Бак-Сет Беби, оказалась сопоставима с показателями здоровых детей [18] и была значимо меньше ($1,1 \pm 0,3$ ч), чем у детей первой и третьей групп (1 группа – $1,62 \pm 0,5$ ч; 3-я группа – $2,5 \pm 0,6$ ч; $p < 0,001$).

Колики полностью купированы у 53,3% детей, получавших BioGaia Probiotic drops for baby, у 87,5% детей, получавших мультипробиотик Бак-Сет Беби, и только у 10% детей, получавших симптоматическое лечение ($p < 0,001$). Улучшение клинической картины колик отмечено у 23,3% детей первой группы, у 12,5% второй и 72,7% третьей групп ($p_{1,2} = 0,003$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$).

Неэффективным оказалось лечение у 23,3% детей первой и 17,5% третьей групп ($p_{1,2} = 0,003$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$). Преимущество мультиштаммового пробиотика мы связываем с синергичностью действия нескольких пробиотических штаммов. Также более низкая эффективность пробиотика с доказанной эффективностью *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 [11] объясняется тем, что этот штамм эффективен только у детей, находящихся на естественном вскармливании [11], а в наше исследование входили дети, получающие не только грудное, но и смешанное вскармливание.

Выявлена прямая средней силы корреляционная связь ($r = 0,58$, $p < 0,05$) между длительностью плача и уровнем зонулина в стуле. На фоне уменьшения длительности плача к концу лечения у детей с коликами уровень зонулина также снижался во всех изучаемых группах. Так, в первой группе его уровень снижался с 103,3 нг/мл (ДИ 63,2; 137,9) до 52,6 нг/мл (ДИ 40,6; 93,2); $p < 0,001$, во второй – с 116 нг/мл (ДИ 82,9; 200,3) до 66,6 нг/мл (ДИ 39,8; 96,2), $p < 0,001$, в третьей – с 96,7 нг/мл (ДИ 43,9; 190,2) до 80,2 нг/мл (ДИ 43,7; 115,8), $p = 0,016$. При этом в первой группе уровень зонулина снижался на 40,1%, во второй – на 41,4%, а в третьей только на 10% ($p < 0,05$). Эта связь, по нашему мнению, опосредована изменениями кишечной микробиоты при коликах, доказанными в различных исследованиях.

Сразу после завершения двухнедельного наблюдения всем 14 детям из первой группы (7 – с частично купированными и 7 – без динамики на фоне применения BioGaia Probiotic drops) и 36 детям из третьей, в т. ч. 29, у которых имело место частичное купирование и 7 – с некупированными коликами на фоне симптоматической терапии, был назначен мультипробиотик Бак-Сет Беби. С помощью Бак-Сет Беби колики были купированы у всех 50 детей. Все 5 детей с неполным купированием колик из группы 2 (Бак-Сет Беби) также получили повторный курс мультипробиотика Бак-Сет Беби, который оказался успешным.

Дети с купированными после первого курса коликами (15 из первой группы и 30 из второй) были повторно осмотрены через 2 нед. с целью выявления стойкости лечебного эффекта. Результаты катamnестического наблюдения представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, возобновление колик значимо чаще наблюдалось у пациентов, получавших BioGaia Probiotic drops for baby. С одинаковой частотой в изученных группах колики появлялись вновь на фоне перевода на искусственное вскармливание, сопровождались кожными высыпаниями и появлением слизи в стуле, что было расценено как гастроинтестинальные проявления АБКМ. Перевод на питание смесями на основе глубокого гидролиза приводил к исчезновению колик у этих пациентов. У одного пациента из группы получавших Бак-Сет

● **Таблица 1.** Результаты катamnестического наблюдения за детьми с купированными коликами

● **Table 1.** Results of follow-up observation of children with relieved colic

Динамика колик после лечения	Группа 1 (n = 15) BioGaia Probiotic drops for baby	Группа 2 (n = 30) Мультипробиотик Бак-Сет Беби	p
Полное исчезновение колик	10 (66,66%)	26 (87,5%)	p < 0,05
Возобновление колик	5 (33,33%)	4 (13,33%)	
В т.ч. связанных с аллергией к белку коровьего молока (АБКМ)	2 (13,33%)	3 (10%)	p > 0,05

Беби возобновление колик сопровождалось жидким пенистым стулом с кислым pH, что было расценено как проявление лактазной недостаточности. Приводим историю болезни этого пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент М., 2 мес. Жалобы на длительный плач более 3 ч, во время беспокойства краснеет лицо, ножки поджимает к животу. Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне гестационной артериальной гипертензии, ОРВИ в 34 нед. Роды срочные в 39 нед., через естественные пути. Масса тела при рождении 3700 г, длина тела 53 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. На грудном вскармливании. Весовая прибавка за 2 мес. – 1700 г. Анамнез заболевания: с 3-й нед. жизни мама отмечает повышенное беспокойство, ребенок плачет более 3 ч в сутки. Получал препарат на основе симетикона 5 дней, Бэйбикалм 5 дней без положительного эффекта. При осмотре на момент включения в исследование – состояние удовлетворительное, кожа без высыпаний. При пальпации живота отмечается умеренное вздутие. Периаанальная область не изменена. Стул до 6 раз в день, умеренно разжижен. Лабораторные данные: клинический анализ крови, общий анализ мочи в пределах возрастной нормы, УЗИ органов брюшной полости без патологии. Был назначен Бак-Сет Беби по 1 саше 1 раз в сутки 14 дней. К 7-му дню приема мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби отмечалось купирование симптомов колик, уменьшилось число дефекаций до 3 раз в сутки. Через 2 нед. после окончания лечения возобновились жалобы на беспокойство, появилось урчание в животе во время кормления, жидкий, пенистый

стул. Проведено дообследование: анализ полиморфизма с-13910С > Т в гене *MCM6*. Подтверждено наличие у данного пациента лактазной недостаточности и определена дальнейшая терапевтическая тактика (использование заместительной терапии лактазой). Таким образом, все случаи возобновления колик после лечения Бак-Сет Беби были связаны с наличием других этиологических причин колик, требующих иных стратегий лечения.

Причины возобновления колик у 3 пациентов, ранее получавших BioGaia Probiotic drops for baby, выявлены не были; этим пациентам был назначен мультипробиотик Бак-Сет Беби, с помощью которого колики у них были купированы.

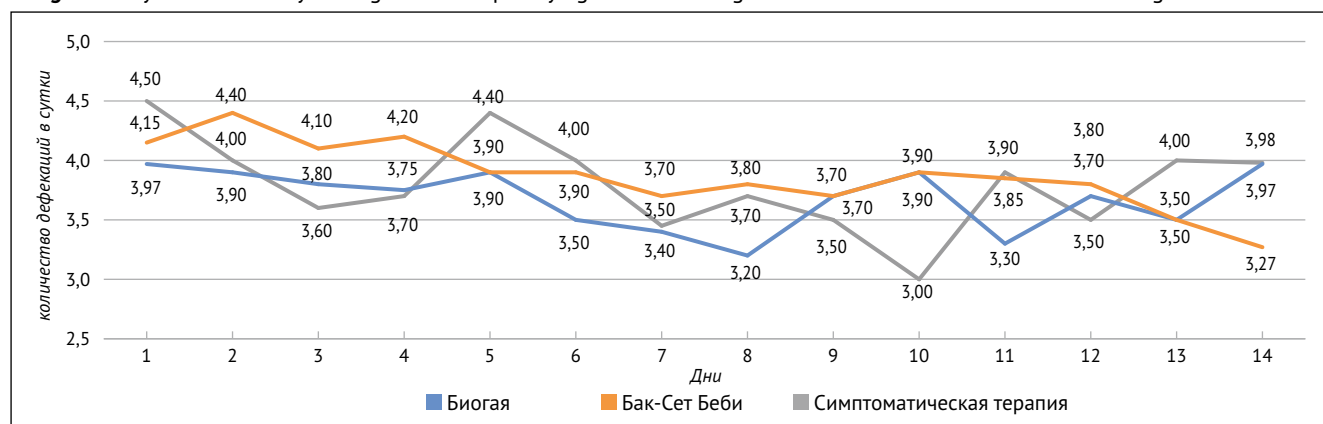
Нами изучена также частота стула на фоне лечения у всех трех групп пациентов. Динамика ежедневной средней частоты стула на фоне разных стратегий лечения колик представлена на *рис. 2*.

Как следует из *рис. 2*, в группе детей, получающих Бак-Сет Беби, за время лечения частота стула уменьшалась с 4,15 до 3,27 раз в сутки, оставаясь при этом в пределах возрастной нормы (нормальная частота стула для детей до года от 5 до 40 раз в неделю [1]); на фоне приема BioGaia Probiotic drops for baby и симптоматического лечения средняя частота стула не менялась (*табл. 2*).

Запоры, диагностированные в соответствии с международным и отечественными документами [1], выявлялись в группе 1 – 2 пациента (6,66%), в группе 2 – 1 пациент (2,5%) и группе 3 – 1 пациент (2,5%, $p > 0,05$), причем только в группе 3 был выявлен единственный пациент, у которого запоры появились на фоне лечения. У остальных пациентов запоры (стул 2–4 раза в неделю) имелись до начала лечения пробиотиками. У пациентки, получившей 2 курса Бак-Сет Беби, на фоне лечения стул участился

● **Рисунок 2.** Динамика ежедневной средней частоты стула на фоне разных стратегий лечения колик

● **Figure 2.** Dynamics of daily average stool frequency against the background of different colic treatment strategies



● **Таблица 2.** Частота стула детей с коликами на фоне лечения

● **Table 2.** Frequency of stool in children with colic during treatment

Число дефекаций	Группа 1, (n = 30)			Группа 2, (n = 40)			Группа 3, (n = 40)			p
	Me (Q1–Q3)	M	σ	Me (Q1–Q3)	M	σ	Me (Q1–Q3)	M	σ	
До	4 (4–6)	3,97	2,06	4 (4–4)	4,15	0,66	4 (3–6)	4,5	1,96	0,465
Через 14 дней	4 (4–6)	3,97	2,04	4 (3–4)	3,27	0,93	4 (3–6)	3,98	1,87	0,029; p₁₂ = 0,031
p	0,792			<0,001			0,05			

от 2 до 4–5 раз в неделю. У другой пациентки, получавшей BioGaia Probiotic drops for baby, сохранялись запоры и не купировались колики, однако после курса Бак-Сет Беби колики купированы и стул участился до 5 раз в неделю. Приводим историю болезни этой пациентки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Е. Родители обратились к врачу в 2 мес. с жалобами на длительный плач более 3 ч, во время беспокойства краснеет лицо, ножки поджимает к животу. Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета. Матери 28 лет, страдает нарушениями ритма сердца. Роды срочные в 38 нед. через естественные пути. Масса тела при рождении 2920 г, длина тела 50 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Находится на грудном вскармливании. Весовая прибавка за 2 мес. – 1900 г. Анамнез заболевания: с 1,5 мес. у ребенка отмечалось повышенное беспокойство, плач более 3 ч в сутки, вздутие живота, запоры (частота стула 2 раза в неделю). В 2 мес. назначен пробиотик BioGaia Probiotic drops for baby по 5 капель 2 раза в сутки в течение 14 дней, на фоне которого сохранялись колики (плач более 3 ч в день) и запоры (стул 3–4 раза в неделю). Общее состояние ребенка было удовлетворительным, высыпаний на коже не отмечалось. При пальпации живота отмечалось умеренное вздутие. Периаанальная область была не изменена. Дефекация была затруднена, часто использовались ректальные свечи. Лабораторные данные: клинический анализ крови, общий анализ мочи были в норме, УЗИ органов брюшной полости без патологии. После окончания приема BioGaia Probiotic drops for baby был назначен Бак-Сет Беби по 1 саше 1 раз в сутки на 14 дней. На фоне приема Бак-Сет Беби симптомы колик были купированы и более не повторялись, стул стал чаще (до 5 раз в неделю). По окончании курса мультипробиотика пациентка получала препараты лактулозы. Запоры купировались полностью после введения прикорма в 4,5 мес.

Все пациенты с запорами после окончания курсов пробиотиков в дальнейшем также принимали осмотические слабительные, однако частота дефекаций нормализовалась у всех только после введения прикорма.

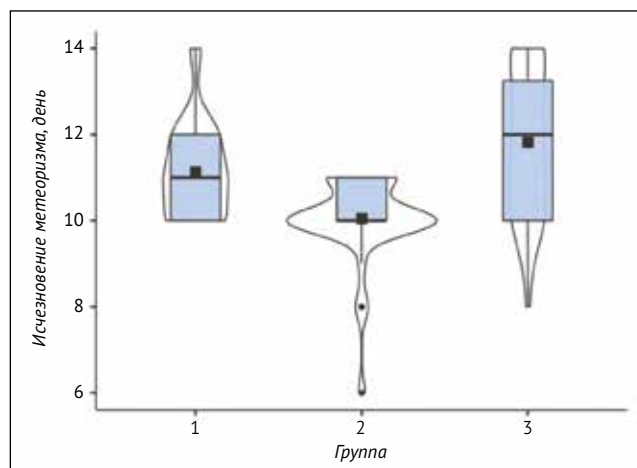
При назначении всех видов терапии в группах не наблюдалось нежелательных явлений.

Периодический жидкий стул одинаково часто отмечался во всех группах (43,3, 35,0 и 27,5%, $p > 0,05$) и был связан с диетой матери. Метеоризм обычно купировался на 10–12-й день лечения, но при использовании Бак-Сет Беби он исчезал значительно раньше (1-я группа – 11 дней, 2-я группа – 0 дней и 3-я группа – 12 дней, $p < 0,001$). Данные представлены на рис. 3.

Назначение пробиотиков отличалось высоким комплаенсом, тогда как в группе детей с симптоматической терапией родители и ухаживающие лица часто использовали препараты симетикона различных производителей, меняли фитосборы, использовали газоотводные трубки и т.п. У всех детей, вошедших в исследование, колики купированы до достижения возраста 4–5 мес.

● **Рисунок 3.** Сроки исчезновения метеоризма у обследованных детей

● **Figure 3.** Time frame for the disappearance of flatulence in the examined children



ВЫВОДЫ

1. Мультипробиотик Бак-Сет Беби при коликах эффективен в 100% случаев, уменьшая длительность плача до нормальных значений здорового ребенка в 88% случаев и сокращая его в 12%. Бак-Сет Беби эффективнее, чем моноштаммовый пробиотик BioGaia Probiotic drops for baby, купирует младенческие колики.

2. Длительность плача при младенческих коликах находится в корреляционной зависимости от уровня зонгулина в стуле, и, таким образом, вместе с нормализацией длительности плача при лечении мультипробиотиком Бак-Сет Беби у младенцев уменьшается уровень зонгулина эффективнее (на 41,4% от исходного), чем при лечении BioGaia Probiotic drops for baby (на 40,1%) и при использовании симптоматической терапии (на 10,8%).

3. Лечение колик мультипробиотиком Бак-Сет Беби сопровождается уменьшением частоты дефекаций с 4,15 раз в сутки до 3,27 раз в сутки, оставаясь в пределах возрастной нормы, и не сопровождается увеличением частоты запоров, в то время как моноштаммовый пробиотик BioGaia Probiotic drops for baby и симптоматическая терапия не изменяют кратности ежедневного стула и не влияют на существовавшие ранее запоры.

4. Лечение мультипробиотиком Бак-Сет Беби дает стойкий клинический эффект; рецидив колик наблюдается в 13,33% случаев, что значительно реже, чем при лечении BioGaia Probiotic drops for baby (33,33%).

5. Мультипробиотик Бак-Сет Беби демонстрирует высокую эффективность при лечении колик за счет способности влиять на состояние кишечной проницаемости у детей. Он хорошо переносится, не имеет побочных эффектов и обладает высоким комплаенсом. Эффективен как в качестве первичного курса лечения, так и как повторный курс при неэффективности предшествующей терапии.



Поступила / Received 20.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2024
Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

1. Барышникова НВ, Богданова НМ, Гречаный СВ, Гурова ММ, Кошавцев АГ, Новикова ВП и др. *Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 360 с.
2. Магамедова ДМ, Новикова ВП. Младенческие колики. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):29–46. Magamedova DM, Novikova VP. Infant colic. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):29–46. (In Russ.)
3. 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>.
4. Daelemans S, Peeters L, Hauser B, Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res*. 2018;7(F1000 Faculty Rev):1426. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14940.1>.
5. Gelfand AA. Infantile colic. *Handb Clin Neurol*. 2023;198:203–207. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823356-6.00010-X>.
6. Новикова ВП, Магамедова ДМ, Блинов АЕ, Варламова ОН, Кондратьева АЕ. Mono- 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>.
7. 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>.
8. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert JJ, 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>.
9. 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>.
10. Гурова ММ. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. *Медицинский совет*. 2019;17(17):147–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.
11. Gurova MM. Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;17(17):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.
12. 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>.
13. Захарова ИН, Бережная ИВ, Кучина АЕ, Дедикова ОВ. Пробиотик Lactobacillus reuteri DSM 17938: что известно о нем сегодня? *Медицинский совет*. 2019;17(17):236–242. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-236-242>.
14. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Kuchina AE, Dedikova OV. Probiotic Lactobacillus reuteri DSM 17938: what is known about it today? *Meditsinskiy Sovet*. 2019;17(17):236–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-236-242>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. Захарова ИН, Сугян НГ, Ардатовская МД, Лазарева СИ. Опыт применения мультиштаммового пробиотика у детей грудного возраста с функциональными нарушениями ЖКТ. *Медицинский совет*. 2015;14(4):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-48-53>.
21. Zakharova IN, Sugyan NG, Ardatskaya MD, Lazareva SI. Experience with a multi-strain probiotic in infants with functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;14(4):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-48-53>.
22. Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr*. 2017;185:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.020>.

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

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

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс-стеноз: подход к диагностике и лечению

С.С. Никитин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Н.Б. Гусева³⁻⁵, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

С.А. Кононова¹, svetlanakononova51@gmail.com

А.А. Тюкина¹, <https://orcid.org/0009-0007-1944-2895>, alinatiukina@yandex.ru

¹ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

² Детская республиканская больница имени И.Н. Григovichа; 185002, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

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

⁴ Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29

⁵ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс-стеноз – порок развития мочевыделительной системы, при котором рефлюкс сочетается с сужением дистального отдела мочеточника в месте его впадения в мочевого пузырь. При этом диаметра просвета сформированного ригидного участка суженного мочеточника достаточно для возникновения рефлюкса, но недостаточно для нормального опорожнения верхних мочевых путей, что приводит к развитию рефлюксирующего мегауретера. Гистологически стенка суженного участка мочеточника характеризуется наличием фиброза, атрофии подслизистого слоя и отсутствием нервно-мышечных элементов уретерovesикального соустья. Диагностика рефлюкс-стеноза должна включать в себя микционную цистографию и внутривенную экскреторную урографию, по результатам которых, помимо самого рефлюкса, нередко определяется «симптом клюва» – сужение в дистальном отделе мочеточника; цистоскопию, при проведении которой выявляются узкие устья мочеточников без перистальтики; компьютерную томографию с контрастным усилением; ультразвуковое исследование почек и мочеточников на уретральном катетере с диуретической пробой – увеличение объема верхних мочевых путей более чем на 30% от исходных значений свидетельствует о наличии стеноза. Для уточнения функции почек исследование дополняют статической нефросцинтиграфией. Наиболее предпочтительным является вариант этапного хирургического лечения – суженный дистальный отдел мочеточника бужируют и устанавливают мочеточниковый стент сроком на 1 месяц. При сохранении рефлюкса по данным микционной цистографии проводится эндоскопическая пластика устья мочеточника. В случае неэффективности малоинвазивных вмешательств переходят к неопластации мочеточника по Коэну с резекцией дистального отдела мочеточника и при необходимости с обуживанием расширенного участка мочеточника.

Ключевые слова: рефлюкс-стеноз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюксирующий мегауретер, хирургическое лечение, дети

Для цитирования: Никитин СС, Гусева НБ, Кононова СА, Тюкина АА. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс-стеноз: подход к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2024;18(1):198–204. <https://doi.org/10.21518/ms2023-497>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vesicoureteral reflux-stenosis: an approach to diagnosis and treatment

Sergei S. Nikitin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva³⁻⁵, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

Svetlana A. Kononova¹, svetlanakononova51@gmail.com

Alina A. Tyukina¹, <https://orcid.org/0009-0007-1944-2895>, alinatiukina@yandex.ru

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

² Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185002, Russia

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

⁴ Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia

⁵ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Vesicoureteral reflux-stenosis is a malformation of the urinary system in which reflux is combined with a narrowing of the distal ureter at the site of its confluence with the bladder. At the same time, the diameter of the lumen of the formed rigid section of the narrowed ureter is sufficient for the occurrence of reflux, but not enough for normal emptying of the upper

urinary tract, which leads to the development of a reflux megaureter. Histologically, the wall of the narrowed ureter is characterized by the presence of fibrosis, atrophy of the submucosal layer and the absence of neuromuscular elements of the ureterovesical junction. Diagnosis of reflux stenosis should include mycological cystography and intravenous excretory urography, the results of which, in addition to reflux itself, often determine the “beak symptom” – narrowing in the distal ureter; cystoscopy, which reveals narrow ureteral mouths without peristalsis; computed tomography with contrast enhancement; ultrasound examination of the kidneys and ureters on a urethral catheter with a diuretic test – an increase in the volume of the upper urinary tract by more than 30% of the initial values indicates the presence of stenosis. To clarify kidney function, the study is supplemented with static nephroscintigraphy. The most preferable option is a staged surgical treatment – the narrowed distal ureter is bjuured and a ureteral stent is installed for a period of 1 month. While maintaining reflux, according to the data of microvascular cystography, endoscopic plastic surgery of the ureteral mouth is performed. In case of ineffectiveness of minimally invasive interventions, they proceed to Cohen's neoimplantation of the ureter with resection of the distal ureter and, if necessary, with straining of the enlarged ureter.

Keywords: reflux-stenosis, vesicoureteral reflux, reflux megaureter, surgery, children

For citation: Nikitin SS, Guseva NB, Kononova SA, Tyukina AA. Vesicoureteral reflux-stenosis: an approach to diagnosis and treatment. *Meditinskii Sovet*. 2024;18(1):198–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-497>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс-стеноз – сложный комбинированный порок развития мочевыделительной системы, при котором сужение дистального отдела мочеточника в месте его впадения в мочевой пузырь сочетается с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [1]. Расширение мочеточника в этом случае вызвано не только ретроградным забросом мочи, как при типичном пузырно-мочеточниковом рефлюксе, но и стенозом уретерovesикального соустья, так что иногда данное явление определяют как «рефлюксирующий мегауретер» [2]. То есть рефлюкс-стеноз представляет собой такую аномалию, при которой имеется ригидный участок дистального отдела мочеточника с постоянным диаметром, которого достаточно для обратного заброса мочи и недостаточно для адекватного опорожнения верхних мочевых путей. Термин «рефлюкс-стеноз» крайне редко встречается в отечественной и зарубежной литературе и зачастую не признается многими врачами-урологами. Однако небольшое количество доступных публикаций по теме и собственный клинический опыт говорят о его корректности, а возможные осложнения данного заболевания, такие как рефлюкс-нефропатия, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия и инфекции мочевыводящих путей – об актуальности проблемы в целом.

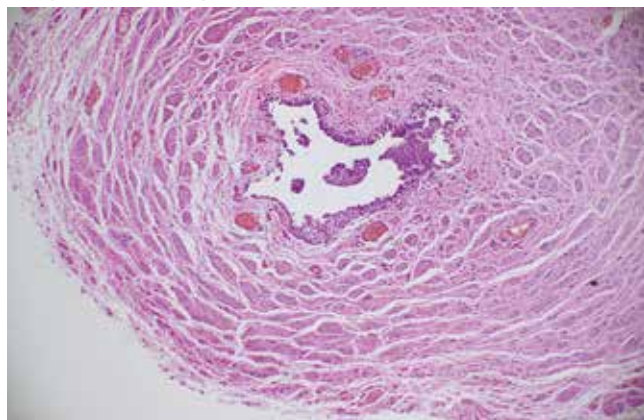
Аномалии развития мочевыделительной системы – самый распространенный вид эмбрио- и фетопатий. А среди пороков мочевыделительной системы более 50% занимают аномалии развития уретерovesикального соустья [3]. Физиологически соустье представляет собой некий клапан, в котором передняя стенка интрамурального отдела обеднена мышечными волокнами – при повышении внутрипузырного давления передняя стенка прижимается к задней (мышечной) стенке, что препятствует ретроградному забросу мочи в мочеточник в момент мочеиспускания. В замыкательном процессе также участвуют и продольные мышцы мочевого пузыря, окружающие интрамуральный отдел мочеточника [4].

Гистологически стенка мочеточника представлена тремя оболочками – слизистой, мышечной и адвентициальной [5]. Уретерovesикальное соустье в широком смысле – это часть мочевого тракта, в котором имеется единый мышечный комплекс, начинающийся от чашечек почки и заканчивающийся в проксимальной части мочеиспускательного канала. В этом мышечном комплексе уретерovesикальное соустье обеспечивает анатомическую и функциональную связь мочеточника и мочевого пузыря. Строение и физиология уретерovesикального соустья довольно сложны, и есть еще несколько факторов, участвующих в антирефлюксном обеспечении. Среди них косое прохождение мочеточника через стенку мочевого пузыря, сверху вниз и медиально на 1 см, таким образом, что точка входа мочеточника в мочевой пузырь (наружный продольный мышечный слой) и точка его выхода из среднего циркулярного мышечного слоя не совпадают в одной плоскости. Ретроградный заброс мочи предотвращается также за счет оптимального отношения длины внутрипузырного отдела мочеточника к его диаметру и поддерживающих структур внутрипузырного отдела мочеточника – оболочки Вальдейера, мышцы Белла, мочепузырного треугольника и слизистой оболочки, которые необходимы в силу того, что собственных фасций для прикрепления к мочевому пузырю мочеточник не имеет. Оболочка Вальдейера располагается циркулярно перед входом в мочевой пузырь в виде окружающей мочеточник муфты и представляет из себя комплекс коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток, благодаря которым мочеточник скользит по стенке мочевого пузыря в фазу наполнения, вне зависимости от сокращений мочевого пузыря [6].

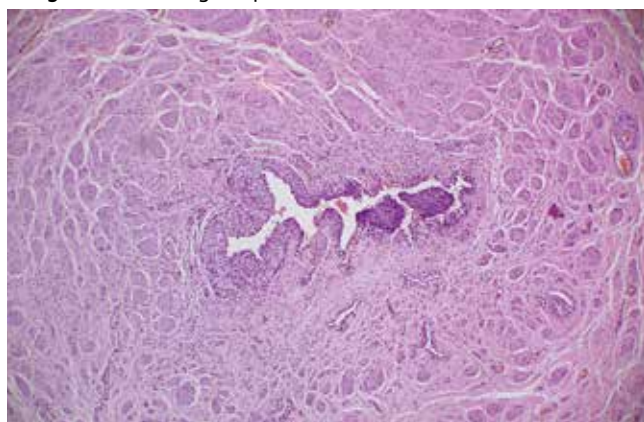
При рефлюкс-стенозе анатомия и физиология уретерovesикального соустья и вышележащих отделов мочеточника значительно изменены. Гистологически рефлюкс-стеноз характеризуется наличием фиброза, атрофии подслизистого слоя и отсутствием нервно-мышечных элементов уретерovesикального соустья, пример такой морфологической картины представлен на *рис. 1, 2*. (Определяется сужение просвета

дистального отдела мочеточника; выраженный межмышечный склероз; дискомплексация мышечных волокон – участки гипертрофии и атрофии. Собственный материал авторов.) Выше участка стеноза обычно наблюдается выраженное расширение просвета мочеточника – супрастенотическое расширение, пример гистологической картины которого представлен на *рис. 3*. (Гипертрофия и дискомплексация мышечных волокон. Собственный материал авторов.) Дисплазии уретеровезикального

● **Рисунок 1.** Гистологическая картина рефлюкс-стеноза
● **Figure 1.** Histological picture of reflux stenosis

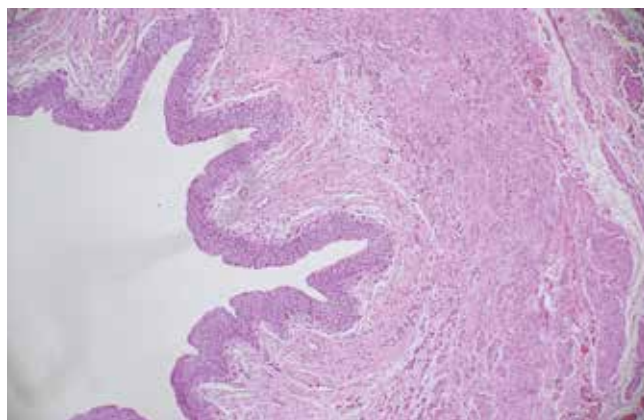


● **Рисунок 2.** Гистологическая картина рефлюкс-стеноза
● **Figure 2.** Histological picture of reflux stenosis



● **Рисунок 3.** Рефлюкс-стеноз, дистальный отдел мочеточника, участок супрастенотического расширения

● **Figure 3.** Reflux stenosis, distal ureter, suprastenotic expansion site



соустья формируются на 4–9-й нед. эмбрионального развития, когда из вентральной части клоаки образуется везикууретральная закладка, из которой будет образован мочевого пузырь, позже соединяющийся с мочеточниками, формирующимися из узкой части Вольфова канала [7].

Заподозрить пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) можно уже на этапе сбора анамнеза: это необоснованные подъемы температуры, рецидивирующие изменения в анализах мочи, наличиеотягощенной наследственности. Риск наследования ПМР составляет 40% [8]. Рефлюкс может проявляться также и частыми атаками острых пиелонефритов. С течением времени могут выявляться симптомы вторичного поражения почек – рефлюкс-нефропатии, которые клинически проявляются неспецифической симптоматикой в виде бледности кожных покровов, пастозности лица и голеней, артериальной гипертензии, астении [8, 9]. Однако по клиническим данным отличить классический ПМР от рефлюкс-стеноза невозможно.

Диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкс-стеноза должна включать в себя микционную цистографию (МЦГ), внутривенную экскреторную урографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочеточников, оптимально – с уретральным катетером и диуретической нагрузкой, цистоскопию, компьютерную томографию с контрастным усилением. Для уточнения функции почек исследование можно дополнить статической нефросцинтиграфией с ^{99m}Tc -DMSA [1].

Наиболее достоверной методикой выявления ПМР является МЦГ. Рекомендуется выполнять МЦГ под контролем электронно-оптического преобразователя. По результатам этого исследования определяют наличие и степень ретроградного заброса мочи в верхние мочевые пути, особенности морфологии мочевого пузыря [8, 10]. При наличии рефлюкс-стеноза, помимо заброса рентгеноконтрастного вещества в верхние мочевые пути, нередко определяется «симптом клюва», изображенный на *рис. 4* [1]. Важно очень хорошо визуализировать дистальные отделы мочеточника.

Для определения степени ПМР в настоящее время используют классификацию Heikkel-Pozkkuilainen 1966 г. [11], принятую Интернациональным комитетом по изучению ПМР у детей в 1894 г. и включающую в себя 5 степеней рефлюкса:

- I степень – заброс рентгеноконтрастного вещества в дистальный (тазовый) отдел мочеточника без изменения его диаметра;
- II степень – контрастирование мочеточника и чашечно-лоханочной системы без дилатации мочеточника;
- III степень – мочеточник и чашечно-лоханочная система незначительно расширены, контуры чашечек не деформированы;
- IV степень – мочеточник значительно расширен и извит, чашечки уплощены, начальная стадия истончения паренхимы почки;
- V степень – дилатация всей полостной системы, резкое искривление мочеточника, у почечных чашечек сглажены контуры, истончение паренхимы почки [9, 12].

● **Рисунок 4.** Микционная цистография, «симптом клюва»
 ● **Figure 4.** Mycological cystography, “Beak symptom”



Как правило, с увеличением степени рефлюкса увеличиваются вероятность и скорость развития осложнений [4, 9]. При этом процессы склерозирования в почке не всегда зависят от степени рефлюкса, а объясняются генетической предрасположенностью – наличием мутации генов *G308A TNFα* (фактор некроза опухоли α) и *TGFβ* (трансформирующий фактор роста β) [8, 12].

Одним из способов диагностики рефлюкс-стеноза является совместная интерпретация результатов МЦГ и УЗИ с диуретической нагрузкой [13]. В ходе УЗИ оценивают исходное состояние чашечно-лоханочной системы и мочеточников (уретральный дренаж устанавливался за сутки перед пробой). Затем, после введения фуросемида (0,5 мл/кг), исследование повторяют трижды: через 20, 40 и 60 мин. При выявлении расширения чашечно-лоханочной системы и мочеточника более чем на 30% от исходных размеров через час после введения препарата проба считается положительной [13].

При УЗИ в В-режиме оценивают размеры паренхимы почки в 3 точках, размеры и толщину стенки чашечно-лоханочной системы, ширину и толщину стенки мочеточника, его перистальтику [14]. По данным УЗИ при рефлюкс-стенозе выявляется отсутствие перистальтики дистального отдела мочеточника на уретральном катетере, приводящее к ухудшению тока мочи [1].

Более достоверно определить наличие рефлюкс-стеноза можно по данным внутривенной урографии при совместном анализе результатов МЦГ. При внутривенной урографии характерна картина обструктивного мегауретера. При хорошей визуализации дистального отдела мочеточника определяется его узкий участок [15].

В совокупности с данными МЦГ рефлюкс-стеноз может быть диагностирован при проведении цистоуретероскопии. По данным этого исследования определяются

узкие устья мочеточников без перистальтики, с трудом пропускающие мочеточниковый катетер [1].

Компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением позволяет оценить морфологические изменения мочеточников и чашечно-лоханочной системы почек, дать функциональную оценку этим структурам. Так, по данным КТ пузырно-мочеточниковый рефлюкс-стеноз проявляется в виде отсутствия тонуса мочеточника – ухудшение тока мочи наблюдается из-за отсутствия перистальтики мочеточника, сужения его просвета в области пузырно-мочеточникового сегмента. Выявляется дилатация и истончение стенки мочеточника выше места стеноза. Чашечно-лоханочная система расширена [1].

Для определения наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса и оценки функции почек детям старше 1 года проводят нефросцинтиграфию с микционной пробой. Для исследования применяют радиофармпрепарат ^{99m}Tc -DMSA (димеркаптосукциновая кислота с Tc^{99m}), имеющий низкую фоновую активность за счет тропности к почечным канальцам и высокому сродству к белку, выделяемому ими [16]. В ходе исследования регистрируется множество изображений до начала микции, во время и после нее. При компьютерной обработке полученных изображений выбираются интересные зоны почек, мочеточников или мочевого пузыря, затем строятся кривые активность – время, где подъем кривой над выбранной зоной, соответствующий микции, свидетельствует о наличии ПМР. Перед исследованием важно опорожнить мочевой пузырь, т. к. концентрация выделяемого изотопа в полный мочевой пузырь будет ниже, что затруднит выявление рефлюкса [17]. При ПМР по результатам исследования нередко определяется снижение функции почек. Преимуществами данного метода является возможность оценки морфологии почек и их отдельной функции, отказ от катетеризации мочевого пузыря, относительно низкая лучевая нагрузка и гоная доза; недостатками – длительность исследования, трудность в использовании метода для детей младшего возраста, т. к. они часто не доступны к контакту и осуществить микцию по команде становится невозможно [18].

При выявлении жалоб на недержание мочи проводят регистрацию дневника спонтанных мочеиспусканий и, если складывается впечатление о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, обследование дополняется проведением уродинамических исследований: урофлуометрии, ретроградной цистометрии, профилометрии уретры [8, 10].

Как и в случае с классическим ПМР, ключевой целью лечения рефлюкс-стеноза является своевременное предотвращение развития осложнений со стороны почек путем восстановления целостности уретерovesикального соустья и профилактики инфекций мочевыводящих путей [10, 19]. Если при классическом ПМР применяются как методы консервативного лечения, так и хирургические методики [10], то при рефлюкс-стенозе используются исключительно инвазивные методики. План лечения обычно заключается в первоначальном устранении стеноза, затем, если ПМР сохраняется, – в его устранении.

Первичное устранение стеноза проводится бужированием интрамурального отдела мочеточника и установкой мочеточникового стента на месяц. Контрольное обследование с оценкой результатов проводится через 6 мес. Если стеноз купирован, а ПМР сохраняется, выполняется эндоскопическая коррекция рефлюкса. Если сохраняется стеноз – объем коллекторов верхних мочевых путей не сокращается, то принимается решение в пользу неоимплантации мочеточника с резекцией стенозированного участка [1]. Такой пример представлен на рис. 5. (Вскрыт мочевой пузырь, выделен мочеточник. Виден расширенный участок и участок стеноза. Собственный материал авторов.)

Указанная тактика, которой придерживаемся и мы, представлена в анализе, проведенном М.В. Левитской и соавт., включившим в себя 40 новорожденных детей с рефлюкс-стенозом [1]. Возраст детей составлял от 16 до 135 дней, в среднем 63 дня. Обследование детей включало комплексную оценку состояния мочевых путей: микционную цистографию, УЗИ почек и мочеточников в В-режиме с уретральным катетером и диуретической нагрузкой, компьютерную томографию с контрастным усилением, цистоскопию и нефросцинтиграфию с ^{99m}Tc -DMSA. У всех детей определялся «симптом клюва» по данным микционной цистографии, положительная проба с диуретической нагрузкой, отсутствие тонуса верхних мочевых путей по данным компьютерной томографии – так подтверждался диагноз рефлюкс-стеноза [1]. Первым этапом лечения проводили бужирование и стентирование дистального отдела мочеточника низким мочеточниковым стентом с «pig tail» [13]. Методика данного вмешательства заключается в расширении просвета мочеточника с последующим введением дренирующего стента [20]. Длительность стентирования составляла 1 мес. После извлечения стента производилась оценка функции мочевого пузыря путем регистрации ритма спонтанных мочеиспусканий с целью

● **Рисунок 5.** Рефлюкс-стеноз, интраоперационная картина
● **Figure 5.** Reflux stenosis, intraoperative picture



оценки эвакуаторной функции мочевого пузыря и определение объема остаточной мочи [1, 14]. Затем проводилась нефропротективная, энерготропная терапия и терапия, направленная на лечение нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей (при их выявлении). Через 4–5 мес. производилась контрольная ретроградная цистография для определения наличия рефлюкса, при его выявлении проводился второй этап лечения – эндоскопическая коррекция – введение объемобразующего полимера по методике STING. При неудаче проведенных манипуляций проводилось радикальное оперативное вмешательство: если функция почки сохранена – неоимплантация мочеточника, в противном случае – лапароскопическая нефруретерэктомия. По результатам исследования, эндоскопическая коррекция уретеровезикального соустья потребовалась 7 (17,5%) детям, только стентирование дистального отдела мочеточника привело к выздоровлению 18 (45%) детей, проведение неоимплантации мочеточника после неудачной эндопластики потребовалось 13 (32,5%) пациентам, нефруретерэктомия проведена 2 (5%) детям. Таким образом, в 55% случаев необходимо этапное лечение – коррекция рефлюкса или радикальное оперативное вмешательство, в то время как в 45% случаев достаточно расширения дистального отдела мочеточника. Вероятно, вариант этапного лечения, начинающегося со стентирования и бужирования мочеточника, можно считать наиболее предпочтительным [1].

В исследовании, проведенном Д.А. Гасановым и др. в 2016 г., при анализе причин нарастания объема коллекторов мочевых путей после имплантации препарата Vantris, у 10 пациентов обнаружен рефлюкс-стеноз. Эти пациенты впоследствии были оперированы – наложен уретероцистоанастомоз по Козу с резекцией дистального отдела мочеточника. При гистологическом исследовании препарата выявлено наличие фиброза, атрофии подслизистого слоя и отсутствие нервно-мышечных элементов в стенке мочеточника [2].

Мы сталкивались со случаями формирования стеноза с сохранением рефлюкса после имплантации препарата Vantris. Как нам представляется, формирование стеноза в такой ситуации является вторичным и связано оно с введением избыточного объема препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс-стеноз – сложный комбинированный порок развития мочевыделительной системы, при котором сочетается сужение дистального отдела мочеточника и ПМР. Специфической клинической картины рефлюкс-стеноза, как и при классическом ПМР, нет. Диагностировать рефлюкс-стеноз достаточно сложно – необходимо оценивать совокупность рентгенологических методов исследования, цистоскопии и УЗИ. Важность исключения рефлюкс-стеноза при выявленном ПМР заключается в том, что рефлюкс-стеноз является противопоказанием к эндоскопическому введению объемобразующих средств без предварительного

- Levitskaya MV, Menovschikova LB, Mokrushina OG, Shumikhin VS, Sklyarova TA, Gurevich AI et al. Late results of endoscopic correction the pathology of the ureter-vesical segment in infants. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2012;2(3):41–50. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennye-rezultaty-endoskopicheskoy-korreksii-patologii-ureterovezikalnogo-segmenta-u-mladentsev/viewer>.
15. Кириллов ВИ, Никитина СЮ. Сравнительная оценка диагностической ценности рентгенологических и ультразвуковых методов исследования при микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(2):56–60. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-56-60>. Kirillov VI, Nikitina SYu. Comparative estimation of the diagnostic value of radiographic and ultrasound studies in microbial inflammatory diseases of the urinary tract in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(2):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-56-60>.
16. Меновщикова ЛБ, Рудин ЮЗ, Гарманова ТН, Шадеркина ВА. *Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии*. М.: Издательство «Перо»; 2015. 240 с. Режим доступа: <https://ivgma.ru/attachments/57463>.
17. Столин АР, Макаревич ВФ, Ермоленко ЮА. Радионуклидная диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкса. *Новости лучевой диагностики*. 1998;(3):29–31. Режим доступа: <https://www.nld.by/398/stat11.htm>. Stolin AR, Makarevich VF, Ermolenko YuA. Radionuclide diagnosis of vesicoureteral reflux. *Radiodiagnosis news*. 1998;(3):29–31. (In Russ.) Available at: <https://www.nld.by/398/stat11.htm>.
18. Павлов АЮ, Маслов СА, Поляков НВ, Лисенок АА, Симонян ГВ. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей: лечебная тактика. *Лечащий врач*. 2006;(7):16. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2006/07/4534160>. Pavlov AYU, Maslov SA, Polyakov NV, Lisenok AA, Simonyan GV. Vesicoureteral reflux in children: therapeutic tactics. *Lechaschi Vrach*. 2006;(7):16. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2006/07/4534160>.
19. Добросельский МВ, Чепурной ГИ, Коган МИ, Сизонов ВВ. Современные подходы к лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(1):23–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-lecheniyu-puzyrno-mochetochnikovogo-reflyuksa-u-detey-obzor-literatury>. Dobroselskiy MV, Chepurnoy GI, Kogan MI, Sizonov VV. Current approaches to treatment of vesicoureteral reflux in children (review). *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(1):23–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-lecheniyu-puzyrno-mochetochnikovogo-reflyuksa-u-detey-obzor-literatury>.
20. Новиков АБ, Сергеев ВП, Ергаков ДВ, Галлямов ЭА, Мартов АГ. Стентирование верхних мочевыводящих путей: снизу, сверху, сбоку. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):105–117. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-9>. Novikov AB, Sergeev VP, Ergakov DV, Galliamov EA, Martov AG. Stenting of the upper urinary tract: from bottom, from top, from side... *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):105–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-9>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; заведующий хирургическим отделением и центром детской урологии, андрологии и нефрологии, Детская республиканская больница имени И.Н. Григovichа; 185002, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ssnikitin@yandex.ru

Гусева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; руководитель московского городского центра детской урологии, андрологии и патологии тазовых органов, Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; главный научный сотрудник отдела хирургии детского возраста, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; guseva-n-b@yandex.ru

Кононова Светлана Андреевна, старший преподаватель кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского Института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; svetlanakononova51@gmail.com

Тюкина Алина Андреевна, студент, Медицинский институт, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; alinatiukina@yandex.ru

Information about the authors:

Sergei S. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; Head of the Center for Pediatric Urology, Andrology and Nephrology, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185002, Russia; ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; 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 Research Clinical Institute, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; guseva-n-b@yandex.ru

Svetlana A. Kononova, senior lecturer of the department of Pediatrics and Pediatric surgery of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; svetlanakononova51@gmail.com

Alina A. Tyukina, Student, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; alinatiukina@yandex.ru

Особенности лечения дерматитов у детей раннего возраста

Н.М. Шарова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

С.В. Кукало², <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии; 107076, Россия, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Кожа детей первых лет жизни имеет ряд структурных и физиологических особенностей, которые обуславливают развитие воспалительного процесса, клиническую картину заболевания. У детей первых двух лет жизни часто встречаются воспалительные заболевания кожи, такие как атопический дерматит и аллергический контактный дерматит. Атопический дерматит развивается у лиц с наследственной предрасположенностью, имеет хроническое рецидивирующее течение, характеризуется зудом, типичной морфологией и локализацией очагов поражения. Распространенность атопического дерматита составляет до 20%. Контактный аллергический дерматит развивается на фоне моновалентной сенсибилизации, распространенность составляет около 16,5%. Клиническая картина зависит от выраженности воспалительной реакции и длительности заболевания. Основной целью лечения аллергодерматозов является купирование признаков воспаления, субъективных симптомов. Наружная терапия воспалительных заболеваний кожи заключается в назначении топических глюкокортикостероидов. При выборе средств наружной терапии необходимо учитывать возраст пациента, степень выраженности воспалительного процесса, локализацию очагов поражения, фармакокинетику действующего вещества и другие факторы. В статье описан клинический случай лечения атопического дерматита (пациент 4 мес., с высыпанием на коже лица, туловища, складках кожи, со снижением аппетита и плохим сном), а также клинический случай лечения контактного аллергического дерматита у пациентов первых двух лет жизни (ухудшение кожного покрова с наступлением холодов, появление эритемы, отека в области поражения, зуд, болезненность). Выбрано лечение с использованием метилпреднизолона ацепоната с керамидами в виде крема, мази. Показана высокая эффективность и безопасность применения топических кортикостероидов у детей раннего возраста в сочетании с эмолиентами, что способствует быстрому уменьшению интенсивности воспаления и субъективных симптомов.

Ключевые слова: атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, дети, метилпреднизолона ацепонат, керамиды, эмолиенты.

Для цитирования: Шарова НМ, Кукало СВ. Особенности лечения дерматитов у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(1):206–210. <https://doi.org/10.21518/ms2024-031>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of treatment of dermatitis in young children

Natalia M. Sharova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo², <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 3, Bldg. 6, Korolenko St., Moscow, 107076, Russia

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

Abstract

The skin of children of the first years of life has a number of structural and physiological features that determine the development of inflammatory process and clinical picture of the disease. Inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis and allergic contact dermatitis are common in children in the first two years of life. Atopic dermatitis (AD) develops in individuals with hereditary predisposition, has a chronic recurrent course, is characterized by itching, typical morphology and localization of lesions. The prevalence of atopic dermatitis is up to 20%. Contact allergic dermatitis develops on the background of monovalent sensitization, the prevalence is about 16.5%. The clinical picture depends on the severity of the inflammatory reaction and the duration of the disease. The main goal of treatment of allergeodermatoses is to stop the signs of inflammation, subjective symptoms. External therapy of inflammatory skin diseases consists in the prescription of topical glucocorticosteroids. When choosing the means of external therapy, it is necessary to take into account the age of the patient, the degree of severity of the inflammatory process, localization of lesions, pharmacokinetics of the active substance and other factors. The article describes clinical cases of treatment of atopic dermatitis, contact allergic dermatitis in patients of the first two years of life using methylprednisolone aceponate with ceramides in the form of cream, ointment. High efficacy and safety of topical corticosteroids in infants in combination with emollients has been shown to rapidly reduce the intensity of inflammation and subjective symptoms.

Keywords: atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, children, methylprednisolone aceponate, ceramides, emollients

For citation: Sharova NM, Kukalo SV. Peculiarities of treatment of dermatitis in young children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):206–210. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-031>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кожа детей первых лет жизни имеет ряд структурных и физиологических особенностей, определяющих особый подход к лечебным мероприятиям при развитии воспалительных процессов [1, 2].

К моменту рождения анатомически кожа ребенка практически сформирована, однако физиологическая, функциональная зрелость наступает лишь в возрасте 2–3 лет и старше. Основную барьерную функцию выполняет тонкий роговой слой, определяющий высокую ранимость и повышенную чувствительность к раздражителям. Также у детей первых месяцев жизни может наблюдаться транзитное нарушение кожного барьера, сопровождающееся сухостью кожного покрова, дефицитом керамидов. Соотношение между площадью поверхности кожи и объемом тела у младенцев увеличено по сравнению с детьми старшего возраста. Обильная васкуляризация детской кожи, недостаточно развитая базальная мембрана, сглаженность сосочкового слоя дермы обуславливают тот факт, что при развитии повреждения наблюдается склонность к развитию экссудативных реакций. Защитные свойства кожи также зависят от уровня pH, показатель у детей приближен к нейтральному, снижена секреция сальных и потовых желез. Несовершенны процессы терморегуляции, слабо развита подкожно-жировая клетчатка, определяется незрелость рецепторного аппарата [3]. Данные особенности обуславливают повышенную чувствительность кожи младенцев и детей в возрасте до 3 лет к раздражающим факторам, быстрое развитие воспалительной реакции на повреждение. При назначении наружных лекарственных средств, в частности топических глюкокортикостероидов, следует учитывать высокую проницаемость и резорбтивную способность детской кожи, трансэпидермальную потерю жидкости.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Наиболее частыми причинами обращений к дерматологу родителей с детьми первых двух лет жизни являются атопический дерматит и аллергический контактный дерматит [4, 5].

Атопический дерматит (АД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи. Возникает у лиц с наследственной предрасположенностью к атопии и имеет хроническое рецидивирующее течение. Распространенность атопического дерматита у детей составляет до 20%. У 80% дебют заболевания наблюдается в первые два года жизни. По мере

роста и развития ребенка тяжесть течения АД уменьшается и полностью разрешается в 50% случаев у детей старше 6 лет [6, 7]. Основными клиническими симптомами заболевания являются зуд, типичная морфология и локализация поражения кожи (у детей первых лет жизни – покраснение и высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых – лихенификация, расчесы в области сгибов конечностей), хроническое течение с рецидивами и ремиссиями, наличие атопии [8].

Аллергический контактный дерматит (АКД) развивается при наличии моновалентной сенсибилизации. Ранее считалось, что АКД чаще встречается у взрослых, чем у детей. Однако современные данные свидетельствуют о том, что уровень распространенности АКД в детском возрасте составляет около 16,5% [9, 10]. Течение заболевания может быть острым или хроническим. Острый АКД проявляется отечной эритемой, на фоне которой появляются везикуло-папулезные, иногда буллезные высыпания, образующие участки мокнутия с эрозиями и серозными корками на поверхности. Хронический АКД проявляется лихенификацией, трещинами и гиперпигментацией в очагах поражения [11, 12].

Основными целями лечения данных заболеваний является купирование признаков воспаления, субъективных симптомов. Наружная терапия дерматитов заключается в назначении топических глюкокортикостероидов (ТГКС), которые обладают противовоспалительным действием. Включение ТГКС в комплекс лечебных мероприятий позволяет быстро купировать субъективные ощущения и объективные симптомы заболевания [13–15]. При выборе средств необходимо учитывать возраст пациента, степень и выраженность воспалительных проявлений, локализацию очагов поражения, наличие признаков вторичного инфицирования. Необходимо ориентироваться в том, какую химическую структуру имеет ТГКС, фармакокинетику действующего вещества, рекомендуемые сроки применения, наружную форму лекарственного средства [16, 17]. Доказанной безопасностью и эффективностью лечения дерматитов обладает ТГКС средней силы 0,1% метилпреднизолон ацепонат с керамидами в основе (Комфодерм К), разрешенный к применению у детей с 4-месячного возраста. Керамиды, входящие в состав запатентованной основы препарата Комфодерм К, способствуют проникновению активных веществ в дерму, восстановлению эпидермального барьера за счет восполнения липидов. Форма крема позволяет использовать Комфодерм К у детей на очаги острого воспаления, при локализации поражения в складках кожи.

Представляем клинические случаи пациентов, страдающих атопическим дерматитом, аллергическим

контактным дерматитом, которые в качестве наружной терапии получали 0,1% метилпреднизолона ацепонат с керамидами.

От родителей (законных представителей) получено письменное информированное согласие на публикацию изображений в медицинском журнале.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент М., 4 мес. Жалобы на высыпания на коже лица, туловища, складках кожи, снижение аппетита и плохой сон ребенка.

Anamnesis morbi. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в первом и втором триместрах. Роды срочные, физиологические. Ребенок с рождения на искусственном вскармливании. Со слов матери, первые высыпания стали появляться на коже лица, волосистой части головы в возрасте 1,5 мес. Ребенок был переведен на смесь с гидролизатом белка, наружное лечение проводилось болтушкой с оксидом цинка, эмолентами. В возрасте 3 мес. мальчик перенес острую респираторную инфекцию, количество высыпаний и площадь поражения резко увеличилась. Аллергоанамнез: у мамы atopический дерматит в детском возрасте. У бабушки по линии мамы – бронхиальная астма. **Status localis.** Патологический кожный процесс распространенный, симметричный, воспалительного характера. Локализуется на коже лица, волосистой части головы, на коже туловища, шейной и паховых складках, в подколенных ямках. Представлен эритематозными, папуло-везикулезными высыпаниями, на коже лица отмечается мокнутие, в теменной области волосистой части головы – желтоватые корочки. Диагноз: «Атопический дерматит, младенческая форма» (рис. 1). Назначено лечение: антигистаминные препараты *per os* (цетиризин в возрастной дозировке), наружно – метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем (Комфодерм К) один раз в сутки на основные очаги, увлажнение кожи 1–2 раза в день (эмоленты, содержащие декспантенол). На третьи

● **Рисунок 1.** Пациент М., 4 мес., atopический дерматит, младенческая форма, до лечения

● **Figure 1.** A 4-month-old patient M. with infantile-onset atopical dermatitis, prior to treatment initiation



сутки было отмечено уменьшение выраженности воспалительной реакции. Через неделю от начала терапии положительная динамика сохранялась, площадь поражения сократилась, улучшился аппетит и сон ребенка (рис. 2). Нежелательных явлений при проведении лечения не отмечалось.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка С., 2 года 3 мес. Жалобы на высыпания на коже лица, конечностях, зуд кожи в области поражения, нарушения сна.

Anamnesis morbi. Ребенок болен atopическим дерматитом с 5-месячного возраста. Мать начало заболевания связывает с введением в рацион прикорма (молочные продукты, фрукты, соки). На коже щек стали появляться эритематозно-сквамозные высыпания, на волосистой части головы – корочки. Постепенно количество высыпаний, площадь поражения увеличивались. Консультированы дерматологом по месту жительства, назначена наружная терапия: эмоленты, ТГКС коротким курсом, лечение с улучшением. Обострения наблюдались при введении в рацион новых продуктов, в холодное время года, самостоятельно использовали ТГКС для купирования высыпаний. Настоящее обострение в течение двух недель возникло на фоне перенесенной респираторной инфекции и острого отита, приема антибактериальных средств пенициллиновой группы. Аллергоанамнез: не отягощен. **Status localis.** Патологический кожный процесс, распространенный, симметричный, воспалительного характера. Локализуется на коже лица, преимущественно в периоральной области, на коже верхних и нижних конечностей, в области локтевых сгибов, в подколенных ямках. Представлен эритематозно-сквамозными очагами с четкими границами, эксфолиациями в области поражения, сухостью кожных покровов (рис. 3). Назначено лечение: антигистаминные препараты *per os* (цетиризин в возрастной дозировке), наружно – метилпреднизолона ацепонат

● **Рисунок 2.** Пациент М., 4 мес., atopический дерматит, младенческая форма, через 5 дней от начала лечения

● **Figure 2.** A 4-month-old patient M. with infantile-onset atopical dermatitis, 5 days after therapy initiation



● **Рисунок 3.** Пациентка С., 2 года 3 мес., атопический дерматит, детская форма, до лечения

● **Figure 3.** A 2-year-3-month-old patient S. with childhood-onset atopic dermatitis, prior to treatment



● **Рисунок 4.** Пациентка С., 2 года 3 мес., атопический дерматит, детская форма, на 5-е сут. от начала лечения

● **Figure 4.** A 2-year-3-month-old patient S. with childhood-onset atopic dermatitis, on day 5 after treatment initiation



0,1% крем (Комфодерм К) один раз в сутки, увлажнение кожи 1–2 раза в сутки + по потребности (эмоленты, содержащие 3%-ную мочевины). На 5-е сут. была отмечена устойчивая положительная динамика, уменьшение воспаления, сохранялась сухость кожи в области поражения (рис. 4). При проведении наружной терапии нежелательных явлений не отмечалось.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент П., 1 год 10 мес. На прием к дерматологу обратилась женщина с ребенком, предъявляет жалобы на высыпания на коже кистей рук, щеках, зуд, болезненность в области поражения. *Anamnesis morbi.* Рост, развитие ребенка в соответствии с возрастом. Аллергоанамнез: на первом году жизни при введении прикорма периодически на щеках появлялись высыпания, которые разрешались самостоятельно. В течение последних трех месяцев наблюдается сухость кожи кистей рук, щек, шелушение в очагах поражения.

● **Рисунок 5.** Пациент П., 1 год 10 мес., аллергический контактный дерматит, до лечения

● **Figure 5.** A 1-year-10-month-old patient S. with allergic contact dermatitis prior to treatment initiation



Ухудшение кожного покрова мать отметила с наступлением холодов, появилась эритема, отек в области поражения, зуд, болезненность (рис. 5). Лечение не проводилось. *Status localis.* Патологический кожный процесс, распространенный, симметричный, островоспалительного характера. Локализуется на коже тыльной поверхности кистей рук, щеках. Представлен эритемой с нечеткими границами с микротрещинками на поверхности, мелкопластинчатым шелушением. Отмечается отечность очагов, зуд, болезненность. Диагноз: «Аллергический контактный дерматит». Назначена наружная терапия: метилпреднизолона ацепонат 0,1% мазь (Комфодерм К) один раз в сутки, увлажнение кожи 1–2 раза в сутки (эмоленты, содержащие 3%-ную мочевины). Перед прогулками, за 30–40 мин, смазывать кожу открытых участков кожи жирным кремом. На фоне проводимой терапии через семь дней от начала лечения островоспалительные явления купировались, сохраняются явления сухости (рис. 6). Отмечалась хорошая переносимость терапии, нежелательных явлений не зафиксировано.

● **Рисунок 6.** Пациент П., 1 год 10 мес., аллергический контактный дерматит, после лечения

● **Figure 6.** A 1-year-10-month-old patient S. with allergic contact dermatitis after treatment



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические примеры показали безопасность, высокую клиническую эффективность крема, мази, содержащих метилпреднизолон ацепонат + керамиды (Комфодерм К), у детей первых лет жизни с atopическим дерматитом и аллергическим контактным дерматитом.

Сочетанное применение топических кортикостероидов и эмоленов способствует быстрому купированию воспаления, уменьшению сухости кожи, интенсивности зуда, препятствует развитию рецидивов заболевания.



Поступила / Received 11.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2024
Принята в печать / Accepted 02.02.2024

Список литературы / References

1. Ковалева ЮС, Зяблицкая НК, Оробей МВ, Бишевская НК. Комбинированная патогенетическая терапия аллергических дерматозов у детей. *Медицинский совет*. 2021;(8):28–38. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-28-38>.
2. Kovalova JS, Zyblytskaya NK, Orobei MV, Bishevskaya NK. Combined pathogenetic therapy of allergic dermatoses in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(8):28–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-28-38>.
3. Холодова ИН. Особенности наружной терапии аллергических заболеваний кожи у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):143–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-143-148>.
4. Kholodova IN. Features of external therapy of allergic skin diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):143–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-143-148>.
5. Шарова НМ. Бережный уход за кожей младенцев. *Медицинский совет*. 2016;(7):12–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-12-14>.
6. Sharova NM. Gentle care for baby skin. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):12–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-12-14>.
7. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Sensini C, Malatesta N, Stingeni L. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1184289. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1184289>.
8. Chu DK, Chu AWL, Rayner DG, Guyatt GH, Yepes-Nuñez JJ, Gomez-Escobar L et al. Topical treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1493–1519. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.030>.
9. Radi G, Campanti A, Diotallevi F, Martina E, Marani A, Offidani A. A Systematic Review of Atopic Dermatitis: The Intriguing Journey Starting from Physiopathology to Treatment, from Laboratory Bench to Bedside. *Biomedicine*. 2022;10(11):2700. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10112700>.
10. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136–1143. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911>.
11. Захарова ИН (ред.). *Актуальные вопросы педиатрии*. М.; 2021. 216 с.
12. Neale H, Garza-Mayers AC, Ily T, JiaDe Yu. Pediatric allergic contact dermatitis. Part I: Clinical features and common contact allergens in children. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):235–244. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.002>.
13. Dupuy E, Miller M, Harter N. What We Have Learned—Milestones in Pediatric Contact Dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2022;11(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s13671-022-00353-w>.
14. Slodownik D, Bar J, Solomon M, Lavy Y, Baum S, Galed OM et al. Pediatric Contact Dermatitis: A 10-Year Multicenter Retrospective Study. *Dermatitis*. 2023;34(5):399–404. <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0009>.
15. Fortina AB, Caroppo F, Cicogna GT. Allergic contact dermatitis in children. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(6):579–589. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1777858>.
16. Скороходкина ОВ, Зайнетдинова ГМ, Хакимова РФ. Топические глюкокортикостероиды в лечении atopического дерматита у детей: результаты собственных наблюдений. *Медицинский совет*. 2023;17(2):114–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-029>.
17. Skorokhodkina OV, Zaynetdinova GM, Khakimova RF. Atopic dermatitis management with topical corticosteroids in children: own observations. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-029>.
18. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(1):21–40. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00266-6>.
19. Sideris N, Paschou E, Bakirtzi K, Kiritsi D, Papadimitriou I, Tsentemidou A et al. New and Upcoming Topical Treatments for Atopic Dermatitis: A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2022;11(17):4974. <https://doi.org/10.3390/jcm11174974>.
20. Закирова АМ, Шаяпова ДТ, Вахитов ХМ, Пальмова ЛЮ, Кадриев АГ, Рашитова ЭЛ и др. Перспективы использования адекватной наружной терапии при atopическом/аллергическом дерматите у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(12):129–138. <https://doi.org/10.21518/ms2023-224>.
21. Zakirova AM, Shayapova DT, Vakhitov KhM, Palmova LYu, Kadriev AG, Rashitova EL et al. Prospects for the use of adequate external therapy for atopic/allergic dermatitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):129–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-224>.
22. Goh MSY, Yun JSW, Su JC. Management of atopic dermatitis: a narrative review. *Med J Aust*. 2022;216(11):587–593. <https://doi.org/10.5694/mja2.51560>.

Информация об авторах:

Шарова Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая образовательным отделом, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии; 107076, Россия, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; nataliasharova@inbox.ru

Кукало Светлана Васильевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; svetlana_kukalo@inbox.ru

Information about the authors:

Natalia M. Sharova, Dr. Sci. (Med.), Professor Head of Education Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 3, Bldg. 6, Korolenko St., Moscow, 107076, Russia; nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; svetlana_kukalo@inbox.ru

Профилактика гриппа и острой вирусной инфекции у детей с рекуррентной респираторной патологией

А.М. Закирова^{1✉}, azakirova@gmail.com, Т.Б. Мороз², Е.М. Покровская³, Р.А. Файзуллина¹, С.В. Халиуллина¹, Х.М. Вахитов¹, Л.Н. Садриева², М.Ф. Сабирзянова², Д.Т. Шаяпова², Е.А. Самороднова¹, Л.Ю. Пальмова¹, А.Г. Кадриев¹, Э.Л. Рашитова¹, И.Р. Зарипов¹, Д.А. Кадриев¹

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

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

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420015, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, к. 3

Резюме

Введение. Несмотря на многочисленные научные работы, посвященные проблеме острых респираторных заболеваний, актуальность респираторных инфекций не уменьшается во всем мире, поскольку возможны серьезные осложнения от них с неблагоприятным прогнозом.

Цель. Оценить эффективность проведения профилактической противовирусной терапии у детей с рекуррентной респираторной патологией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 43 ребенка (средний возраст $7,43 \pm 3,05$ года) с рекуррентной респираторной патологией, которые проходили оздоровительное лечение в летний период однократно в течение 14 дней. Пациенты были разделены на две группы: основная группа – 22 ребенка, которым в качестве монотерапии был назначен профилактический курс противовирусного препарата; группа сравнения – 21 пациент, которому проводилось профилактическое лечение с использованием орошений носоглотки местными антисептическими химическими препаратами. Период наблюдения составил 3 мес. после профилактического лечения.

Результаты и обсуждение. После профилактического лечения общее количество эпизодов острой респираторной инфекции в период наблюдения в основной группе по отношению к группе сравнения составило по нозологиям: острый фарингит ($p = 0,0317$), обострения хронического тонзиллита ($p = 0,0137$), острый ринит ($p = 0,0692$), риносинусит ($p = 0,0429$). В основной группе в период наблюдения при возникновении эпизодов заболеваний верхних дыхательных путей статистически значимо реже назначались антибактериальные препараты ($p = 0,0296$). После проведенного профилактического лечения по сравнению с исходными данными отмечен спад заболеваемости по количеству случаев заболеваний верхних дыхательных путей на одного ребенка в среднем в квартал. Так, в основной группе выявлена более выраженная достоверная разница по всем нозологическим формам: острый ринит, риносинусит ($p = 0,0081$), острый фарингит ($p = 0,0129$), тонзиллофарингит ($p = 0,0384$); в группе сравнения соответственно $p = 0,0426$; $0,0387$; $0,0439$. При оценке показателей сравниваемых групп после проведенного профилактического лечения в период наблюдения также отмечен более выраженный результат в основной группе: острый ринит, риносинусит ($p = 0,0461$), острый фарингит ($p = 0,0374$), тонзиллофарингит ($p = 0,0482$).

Заключение. Проведение профилактического лечения противовирусным препаратом в качестве монотерапии у детей с рекуррентной респираторной патологией продемонстрировало высокую эффективность (86,37%) противовирусной терапии, что дает основание для рекомендации к более широкому внедрению изученных профилактических мероприятий в педиатрическую практику.

Ключевые слова: дети, профилактика, грипп, острая вирусная инфекция, рекуррентная респираторная патология

Для цитирования: Закирова АМ, Мороз ТБ, Покровская ЕМ, Файзуллина РА, Халиуллина СВ, Вахитов ХМ, Садриева ЛН, Сабирзянова МФ, Шаяпова ДТ, Самороднова ЕА, Пальмова ЛЮ, Кадриев АГ, Рашитова ЭЛ, Зарипов ИР, Кадриев ДА. Профилактика гриппа и острой вирусной инфекции у детей с рекуррентной респираторной патологией. *Медицинский совет.* 2024;18(1):213–220. <https://doi.org/10.21518/ms2023-492>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influenza and acute viral infection prevention in children with recurrent respiratory pathology

Alfiya M. Zakirova^{1✉}, azakirova@gmail.com, Tatiana B. Moroz², Elena M. Pokrovskaya³, Rezeda A. Faizullina¹, Svetlana V. Khaliullina¹, Khakim M. Vakhitov¹, Liliya N. Sadrieva², Mileusha G. Sabirzyanova², Dilyara T. Shayapova², Elena A. Samorodnova¹, Lyubov Yu. Palmova¹, Albert G. Kadriev¹, Elina L. Rashitova¹, Imil R. Zaripov¹, Danil A. Kadriev¹

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

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

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

Abstract

Introduction. Despite numerous scientific works devoted to the problem of acute respiratory diseases, its relevance does not decrease throughout the world, since serious complications with an unfavorable prognosis are possible.

Aim. To evaluate the effectiveness of preventive antiviral therapy in children with recurrent respiratory pathology.

Materials and methods. Under observation were 43 children (average age 7.43 ± 3.05 years) with recurrent respiratory pathology, who underwent health treatment in the summer period once for 14 days. The main group consisted of 22 children who were prescribed the antiviral therapy as a monotherapy for prophylactic use. The comparison group included 21 patients who underwent preventive treatment using nasopharyngeal irrigation with local antiseptic chemicals. The observation period was 3 months after prophylactic treatment.

Results and discussion. After preventive treatment, the total number of episodes of ARI during the observation period in the main group in relation to the comparison group was according to nosologies: acute pharyngitis ($p = 0.0317$), exacerbation of chronic tonsillitis ($p = 0.0137$), acute rhinitis ($p = 0.0692$), rhinosinusitis ($p = 0.0429$). In the main group, during the observation period, when episodes of upper respiratory tract diseases occurred, antibacterial drugs were prescribed statistically significantly less frequently ($p = 0.0296$). After the preventive course, compared with the initial data, there was a decline in the number of cases of upper respiratory tract diseases per child on average per quarter. Thus, in the main group, a more pronounced significant difference was revealed in all nosological forms (acute rhinitis, rhinosinusitis $p = 0.0081$, acute pharyngitis $p = 0.0129$, tonsillopharyngitis $p = 0.0384$). In the comparison group – respectively: $p = 0.0426$; 0.0387 ; 0.0439 .

Conclusions. Carrying out preventive treatment as monotherapy in children with recurrent respiratory pathology demonstrated high effectiveness (86.37%) of the antiviral therapy.

Keywords: children, prevention, influenza, acute viral infection, recurrent respiratory pathology

For citation: Zakirova AM, Moroz TB, Pokrovskaya EM, Faizullina RA, Khaliullina SV, Vakhitov KM, Sadrieva LN, Sabirzyanova MG, Shayapova DT, Samorodnova EA, Palmova LYu, Kadriev AG, Rashitova EL, Zaripov IR, Kadriev DA. Influenza and acute viral infection prevention in children with recurrent respiratory pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):213–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-492>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) формируют полиэтиологическую группу поражений респираторного тракта, возбудителями которых, помимо более 200 вирусов, могут быть иные агенты, тропные к эпителию дыхательных путей [1]. Известно, что вирусы способны вызвать дегенерацию эпителия, оказывают влияние на проницаемость сосудов, нарушают фагоцитоз и работу мукоцилиарного клиренса, повышают вероятность бактериальной колонизации [2, 3]. Следовательно, актуальность медицинской и социально-экономической проблемы ОРВИ не вызывает сомнения и определяется высоким уровнем заболеваемости в детском возрасте и развитием осложнений (бронхит, пневмония, синдром крупа, судорожный синдром, нейротоксикоз и др.) [4]. Дети относятся к группе высокого риска по заболеваемости ОРВИ, на долю которых приходится до 65% от всех регистрируемых у детей заболеваний [5, 6].

Повреждающее действие вирусов на иммунную систему реализуется путем снижения барьерной функции уже на этапе повреждения слизистой оболочки [7–10]. Происходит окклюзия дыхательных путей, снижение газообмена, и развивается дыхательная недостаточность. Известно, что вирусы и продукты их распада являются триггерами для формирования респираторных аллергозов. Вследствие инфекционного воспаления, инициированного вирусными агентами, может активироваться или присоединиться бактериальная инфекция. Рекуррентные респираторные заболевания подавляют иммунорезистентность макроорганизма, способствуют срыву адаптации и ранней хронизации воспаления [11]. Серьезной

проблемой современности является негативная тенденция нерационального использования препаратов, что приводит к чрезмерной медикаментозной нагрузке, особенно у пациентов с коморбидными состояниями [12, 13]. Полипрагмазия особенно часто проявляется в терапии ОРВИ, где внимание сосредоточено преимущественно на устранении основных симптомов заболевания. Тем более что тенденцией последних лет является рост резистентности возбудителей к препаратам [14, 15]. Так, при нозологических формах «острый средний отит», «острый тонзиллит» в детской амбулаторной практике часто назначаются антибактериальные препараты, несмотря на сомнительную значимость при этом бактериальных агентов [16–18].

В России в течение многих лет с целью противовирусной терапии широко используют интерфероны, индукторы интерферонов, различные иммуномодуляторы [6, 19–22]. С этой целью целесообразно использовать препараты с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим эффектом [23–25].

В современных условиях перечень лекарственных средств, применяемых для лечения ОРВИ, расширился, и с объективной точки зрения перед врачом возникает сложность в определении выбора для пациента конкретного препарата [6, 26, 27]. В то же время с субъективной точки зрения представленный на рынке огромный спектр лекарственных средств для лечения ОРВИ приводит к тому, что родители или законные представители маленьких пациентов основывают свой выбор препарата на рекомендациях фармацевта аптечной сети, собственных взглядах и цене на препарат. Безусловно, выбор конкретных лекарственных средств должен

зависеть от клинических и патогенетических особенностей заболевания, фармакологических характеристик препаратов и доказательной базы эффективности их использования [28]. Сказанное подтверждает необходимость в непрерывной оценке эффективности и безопасности наиболее часто используемых противовирусных препаратов [29].

Для решения этих задач в продолжение клинических испытаний проводятся неинтервенционные исследования (лекарственное средство назначается врачом обычным способом в соответствии с инструкцией, результаты собираются путем простого наблюдения за событиями в их естественном течении) [30]. Неинтервенционные исследования дают максимально подробную информацию об эффективности препаратов в реальных условиях и являются важным методом изучения редких нежелательных реакций. Применение лекарственного средства в реальной жизни в рамках разрешенной терапии рутинной клинической практики может предоставить наиболее достоверные данные как о его эффективности, так и безопасности. Появляется возможность оценить комплаентность пациентов и их законных представителей к препарату, схеме и курсу приема и позволяет наладить обратную связь с пациентами по степени удовлетворенности лекарственным препаратом. Также для реальной клинической практики большое значение имеют факторы информированности, скорость ожидаемого эффекта и удобство приема лекарственного средства.

Цель – оценить эффективность проведения профилактической противовирусной терапии препаратом Кагоцел® у детей с рекуррентной респираторной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: одноцентровое инициативное наблюдательное. Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинской декларации 2013 г. Информированное согласие было получено от родителей и законных представителей пациентов в возрасте от 3 до 11 лет в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 г. №323 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».

Под наблюдением находились 43 ребенка дошкольного и младшего школьного возраста (средний возраст $7,43 \pm 3,05$ года) с рекуррентной респираторной патологией, которые проходили оздоровительное лечение на базе детского стационара Центральной городской клинической больницы №18 г. Казани в летний период (июнь – август) однократно в течение 14 дней (период исследования). Из анамнеза известно, что все дети переносили эпизоды ОРВИ (острый фарингит, обострения хронического тонзиллита) более 10 раз в течение года с длительностью заболеваний от 5 до 21 дня в зависимости от возникновения осложнений (острый бронхит, внебольничная пневмония). Проводилась оценка эффективности препарата среди педиатров и родителей по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Критерии включения пациентов:

- 1) возраст пациентов от 3 до 14 лет;
- 2) подписанное законными представителями пациентов информированное согласие;
- 3) отсутствие острой стадии заболеваний респираторного тракта;
- 4) заболеваемость острым фарингитом, обострения хронического тонзиллита более 10 раз в течение года (наблюдение педиатром, оториноларингологом амбулаторно);
- 5) допустимое сопутствующее проводимое лечение: лекарственные средства, применяемые для лечения фоновых заболеваний, кроме органов дыхания.

Критерии исключения:

- 1) наличие острой стадии заболевания верхних и нижних дыхательных путей;
- 2) наличие фебрильной температуры тела;
- 3) пациенты, принимающие системную антибактериальную терапию в период исследования на момент включения;
- 4) аллергия на компоненты изучаемых препаратов;
- 5) наличие у пациентов тяжелых фоновых соматических заболеваний, включая атопию и врожденные иммунодефицитные состояния.

Исследование проведено в строгом соответствии с Федеральным законом от 01.09.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в ред. от 01.01.2017 г.)

Все пациенты были разделены на две группы, которые были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, частоте эпизодов острой респираторной инфекции (ОРИ) в течение года. Основную группу составили 22 ребенка, которым в качестве профилактической монотерапии был назначен индуктор интерферонов – противовирусный препарат с иммуномодулирующим эффектом Кагоцел® в течение 14 дней по схеме согласно инструкции (по 1 таблетке 1 раз в день в течение 2 дней, затем перерыв 5 дней и еще два повтора цикла). В группу сравнения вошел 21 пациент, которому проводилось профилактическое лечение с использованием орошений полости рта местными антисептическими химическими препаратами. Препараты выбирались с учетом использования в течение ближайших 3 мес. до начала исследования: водными растворами хлоргексидина или фурацилина орошали полость рта за 1 ч до приема пищи 2 раза в день в течение 10 дней; гипотоническим солевым раствором промывали носовые ходы в течение 5 дней.

Период наблюдения составил 3 мес. после профилактического лечения. Результаты исследования эффективности терапии оценивали по анализу данных 4-балльной шкалы ВАШ, где за 0 баллов принималось неэффективное лечение (наличие более 3 эпизодов ОРИ за период наблюдения); 1 балл присваивали умеренно эффективной терапии (2–3 эпизода ОРИ); 2 балла – эффективной терапии (1 эпизод ОРИ) и 3 балла – высокоэффективной терапии (отсутствие эпизодов ОРИ). Наличие эпизодов ОРИ оценивали по субъективным данным – наличию жалоб (заложенность носовых ходов, слизистые выделения из носовых ходов, боль и першение в горле, сухой кашель) и объективному осмотру педиатром или

оториноларингологом (отек и гиперемия задней стенки зева и глотки, увеличение и гиперемия миндалин).

Лекарственный препарат Кагоцел® представляет собой противовирусное средство системного действия. Показаниями к его применению у детей с 3 лет являются профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Среди вспомогательных веществ – крахмал картофельный, кальция стеарат, лактозы моногидрат, повидон, кросповидон. Системный иммуномодулирующий механизм действия Кагоцела® реализуется преимущественно на иммунокомпетентных клетках за счет индукции синтеза собственных α - и β -интерферонов. Интерфероны воздействуют на здоровые клетки организма, запуская в них синтез защитных противовирусных белков. Здоровые клетки приобретают защитный противовирусный статус, таким образом препятствуя размножению и атаке новыми вирусными частицами.

Для решения поставленных задач выполнено общеклиническое обследование, включая сбор анамнеза, жалоб, полное физикальное обследование, клинический и биохимический анализ крови, спирометрию, определение микробного пейзажа слизистой ротоглотки, консультации специалистов (оториноларинголога, аллерголога-иммунолога) при необходимости.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Для описания количественных показателей использовано среднее значение и стандартное отклонение в формате $M \pm SD$. Анализ динамики показателей при сравнении двух периодов (до лечения и после лечения) проводили на основе непараметрического критерия Уилкоксона. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы (α) для всех сравнений было принято равным 0,05 (представление точного значения p ограничено числом с 4 цифрами после запятой).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении пациенты обеих групп отмечали следующие жалобы, которые обычно сопровождают ОРВИ при ее возникновении:

- повышение температуры тела до субфебрильных цифр – у 23 (53,49%);
- фебрильная лихорадка – у 12 (27,91%);
- боли в горле – у 40 (93,02%);
- першение – у 34 (79,07%);
- сухой кашель – у 37 (86,05%);
- слабость – у 18 (41,86%);
- головная боль – у 13 (30,23%);
- слизистые выделения из носовых ходов – у 32 (74,42%);
- заложенность носовых ходов – у 36 (83,72%) пациентов (рис. 1).

Необходимо отметить, что в обеих группах объективная оценка врача полностью совпадала с субъективной оценкой пациента. В течение периода наблюдения

в обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая неэффективности проводимого профилактического лечения. Так, в основной группе в 86,37% (19 детей) случаев терапия оказалась высокоэффективной, в 9,09% (2 ребенка) – эффективной, в 4,54% (1 ребенок) – умеренно эффективной. В группе сравнения высокую эффективность терапии отметили 52,38% (11 пациентов), эффективной терапия оказалась у 7 детей (33,34%) и умеренно эффективной – у 3 (14,28%) пациентов (рис. 2). Средний балл в основной группе пациентов по ВАШ составил в среднем $2,82 \pm 0,04$ балла, в группе сравнения – $2,43 \pm 0,02$ балла ($p = 0,4621$).

После профилактического лечения общее количество нозологий (эпизодов ОРВИ) в период наблюдения составило:

■ в основной группе:

- острый фарингит – 3 (13,63%) случая;
- обострения хронического тонзиллита – 2 (9,09%);
- острый ринит – 5 (22,73%);
- риносинусит – 4 (18,18%);

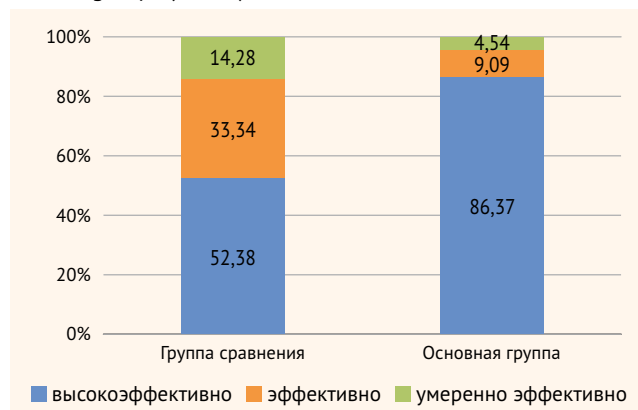
● **Рисунок 1.** Жалобы пациентов обеих групп при поступлении ($n = 43$)

● **Figure 1.** Complaints of patients of both groups upon admission ($n = 43$)



● **Рисунок 2.** Оценка эффективности терапии в изучаемых группах ($n = 43$)

● **Figure 2.** Evaluation of the effectiveness of therapy in the studied groups ($n = 43$)



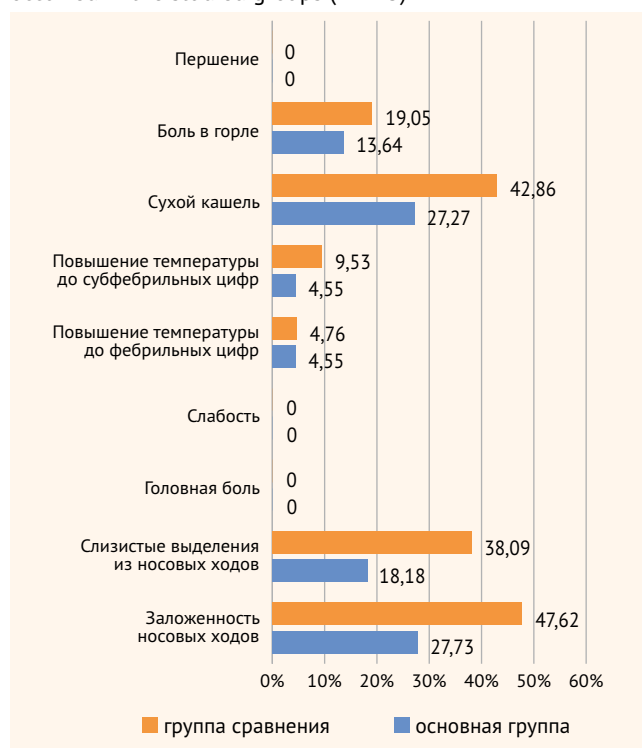
■ в группе сравнения:

- острый фарингит – 6 (28,57%, $p = 0,0317$);
- обострения хронического тонзиллита – 8 (38,09%, $p = 0,0137$);
- острый ринит – 5 (23,81%, $p = 0,0692$);
- риносинусит – 7 (33,34%, $p = 0,0429$).

При анализе жалоб указанных нозологических форм в период наблюдения тоже прослеживалась достоверная разница (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Анализ жалоб в период наблюдения при возникновении эпизодов ОРВИ в изучаемых группах ($n = 43$)

● **Figure 3.** Analysis of complaints during the observation period when episodes of acute respiratory viral infection occurred in the studied groups ($n = 43$)



Примечательно, что в основной группе, где применяли препарат Кагоцел®, в период наблюдения при возникновении эпизодов заболеваний верхних дыхательных путей статистически значимо реже назначались антибактериальные препараты (в 26,7% случаев против 52,4%, $p = 0,0296$). Как известно, вирусы значительно ослабляют иммунитет и способствуют наслоению или обострению бактериальной инфекции. По-видимому, меньшая частота применения антибактериальных препаратов в основной группе была связана со снижением частоты возникновения или обострения бактериального осложнения у пациентов на фоне своевременно проведенного профилактического противовирусного лечения.

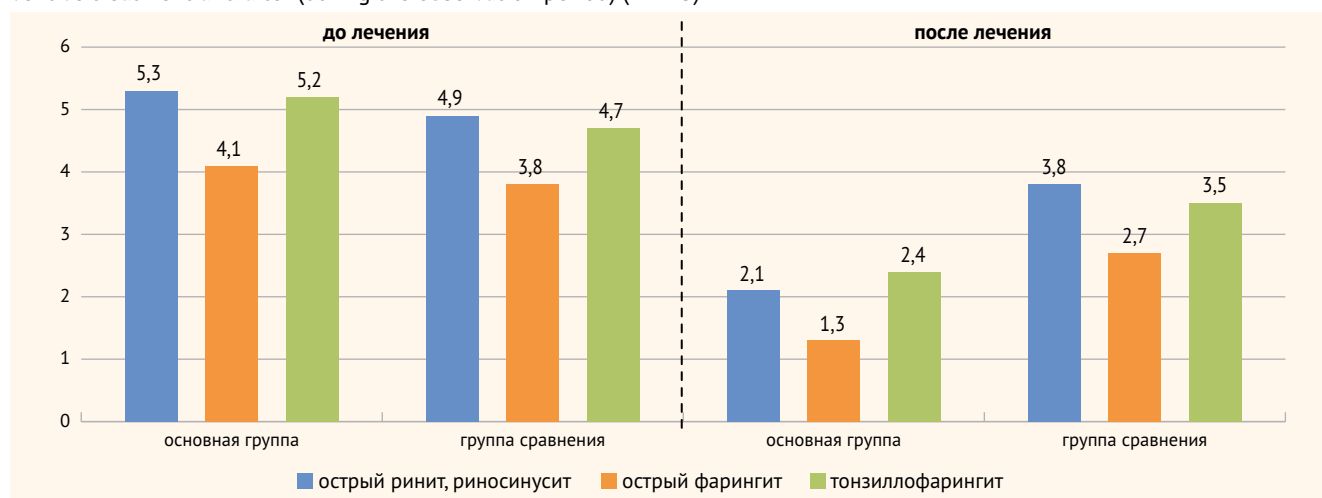
Количество случаев заболеваний верхних дыхательных путей на одного ребенка в среднем в квартал до профилактического лечения и после (в период наблюдения) представлено на рис. 4. Видно, что после проведенного профилактического лечения по сравнению с исходными данными отмечен спад заболеваемости, причем в основной группе выявлена более выраженная достоверная разница по всем нозологическим формам: острый ринит, риносинусит ($p = 0,0081$), острый фарингит ($p = 0,0129$), тонзиллофарингит ($p = 0,0384$). В группе сравнения соответственно: острый ринит, риносинусит ($p = 0,0426$), острый фарингит ($p = 0,0387$), тонзиллофарингит ($p = 0,0439$). При оценке показателей сравниваемых групп после проведенного профилактического лечения в период наблюдения также отмечен более выраженный результат в основной группе: острый ринит, риносинусит ($p = 0,0461$), острый фарингит ($p = 0,0374$), тонзиллофарингит ($p = 0,0482$).

Примечательно, что в ходе исследования в обеих группах не было отмечено ни одного случая нежелательных лекарственных реакций как на основные, так и на вспомогательные вещества в составе изучаемых препаратов.

Несмотря на то что в подавляющем большинстве дети в изучаемых группах были вакцинированы против гриппа, в группе сравнения в период наблюдения зарегистрировано 3 случая гриппозной инфекции в легкой

● **Рисунок 4.** Количество (абсолютное число) случаев заболеваний верхних дыхательных путей на одного ребенка в среднем в квартал до профилактического лечения и после (в период наблюдения) ($n = 43$)

● **Figure 4.** Number (absolute number) of cases of upper respiratory tract diseases per child on average per quarter before preventive treatment and after (during the observation period) ($n = 43$)



и среднетяжелой форме, в отличие от детей основной группы, где не было выявлено ни одного случая.

Следует также отметить, что в течение всей госпитализации все пациенты, получавшие профилактическое лечение, были комплаентными, поскольку прием препаратов и выполнение манипуляций в носоглотке производились в присутствии среднего медицинского персонала, в функциональные обязанности которого входила выдача лекарственных средств, контроль за их приемом и проведение манипуляций согласно листу назначения.

Способность вирусных агентов подавлять звенья иммунной защиты, высокая медикаментозная нагрузка на организм ребенка при лечении ОВРИ ставят перед педиатром задачу подбора адекватной терапии с применением препаратов с комбинированным действием. К таким относится лекарственное средство Кагоцел®, обладающее противовирусным и иммуномодулирующим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение профилактического лечения в качестве монотерапии у детей с рекуррентной респираторной патологией продемонстрировало высокую эффективность (86,37%) противовирусного препарата Кагоцел®, что дает основание для рекомендации к более широкому внедрению изученных профилактических мероприятий в педиатрическую практику.

Представленные результаты собственных исследований свидетельствуют, что профилактическое лечение препаратом Кагоцел® снижает частоту развития эпизодов ОРВИ, тем самым уменьшая медикаментозную нагрузку на организм и предотвращая осложнения, а также ослабляет симптомы ОРВИ.

Поступила / Received 14.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.12.2023

Принята в печать / Accepted 28.12.2023



Список литературы / References

- Захарова ИН (ред.). *Современные возможности диагностики и лечения в педиатрии*. М.: Ремедиум; 2022. 392 с.
- Пикуза ОИ, Закирова АМ, Волянюк ЕВ, Филатов ВС, Пикуза АВ, Закиров АМ. Функциональный потенциал колонизационной защиты буккальных эпителиоцитов как индикатор клинического течения заболеваний респираторного тракта. *Практическая медицина*. 2023;21(1):76–80. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-1-76-80>.
- Pikuza OI, Zakirova AM, Volyanyuk EV, Filatov VS, Pikuza AV, Zakirov AM. Functional potential of colonization defense of buccal epitheliocytes as an indicator of the clinical course of respiratory tract diseases. *Practical Medicine*. 2023;21(1):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-1-76-80>.
- Белосов ДЮ, Чеберда АЕ. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. *Качественная клиническая практика*. 2017;1(1):34–41. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/76>.
- Belousov DYU, Cheberda AE. Pharmacoepidemiological studies: methodology and regulation. *Good Clinical Practice*. 2017;1(1):34–41. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/76>.
- Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
- Baranov AA, Lobzin YUV, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, Uskov AN, Kulichenko TV et al. Acute respiratory viral infection in children: modern approaches to diagnosis and treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
- Осидак ЛВ, Дондурей ЕА, Образцова ЕВ, Головачева ЕГ, Афанасьева ОИ. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(3):33–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Struktura_zabolevaemosti_i_sovremennye_podhody_k_terapii_ORVI_u_detey/.
- Osidak LV, Dondurey EA, Obratsova EV, Golovacheva EG, Afanasyeva OI. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(3):33–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Struktura_zabolevaemosti_i_sovremennye_podhody_k_terapii_ORVI_u_detey/.
- Горбачева ЕВ, Мизанова ИВ, Отводникова НИ. Фармакоэпидемиологические аспекты выбора противовирусных препаратов при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015;4(4):51–53. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/dmj/20154/2015412.aspx>.
- Gorbacheva EV, Mizanova IV, Otvodnikova NI. Pharmacoepidemiological aspects of anti-viral drugs of choice for treating acute respiratory infections in children. *Far Eastern Medical Journal*. 2015;4(4):51–53. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/dmj/20154/2015412.aspx>.
- Карпищенко СА, Роднева ЮА. Роль защиты слизистой носоглотки для профилактики ОРВИ и гриппа у детей. *Медицинский совет*. 2022;1(1):257–263. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-257-263>.
- Karpishchenko SA, Rodneva YuA. The importance of the nasopharyngeal mucosa protection for prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;1(1):257–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-257-263>.
- Свистушкин ВМ, Мокоян ЖТ. Роль назальной ирригации в лечении и профилактике ОРВИ в период пандемии COVID-19 и не только. *Медицинский совет*. 2021;6(6):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-58-64>.
- Svistushkin VM, Mokoyan ZhT. Preventive and therapeutic role of nasal irrigation in management of acute respiratory disease during COVID-19 pandemic and beyond. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;6(6):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-58-64>.
- Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Кулес ИВ, Казимирский АН, Данилов АНБ, Лазарева НБ, Данилов АБ. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека*. 2020;14(3):37–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>.
- Poryadin GV, Salmasi ZhM, Kules IV, Kazimirskii AN, Danilov ANB, Lazareva NB, Danilov AB. Modern knowledge of inflammatory diseases of various localization and etiology: new possibilities of pharmacotherapy. *Pharmateca*. 2020;14(3):37–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>.
- Казимирский АН, Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Семенова ЛЮ. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(11):652–660. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2017/11/1028/>.
- Kazimirskii AN, Poryadin GV, Salmasi ZM, Semenova LYU. Endogenous Regulators of the Immune System (sCD100, Malonic Dialdehyde, and Arginase). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;164(5):693–700. (In Russ.) <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4061-6>.
- Вахитов ХМ, Пикуза ОИ, Сулейманова ЗЯ, Закирова АМ, Ахметвалеева ЮН. Каскад метаболических нарушений при патологии органов дыхания у детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(3):56–60. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(3\).56-60](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(3).56-60).
- Vakhitov KhM, Pikuza OI, Suleymanova ZYa, Zakirova AM, Akhmetvaleeva JuN. Cascade of metabolic disorders in respiratory organ disorders in children. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(3):56–60. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(3\).56-60](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(3).56-60).
- Souza FC, Mocellin M, Ongaratto R, Leitão LAA, Friedrich FO, Silveira VD et al. OM-85 BV for primary prevention of recurrent airway infections: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5262. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5262.
- Краснова ЕИ, Лоскутова СА, Панасенко ЛМ. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? *Лечащий врач*. 2014;10(6):60–73. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/10/15436073>.
- Krasnova EI, Loskutova SA, Panasenko LM. Modern approach to antiviral therapy of acute respiratory viral infections in children. How to avoid polypharmacy? *Lechaschi Vrach*. 2014;10(6):60–73. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/10/15436073>.
- Кочетков ПА, Мейтель ИЮ. Профилактика и лечение острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей и их бактериальных осложнений. *РМЖ*. 2016;4(4):231–235. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Profilaktika_i_lechenie_ostryh_virusnyh_infekciyverhnih_dyhatelnyh_putey_i_ih_bakterialnyh_oslozhneniy.
- Kochetkov PA, Meytel IYu. Prevention and treatment of acute viral infections of the upper airways and their bacterial complications. *RMJ*. 2016;4(4):231–235. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Profilaktika_i_lechenie_ostryh_virusnyh_infekciyverhnih_dyhatelnyh_putey_i_ih_bakterialnyh_oslozhneniy.
- Булгакова ВА. Иммуномодуляция в современной терапии респираторных инфекций. *Российский педиатрический журнал*. 2015;18(3):45–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uauxnvr>.

- Bulgakova VA. Immunomodulation in modern therapy of respiratory infections. *Russian Pediatric Journal*. 2015;18(3):45–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/uaxnvr>.
16. Бойко НВ, Летилов ГМ, Ким АС, Стагниева ИВ. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(4):168–172. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172>. Boyko NV, Letifov GM, Kim AS, Stagnieva IV. Evaluation of efficacy of treatment of acute tonsillopharyngitis associated with acute respiratory viral infections in children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2018;97(4):168–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172>.
 17. Булгакова ВА. Лечение респираторных инфекций у детей: возможности снижения лекарственной нагрузки. *Фарматека*. 2015;11(304):23–29. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31669>. Bulgakova VA. Treatment of respiratory infections in children: possibilities for reducing drug load. *Farmateka*. 2015;11(304):23–29. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31669>.
 18. Пикуза ОИ, Файзуллина РА, Закирова АМ, Самороднова ЕА. Диагностические экспресс-тесты в амбулаторной практике врача-педиатра. *Практическая медицина*. 2021;19(5):37–41. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-5-37-41>. Pikuza OI, Fayzullina RA, Zakirova AM, Samorodnova EA. Rapid diagnostic tests in the outpatient practice of a pediatrician. *Practical Medicine*. 2021;19(5):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-5-37-41>.
 19. Закирова АМ, Мороз ТБ, Шаяпова ДТ, Кадриев АГ, Пальмова ЛЮ, Рашитова ЭЛ и др. Влияние комбинированного интерферон-альфа-содержащего препарата на течение респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2023;12(32):32–44. <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>. Zakirova AM, Moroz TB, Shayapova DT, Kadriev AG, Palmova LY, Rashitova EL et al. Influence of a combined interferon-alpha-containing drug on the course of respiratory diseases in frequently ill children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;12(32):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.
 20. Yang E, Li MMH. All About the RNA: Interferon-Stimulated Genes That Interfere With Viral RNA Processes. *Front Immunol*. 2020;11:605024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605024>.
 21. Li SF, Gong MJ, Zhao FR, Shao JJ, Xie YL, Zhang YG, Chang HY. Type I Interferons: Distinct Biological Activities and Current Applications for Viral Infection. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(5):2377–2396. <https://doi.org/10.1159/000495897>.
 22. Бокова ТА. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: место препаратов интерферона в патогенетической терапии. *Лечащий врач*. 2017;5(5):58–60. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436728>. Bokova TA. The influenza and acute respiratory viral infections in children: the place of interferon drugs in pathogenic therapy. *Lechaschi Vrach*. 2017;5(5):58–60. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436728>.
 23. Логинова СЯ, Шукина 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 SYa, 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>.
 24. Borovskaya TG. Preclinical and Clinical Evidence of Safety of Antiviral Drug with Immunomodulatory Activity. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018;19(3):271–276. <https://doi.org/10.2478/sjescr-2018-0040>.
 25. Солоруб ТВ, Цветков ВВ. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):113–119. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898113-119>. Sologub TV, Tsvetkov VV. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(8):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898113-119>.
 26. Свистушкин ВМ, Морозова СВ, Артамонова ПС. Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):37–42. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200489>. Svistushkin VM, Morozova SV, Artamonova PS. Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections with damage to the upper respiratory tract. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200489>.
 27. Дондурей ЕА, Образцова ЕВ, Семилетко ЮС, Овчинникова НВ, Головачева ЕГ, Осидак ЛВ, Афанасьева ОИ. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2019;2(183):183–187. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>. Dondurey EA, Obratsova EV, Semiletko YUS, Ovchinnikova NV, Golovacheva EG, Osidak LV, Afanasyeva OI. ARVI antiviral therapy in children in modern clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;2(183):183–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>.
 28. Сафиуллин ТР, Вахитов ХМ, Еремеева ОН, Лоскутова ЕВ, Воронцова ИА, Ибрагимова ЖР, Самойлова НВ. Этиология заболеваний органов дыхания у детей: современные возможности диагностики. *Вятский медицинский вестник*. 2018;2(57):57–65. Режим доступа: <https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/28/no2-58-2018>. Safiullin TR, Vakhitov HM, Eremeeva ON, Loskutova EV, Vorontsova IA, Ibragimova ZhR, Samoilova NV. Etiology of respiratory diseases in children: modern diagnostic capabilities. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2018;2(57):57–65. (In Russ.) Available at: <https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/28/no2-58-2018>.
 29. Руженцова ТА, Левицкая ДС. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. *Лечащий врач*. 2020;3(52):52–57. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.93.40.008>. Ruzhentsova TA, Levitskaya DS. Treatment of acute viral respiratory infections and influenza in children: metaanalysis results. *Lechaschi Vrach*. 2020;3(52):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.93.40.008>.
 30. Гольдина ТА, Жигунова ДС, Синягина МА, Фролова ЯС. Мониторинг в неинтервенционных исследованиях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020;42(4):21–29. <https://doi.org/10.17116/medtech20204204121>. Goldina TA, Zhigunova DS, Sinyagina MA, Frolova YaS. Monitoring in non-interventional studies. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020;42(4):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20204204121>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закирова

Концепция и дизайн исследования – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Е.М. Покровская, Р.А. Файзуллина, С.В. Халиуллина, Х.М. Вахитов

Написание текста – А.М. Закирова, Л.Н. Садриева, М.Ф. Сабирзянова, Д.Т. Шаяпова, Е.А. Самороднова, Л.Ю. Пальмова, А.Г. Кадриев

Сбор и обработка материала – Э.Л. Рашитова, И.Р. Зарипов, Д.А. Кадриев

Обзор литературы – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, И.Р. Зарипов, Д.А. Кадриев

Перевод на английский язык – Э.Л. Рашитова, И.Р. Зарипов

Анализ материала – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Е.М. Покровская, Р.А. Файзуллина, С.В. Халиуллина, Х.М. Вахитов

Статистическая обработка – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, И.Р. Зарипов, Д.А. Кадриев

Редактирование – А.М. Закирова, Е.М. Покровская, Р.А. Файзуллина, С.В. Халиуллина, Х.М. Вахитов

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova

Study concept and design – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Elena M. Pokrovskaya, Rezeda A. Faizullina, Svetlana V. Khaliullina, Khakim M. Vakhitov

Text development – Alfiya M. Zakirova, Liliya N. Sadrieva, Mileusha G. Sabirzyanova, Dilyara T. Shayapova, Elena A. Samorodnova, Lyubov Yu. Palmova, Albert G. Kadriev

Collection and processing of material – Elina L. Rashitova, Imil R. Zaripov, Danil A. Kadriev

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Imil R. Zaripov, Danil A. Kadriev

Translation into English – Elina L. Rashitova, Imil R. Zaripov

Material analysis – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Elena M. Pokrovskaya, Rezeda A. Faizullina, Svetlana V. Khaliullina, Khakim M. Vakhitov

Statistical processing – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Imil R. Zaripov, Danil A. Kadriev

Editing – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Elena M. Pokrovskaya, Rezeda A. Faizullina, Svetlana V. Khaliullina, Khakim M. Vakhitov

Информация об авторах:

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

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

Покровская Елена Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420015, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, к. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9437-4895>; epokrunia@inbox.ru

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; r868@mail.ru

Халиуллина Светлана Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры детских инфекций, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>; svekhal@mail.ru

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

Садриева Лилия Науфановна, заместитель главного врача, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А; <https://orcid.org/0000-0001-6958-6060>; aero77@ya.ru

Сабирзянова Милеуша Габельфаритовна, заведующий педиатрическим отделением детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А; <https://orcid.org/0000-0002-0710-983X>; dsgb18@mail.ru

Шаяпова Диляра Тагировна, заведующий пульмонологическим отделением детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; dsgb18@mail.ru

Самороднова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>; elenasamorodnova@yandex.ru

Пальмова Любовь Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palnova@bk.ru

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

Рашитова Элина Ленаровна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Зарипов Имиль Радикович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-0427-4645>; zaripov.imil@yandex.ru

Кадриев Данил Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Information about the authors:

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

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

Elena M. Pokrovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 76, Bldg. 3, Karl Marx St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9437-4895>; epokrunia@inbox.ru

Rezeda A. Faizullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; r868@mail.ru

Svetlana V. Khaliullina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Childhood Infections, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>; svekhal@mail.ru

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

Liliya N. Sadrieva, Deputy Chief Physician, Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6958-6060>; aero77@ya.ru

Mileusha G. Sabirzyanova, Head of the Pediatric Department of the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0710-983X>; dsgb18@mail.ru

Dilyara T. Shayapova, Head of the Pulmonology Department of the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; dsgb18@mail.ru

Elena A. Samorodnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>; elenasamorodnova@yandex.ru

Lyubov Yu. Palmova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palnova@bk.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Elina L. Rashitova, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Imil R. Zaripov, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0427-4645>; zaripov.imil@yandex.ru

Danil A. Kadriev, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Дупилумаб в лечении тяжелого атопического дерматита и респираторной аллергии: клиническое наблюдение

И.А. Афонина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9147-169X>, shmaneva@list.ru

С.А. Шкодкина, <https://orcid.org/0000-0001-5622-5960>

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Резюме

Возросшая частота развития аллергических заболеваний представляет собой значительную медико-социальную проблему. В частности, атопический дерматит, являющийся хроническим зудящим иммуноопосредованным воспалительным дерматозом, характеризуется Th2-фенотипом иммунного ответа, нередко ассоциирован с другими формами аллергопатологии и может являться пусковым механизмом развития атопического марша. Таргетная терапия препаратами моноклональных антител, направленная на ключевые звенья патогенеза аллергических заболеваний, показывает достаточную эффективность и высокий профиль безопасности. Так, дупилумаб, α -антагонист рецептора интерлейкина 4, ингибирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством блокады общей субъединицы ИЛ-4 α , что приводит к отрицательной модуляции Th2-иммунного ответа. В статье рассмотрены современные представления о патогенезе аллергического Th2-зависимого воспаления, о ключевых механизмах формирования атопического дерматоза и его роли в индуцировании прогрессивного течения атопии. Приведен клинический пример успешного лечения ребенка 8 лет с атопическим дерматитом тяжелого течения, среднетяжелой, частично контролируемой бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и мультисенситизацией к пищевым и пыльцевым аллергенам. Достигнутые результаты позволяют оценить проводимое лечение как высокоэффективное. На фоне включения в комплексную терапию дупилумаба удалось добиться устойчивой ремиссии в течении атопического дерматита и бронхиальной астмы. Индекс SCORAD, составляющий до начала лечения дупилумабом 66,8 баллов, снизился до 8,9 баллов. Включение в арсенал лечения новых терапевтических опций, таких как таргетная терапия препаратом дупилумаб, позволяет эффективно управлять течением аллергических заболеваний, снижая их тяжесть и увеличивая продолжительность ремиссии. Дупилумаб в качестве монотерапии или при одновременном применении топических кортикостероидов может значительно улучшить клинические исходы и качество жизни у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и атопическим дерматитом средней и тяжелой степени.

Ключевые слова: атопический дерматит, бронхиальная астма, атопический марш, биологическая терапия, ИЛ-4, ИЛ-13, дупилумаб

Для цитирования: Афонина ИА, Шкодкина СА. Дупилумаб в лечении тяжелого атопического дерматита и респираторной аллергии: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2024;18(1):222–226. <https://doi.org/10.21518/ms2023-477>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis and respiratory allergy: a case report

Irina A. Afonina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9147-169X>, shmaneva@list.ru

Svetlana A. Shkodkina, <https://orcid.org/0000-0001-5622-5960>

Oryol State University named after I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia

Abstract

The use of biological targeted therapy for allergic diseases has significantly increased the effectiveness of the treatment of patients with atopic dermatitis, bronchial asthma, and combined allergopathology. Dupilumab, a monoclonal antibody drug that blocks signaling from IL-4 and IL-13, is one of the options for biological therapy aimed at modifying the Th2 immune response. The article discusses current ideas about the pathogenesis of allergic Th2-dependent inflammation, about the key mechanisms of the formation of atopic dermatosis and its role in inducing the progressive course of atopy. A clinical example of successful treatment of an 8-year-old child with severe atopic dermatitis, moderate partially controlled bronchial asthma, allergic rhinitis, and multisensitization to food and pollen allergens is given. The use of biological targeted therapy with dupilumab made it possible to achieve sustainable remission in the course of atopic dermatitis and bronchial asthma. The SCORAD index, which was 66.8 points before dupilumab treatment, decreased to 8.9 points. Immunobiological therapy with an IL-4R α inhibitor, dupilumab, is indicated for patients with moderate to severe allergic diseases when it is not possible to achieve adequate control with standard treatment methods. The presented clinical case of the use of the drug contributes to the study of the clinical efficacy and safety of dupilumab during its long-term use.

Keywords: atopic dermatitis, bronchial asthma, atopic march, biological therapy, IL-4, IL-13, dupilumab

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия аллергических заболеваний, с которой столкнулось человечество, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку количество пациентов с аллергопатологией продолжает неуклонно увеличиваться. Это гетерогенная группа заболеваний, имеющая общие фундаментальные механизмы аллергического воспаления.

Согласно многочисленным иммунологическим и генетическим исследованиям, ключевым механизмом патогенеза аллергического воспаления является путь активации рецептора интерлейкина 4 (IL-4R). Центральная роль этого пути в формировании аллергической реакции опосредована лигандами для IL-4R—IL-4 и IL-13 – ключевыми игроками в организации аллергической реакции. Ось IL-4/IL-13/IL-4R способствует дифференцировке Т-хелперов типа 2 (Th2), которые опосредуют проаллергический адаптивный иммунный ответ [1–4]. Результатом является поражение тканей-мишеней и развитие клинических проявлений аллергических заболеваний.

Установлен канонический сигнальный путь активации IL-4R. Как только IL-4 или IL-13 связывается с рецептором, IL-4R запускает трансфосфорилирование и активацию рецепторных протеинкиназ семейства Janus (JAKs), включая JAK1, JAK3 и JAK2. Активация JAK инициирует каскад фосфорилирования специфических остатков тирозина в цитоплазматическом домене IL-4Rα, что позволяет рекрутировать преобразователь сигнала транскрипционного фактора и активатор транскрипции STAT6, что приводит к иницированию регулируемых им программ транскрипции [5]. Помимо канонического, определены и иные пути реализации воспаления при аллергии: через связывание белков инсулинового рецептора 1/2 (IRS1/2) и активацию карбокси-концевого тирозина (Y713) IL-4Rα [6, 7]. В работах M. Noval Rivas et al. была показана роль врожденных лимфоидных клеток (ILC) в патогенезе астмы и пищевой аллергии [8]. Так, ILC способны к выработке большого количества IL-13 и IL-4, что, в свою очередь, влияет на функцию и активность клеток Th2.

Также было показано, что канонический сигнальный путь активации IL-4R не только активирует эффекторные механизмы проаллергического Th2-зависимого иммунного ответа, но и способствует модуляции иммунной толерантности, изменяя функциональную активность Т-регуляторных клеток (Treg), что может иметь решающее значение для реализации хронического аллергического воспаления [8, 9].

Таким образом, многовекторность оси IL-4/IL-13/IL-4R в формировании и поддержании воспаления при аллергических заболеваниях определяет ее как ключевую мишень для прецизионной медицины, что способствует

повышению эффективности лечения и совершенствованию стратегии менеджмента хронического заболевания.

Препараты моноклональных антител как вариант таргетной терапии все чаще применяются в терапии иммунопатологических состояний. Так, дупилумаб стал одним из наиболее успешных препаратов, направленных на блокаду активации IL-4R через IL-4 и IL-13 [1, 10–13]. Дупилумаб, зарегистрированный в 2017 г. FDA и EMA, является рекомбинантным моноклональным человеческим антителом класса IgG4, которое связывает IL-4Rα. В многочисленных исследованиях было показано, что дупилумаб ингибирует передачу сигналов IL-4R, индуцированных как IL-4, так и IL-13, и снижает Th2-воспаление при различных аллергических патологиях [14–16]. Высокий профиль эффективности и безопасности дупилумаба был подтвержден рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями фазы III SOLO1 и SOLO2 продолжительностью 16 нед., в которых участвовали взрослые пациенты со среднетяжелым и тяжелым, недостаточно контролируемым АД [17]. В 2019 г. препарат получил регистрацию в Российской Федерации и был включен в утвержденные Минздравом РФ Клинические рекомендации по atopическому дерматиту (при среднетяжелом и тяжелом течении АД у пациентов с 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими глюкокортикостероидами или при наличии противопоказаний к их применению) и бронхиальной астме (в качестве дополнительной терапии БА среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов с 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или с гормонозависимой бронхиальной астмой) [18, 19].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ИНИЦИАЦИЯ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

Атопический дерматит (АД) – широко распространенный дерматоз (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), которому подвержены лица обоих полов в разных возрастных группах. Однако атопический дерматит в детском возрасте встречается до 10 раз чаще, чем у взрослых [20]. АД – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [18].

Из-за хронического характера течения и частых рецидивов АД может стать тяжелым бременем, особенно для пациентов, применяющих длительную системную терапию. Зуд и поражения кожи вызывают нарушения сна, беспокойство, депрессию и низкую самооценку, ставя под угрозу качество жизни пациентов и их семей. В исследованиях P.E. Beattie et al. нарушение сна было оценено как второй по величине фактор, приводящий

к ухудшению качества жизни у детей с АД [21, 22]. Показано, что дети с АД имеют более низкое качество жизни, чем дети с другими хроническими заболеваниями кожи, такими как псориаз, крапивница и акне, а также другими хроническими заболеваниями, такими как заболевания почек, муковисцидоз, эпилепсия и диабет [14, 22].

Патогенез АД, наряду с повышенной колонизацией золотистым стафилококком, активированным иммунным ответом Th2-типа с сенсibilизацией к аллергенам, повышением уровня IgE и эозинофилией крови, включает изменения барьерной функции кожи, в половине случаев связанные с мутациями в гене белка филагрина (FLG) [23–25]. Филаггрин крайне важен для формирования кожного барьера, он играет основную роль в терминальной дифференцировке эпидермиса. Этот структурный белок был впервые идентифицирован в 1977 г., он вызывает агрегацию и уплотнение промежуточных волокон кератина. Мутация в гене, кодирующем филаггрин, может приводить к снижению барьерных свойств кожи, что позволяет антигенам проникать в глубокие слои кожи и взаимодействовать с факторами врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя сенсibilизации и запуску каскада аллергических реакций. Эти процессы существенно влияют на пенетрантность, тяжесть и траекторию развития патологии [23–25].

Атопический дерматит может быть ассоциирован с респираторной аллергией. Для описания последовательного развития бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) у пациентов с атопическим дерматитом и пищевой аллергией используется концепция «атопического марша» [26–28]. Это позволяет предположить, что АД играет иницирующую роль в этом процессе. Недавние исследования продемонстрировали, что носители мутаций FLG имеют более высокий риск прогрессирования атопического дерматита, развития бронхиальной астмы и аллергического ринита [25]. Филаггрин не экспрессируется в слизистой оболочке бронхов, носа или желудочно-кишечного тракта. Вероятно, механизм, с помощью которого мутации FLG способствуют развитию пищевой и респираторной аллергии, заключается в системной сенсibilизации к аллергенам, проникающим через нарушенный кожный барьер, а не через слизистые оболочки [3, 25–29].

Таким образом, адекватное своевременное лечение АД, особенно в детском возрасте, способствующее восстановлению и поддержанию эпидермального барьера, увеличивает шансы предотвратить последующее развитие «атопического марша» и сочетается с новой парадигмой применения проактивного подхода к лечению атопического дерматита. Сочетанные формы АД и респираторной аллергии имеют общие звенья патогенеза, которые могут выступать мишенью для таргетной терапии. Многочисленные исследования показали, что применение препарата моноклональных антител дупилумаба является одним из наиболее успешных методов лечения аллергического воспаления Th2-типа, включая атопический дерматит, бронхиальную астму, аллергический ринит, полипоз носа, эозинофильный эзофагит [30–34].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка С., 8 лет, наблюдается у аллерголога-иммунолога с раннего возраста. Диагноз на момент наблюдения: «Атопический дерматит, детская форма, диффузный, тяжелое течение. Бронхиальная астма, атопическая форма, средней степени тяжести, частично контролируемая, персистирующий аллергический ринит, аллергия к пыльце березы и луговых трав. Множественная перекрестная пищевая аллергия».

Ребенок от вторых нормальных родов, на грудном вскармливании до 18 мес., проявления атопического дерматита с 2 мес. жизни, с эпизодами обострения во время введения прикормов. С 2-летнего возраста стали отмечаться рецидивы бронхообструкции 2–3 раза в год, в этот же период наблюдается у отоларинголога с аллергическим ринитом, гипертрофией аденоидов 2-й степени. До 6 лет проявления АД локализовались на лице, сгибах, дистальных отделах конечностей. В 5 лет, в весенний период, появились признаки обострения аллергического ринита, атопического дерматита и развился бронхообструктивный синдром. В дальнейшем обострения в апреле-мае повторялись ежегодно.

В феврале 2020 г. в связи с развитием приступа удушья поступает в стационар, где был впервые выставлен диагноз бронхиальной астмы. Выписана с рекомендациями базисной терапии будесонидом и монтелукастом. В это же время происходит увеличение площади АД до 50%, обострения трудно поддаются купированию, беспокоит мучительный кожный зуд. Проводится алергодиагностика, определение специфических иммуноглобулинов Е, выявлен VI класс сенсibilизации (более 100 кU/l) к пыльце березы, эпителию кошки, IV класс (17,5–52,4 кU/l) – к клещам *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus*, яблоку, моркови, фундуку, белку куриного яйца, III класс (3,5–17,5 кU/l) – к луговым травам, пшеничной муке, рису, персику. Компонентная диагностика не проводилась.

В октябре 2020 г. сделана попытка проведения курса алерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) алергеном пыльцы березы, который привел к обострению АД, АСИТ была отменена. В январе 2021 г. у ребенка развивается обострение АД и признаки неконтролируемой БА, с которыми не удалось справиться стандартной терапией, потребовалось назначение системных глюкокортикостероидов (преднизолон 0,5 мг/кг в сутки с постепенной отменой). Продолжается использование эомолентов 2–3 раза в день, наружная терапия топическими ГКС и такролимусом, а также антигистаминные препараты для облегчения выраженного зуда кожных покровов. Кратковременная ремиссия АД была достигнута только при применении преднизолона. Продолжена базисная терапия БА комбинированным препаратом будесонид/формотерол 80/4,5 мкг x 2 раза в сутки, проводятся курсы интраназальных ГКС по поводу аллергического ринита.

В марте 2021 г. вновь обострение АД, потребовавшее приема преднизолона. В апреле 2021 г., в связи с тяжелым течением АД, частыми обострениями,

комбинированным аллергическим заболеванием кожи и респираторного тракта (БА + АР), была рекомендована терапия дупилумабом в дозе 300 мг п/к каждые 4 нед. В октябре 2021 г. было начато лечение с введения нагрузочной дозы 600 мг, затем в рекомендованной дозе 300 мг ежемесячно. Побочных реакций на лечение в течение года терапии не отмечалось. В течение первых 5 мес. применения отмечалась эозинофилия периферической крови до 550–670 кл/мкл, затем показатели снизились до 220–340 кл/мкл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Достигнутые результаты позволяют оценить проводимое лечение как высокоэффективное: после 3 инъекций высыпания на коже разрешились полностью. Индекс SCORAD, составляющий до начала лечения дупилумабом 66,8 баллов, снизился до 8,9 баллов, рецидивов в течение года не было, обострений бронхиальной астмы и аллергического ринита, в т. ч. и в период поллинии березы, не отмечалось. На фоне применения дупилумаба была расширена диета ребенка, нормализовался сон и психоэмоциональное состояние, отменены другие лекарственные средства.

Приведенные в клиническом наблюдении результаты лечения соответствуют выводам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы III SOLO1 и SOLO2 [17].

Опубликованные ранее работы российских исследователей не противоречат приведенному нами клиническому наблюдению. Так, Ю.В. Молочковой с соавт. было

показано, что курсовое лечение препаратом дупилумаб позволяет достигнуть снижения величины SCORAD на 44% от исходной через 8 нед. лечения, а к 24-й нед. у 19 пациентов из 21 зафиксирован полный или почти полный регресс высыпаний – SCORAD снизился до $6,8 \pm 5,3$ (на 87%) [35]. Кейс Е.В. Свечниковой с соавт. также подтверждает высокую результативность и отсутствие серьезных побочных эффектов при применении дупилумаба в лечении пациента с тяжелой формой atopического дерматита – индекс SCORAD через 1 мес. от начала терапии снизился на 50% от исходного и сохранялся на этом уровне длительное время [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический пример демонстрирует высокий профиль эффективности и безопасности терапии препаратом дупилумаб. Применение таргетной биологической терапии при условии имеющих точек приложения для лекарственного средства в патогенезе патологического процесса позволяет затормозить развитие хронического аллергического воспаления, добиться стойкой ремиссии и контроля над заболеванием, а также значительно повысить качество жизни пациента и членов его семьи, что, безусловно, имеет особое значение в детском возрасте, когда негативные факторы существенно влияют на траекторию формирования когнитивных, поведенческих и социальных доменов. 

Поступила / Received 07.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 16.11.2023

Принята в печать / Accepted 10.12.2023

Список литературы / References

- Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>.
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. <https://doi.org/10.1038/nrd4624>.
- Maspero JF, Bachert C, Martinez FJ, Hanania NA, Ortiz B, Patel N et al. Clinical Efficacy among Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Clinical Features of Obstructive Lung Disease: Post Hoc Analysis of the Phase III SINUS-24 and SINUS-52 Studies. *J Asthma Allergy*. 2023;16:333–342. <https://doi.org/10.2147/jaa.s357393>.
- Ford AQ, Dasgupta P, Mikhailenko I, Smith EM, Noben-Trauth N, Keegan AD. Adoptive transfer of IL-4Rα+ macrophages is sufficient to enhance eosinophilic inflammation in a mouse model of allergic lung inflammation. *BMC Immunol*. 2012;13:6. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-6>.
- Kelly-Welch A, Hanson EM, Boothby M, Keegan AD. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science*. 2003;300(5625):1527–1528. <https://doi.org/10.1126/science.1085458>.
- Johnson DJ, Pao LI, Dhanji S, Murakami K, Ohashi PS, Neel BG. Shp1 regulates T cell homeostasis by limiting IL-4 signals. *J Exp Med*. 2013;210(7):1419–1431. <https://doi.org/10.1084/jem.20122239>.
- McCormick SM, Gowda N, Fang JX, Heller NM. Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)1 Regulates Interleukin-4 (IL-4)-activated Insulin Receptor Substrate (IRS)-2 Tyrosine Phosphorylation in Monocytes and Macrophages via the Proteasome. *J Biol Chem*. 2016;291(39):20574–20587. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.746164>.
- Noval Rivas M, Burton OT, Oettgen HC, Chatila T. IL-4 production by group 2 innate lymphoid cells promotes food allergy by blocking regulatory T-cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):801–811. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.030>.
- Knosp CA, Johnston JA. Regulation of CD4+ T-cell polarization by suppressor of cytokine signalling proteins. *Immunology*. 2012;135(2):101–111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03520.x>.
- Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): a phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):506–515. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.054>.
- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>.
- Silverberg JJ, Boguniewicz M, Hanifin J, Papp KA, Zhang H, Rossi AB, Levit NA. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis is Efficacious Regardless of Age of Disease Onset: a Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(12):2731–2746. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00822-x>.
- Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(1):87–94. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000007>.
- Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):393–408. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00685-0>.
- Tsianakas A, Luger TA, Radin A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):406–414. <https://doi.org/10.1111/bjd.15905>.
- Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):888–891. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.015>.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ et al. SOLO1 and SOLO2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.

18. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарцян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2.
19. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
20. 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/10.1016/j.jdermsci.2018.01.016>.
21. Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):705–709. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02853.x>.
22. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x>.
23. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine*. 2015;73(2):311–318. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.11.023>.
24. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013;68(8):974–982. <https://doi.org/10.1111/all.12184>.
25. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280–291. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.668>.
26. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):118–127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.033>.
27. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67–73. <https://doi.org/10.4168/aa.2011.3.2.67>.
28. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45–56. <https://doi.org/10.1038/ni.3049>.
29. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, Charbonnier L-M, Georgiev P, Oettgen HC et al. Regulatory T cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42(3):512–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.004>.
30. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G et al. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 2020;22(3):295–310. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00387-2>.
31. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):85–96. <https://doi.org/10.1111/bjd.18476>.
32. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K, Matsunaga K et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):187–196. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.01.002>.
33. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130–139. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1314768>.
34. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu L-R, Mao H, Luo F-M. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(2):190–198. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.01.016>.
35. Молочкова ЮВ, Карзанов ОВ, Молочков ВА, Монаenkova МК. Дупилумаб в дерматологии: атопический дерматит и перспективные направления. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(9):18–23. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-9-18-23>.
36. Свечникова ЕВ, Маршани ЗБ, Ушакова ДВ, Ойноткинова ОШ. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(6):768–775. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918061768>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.А. Афонина, С.А. Шкодкина
 Написание текста – И.А. Афонина
 Сбор и обработка материала – И.А. Афонина, С.А. Шкодкина
 Обзор литературы – И.А. Афонина, С.А. Шкодкина
 Редактирование – И.А. Афонина, С.А. Шкодкина

Contribution of authors:

Study concept and design – Irina A. Afonina, Svetlana A. Shkodkina
 Text development – Irina A. Afonina
 Collection and processing of material – Irina A. Afonina, Svetlana A. Shkodkina
 Literature review – Irina A. Afonina, Svetlana A. Shkodkina
 Editing – Irina A. Afonina, Svetlana A. Shkodkina

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

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

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

Информация об авторах:

Афонина Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95; shmaneva@list.ru
Шкодкина Светлана Анатольевна, старший преподаватель кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Information about the authors:

Irina A. Afonina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Immunology and Specialized Clinical Disciplines of the Medical Institute, Oryol State University after named I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia; shmaneva@list.ru
Svetlana A. Shkodkina, Senior Lecturer of the Department Immunology and Specialized Clinical Disciplines of the Medical Institute, Oryol State University after named I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia

Клинико-иммунологические проявления полиморфизмов генов цитокинов при контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астме у детей

Е.Н. Супрун^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1089-8884>, evg-suprun@yandex.ru

С.В. Супрун¹, <https://orcid.org/0000-0001-6724-3654>, stefanya-suprun@yandex.ru

Е.Б. Наговицина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0255-3202>, nebo59@yandex.ru

О.И. Галянт¹, <https://orcid.org/0000-0002-0099-7459>, galyant80@mail.ru

О.А. Лебедько¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-7422>, leoaf@mail.ru

¹ Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Резюме

Введение. Бронхиальная астма (БА) – многофакторное заболевание, но в основе его патогенеза у детей лежит атопическое воспаление, на борьбу с которым и направлены современные средства терапии, меньшее внимание уделяется факторам неспецифического воспаления, которые тоже могут влиять на контролируемость патологического процесса. Регуляцию любого воспаления осуществляют в первую очередь цитокины, поэтому именно изучению полиморфизмов генов цитокинов неспецифического воспаления посвящена данная работа.

Цель. Выявить ассоциацию полиморфизмов генов цитокинов с клинико-иммунологическими особенностями неконтролируемого течения бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследовано 167 детей с бронхиальной астмой, которые разделены на группы с полным контролем заболевания и без него согласно стандарту клинических рекомендаций по бронхиальной астме. Дополнительно определены мононуклеотидные замены в генах цитокинов: *IL4-C589T (rs2243250)*, *IL6-C174G (rs1800795)*, *IL10-G1082A (rs1800896)*, *IL10-C592A (rs1800872)*, *IL10-C819T (rs1800871)*, *IL12B-A1188C (rs3212227)*, *TNFα-G308A (rs1800629)*, уровень цитокинов в сыворотке крови: IL4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18 и TNFα; стандартные показатели иммунограммы: субпопуляции лимфоцитов, нейтрофильного фагоцитоза и уровень Ig A, M, G, E.

Результаты и обсуждение. Определено, что каждая из клинически значимых мононуклеотидных замен формирует уникальный цитокиновый и иммунный профиль, фенотипически реализующийся в клинических проявлениях заболевания. Доказано, что мононуклеотидные замены *IL10-C592A*, *TNFα-G308A* способствуют лучшему контролю с тенденцией к более легкому течению бронхиальной астмы; дети с полиморфизмом *IL6-C174G* переносят заболевание тяжелее с тенденцией к снижению контроля. Кроме того, мононуклеотидные замены в генах сигнальных молекул иммунной системы модифицируют атопическое воспаление, ослабляя (*IL10-C592A*, *TNFα-G308A*) или усиливая (*IL6-C174G*) его, что приводит к изменению (уменьшению либо увеличению) дозы топических глюкокортикостероидов соответственно.

Выводы. Таким образом, определение полиморфизмов *IL6-C174G (rs1800795)*, *IL10-C592A (rs1800872)*, *TNFα-G308A (rs1800629)* у детей с бронхиальной астмой помогает выявлять группу риска по тяжелому и неконтролируемому течению заболевания, а также персонализировать терапию.

Ключевые слова: контроль над заболеванием, иммунитет, полиморфизмы генов цитокинов, субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулины, нейтрофильный фагоцитоз

Для цитирования: Супрун ЕН, Супрун СВ, Наговицина ЕБ, Галянт ОИ, Лебедько ОА. Клинико-иммунологические проявления полиморфизмов генов цитокинов при контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астме у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(1):228–239. <https://doi.org/10.21518/ms2023-498>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and immunological manifestations of gene polymorphisms cytokines in controlled and uncontrolled bronchial asthma

Evgeniy N. Suprun^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1089-8884>, evg-suprun@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun¹, <https://orcid.org/0000-0001-6724-3654>, stefanya-suprun@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0255-3202>, nebo59@yandex.ru

Oxana I. Galyant¹, <https://orcid.org/0000-0002-0099-7459>, galyant80@mail.ru

Olga A. Lebed'ko¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-7422>, leoaf@mail.ru

¹ Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia

² Far-Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia

Abstract

Introduction. Bronchial asthma (BA) is a multifactorial disease, but its pathogenesis in children is based on atopic inflammation, which is what modern therapies are aimed at combating; less attention is paid to factors of nonspecific inflammation, but they also affect the controllability of the pathological process. The regulation of any inflammation is carried out primarily by cytokines, therefore this work is devoted to the study of polymorphisms of genes for cytokines of nonspecific inflammation.

Aim. To explore the association between cytokine gene polymorphisms and clinical immunological features of uncontrolled asthma.

Materials and methods. We examined 167 children with asthma, who were divided into groups with and without complete disease control, according to the standard of clinical guidelines for asthma. Additionally, mononucleotide substitutions in the cytokine genes were determined: *IL4-C589T* (*rs2243250*), *IL6-C174G* (*rs1800795*), *IL10-G1082A* (*rs1800896*), *IL10-C592A* (*rs1800872*), *IL10-C819T* (*rs1800871*), *IL12B-A118 8C* (*rs3212227*), *TNFα-G308A* (*rs1800629*), serum cytokine levels: IL4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18 and *TNFα*; standard immunogram indicators: subpopulations of lymphocytes, neutrophil phagocytosis and levels of Ig A, M, G, E.

Results and discussion. It was determined that each of the clinically significant mononucleotide substitutions forms a unique cytokine and immune profile that is phenotypically realized in the clinical manifestations of the disease. It has been proven that mononucleotide substitutions *IL10-C592A*, *TNFα-G308A* contribute to better control with a tendency to milder asthma; children with the *IL6-C174G* polymorphism experience more severe disease with a tendency toward decreased control. In addition, mononucleotide substitutions in the genes of signaling molecules of the immune system modify atopic inflammation, weakening (*IL10-C592A*, *TNFα-G308A*) or enhancing (*IL6-C174G*) it, which leads to a change (decrease or increase) in the dose of TGCS, respectively.

Conclusion. Thus, determination of *IL6-C174G* (*rs1800795*), *IL10-C592A* (*rs1800872*), *TNFα-G308A* (*rs1800629*) polymorphisms in children with BA helps to identify a risk group for severe and uncontrolled disease, as well as to personalize therapy.

Keywords: disease control, immunity, cytokine gene polymorphisms, lymphocyte subpopulations, immunoglobulins, neutrophil phagocytosis

For citation: Suprun EN, Suprun SV, Nagovitsina EB, Galyant OI, Lebed'ko OA. Clinical and immunological manifestations of gene polymorphisms cytokines in controlled and uncontrolled bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):228–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-498>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – заболевание, давно известное в медицине. В конце XX в. БА стала серьезной проблемой здравоохранения почти во всех странах мира. Широкое распространение БА обусловлено в первую очередь изменением совокупного генотипа населения индустриально развитых стран, где она наиболее часто встречается, вызванным кардинальной сменой образа жизни в последнем столетии, приводящей к все более широкому распространению атопии вообще и БА в частности, в связи с чем практически не поддается коррекции. Это подтверждается тем, что интенсивный рост частоты встречаемости БА в Западной Европе и Северной Америке начался с 60-х гг. XX в., а через 20 лет эта тенденция отмечена и в странах Восточной Европы [1]. В настоящее время наибольшая скорость роста БА отмечается в развивающихся странах, переходящих к индустриальному типу производства [2].

Исходя из этого, усилия медицинского сообщества в последние десятилетия направлены на повышение эффективности терапии БА, а не на ее первичную профилактику. В этой области были достигнуты выдающиеся успехи. Так, в период с 1990 по 2010 г. смертность от астмы в мире снизилась почти в 2 раза (с 25 случаев на 100 000 населения в год до 13 у мужчин и с 17 до 9 у женщин) [3]. Такая же тенденция отмечается и в России: в настоящее время в период с 2010 по 2017 г. общая смертность по причине БА снизилась на 43,8% с 1,6 до 0,9 случая на 100 000 населения [4]. Тем не менее в популяции доля больных, у которых достигнут контроль БА, не превышает 30%, а полный контроль

достигается лишь у 5%¹. В России, по сведениям некоторых авторов, существенно больше больных (23,0%) имели полностью контролируемую БА по критериям GINA-2009, у 35,0% участников исследования была диагностирована частично контролируемая БА, но 45,0% не контролировали заболевание, несмотря на то, что исследование в отличие от вышеприведенных проводилось среди пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением [5, 6].

Большую роль в контролируемом течении БА играют приверженность пациентов базисной терапии, социальные факторы, в частности доступность лекарственных средств, образовательный уровень больных или их родителей, квалификация и доступность медицинского персонала, осуществляющего диспансерное наблюдение и контролирующего терапию, наличие и степень выраженности сопутствующих заболеваний. Однако даже при исключении этих факторов, когда базисная терапия осуществляется под непосредственным наблюдением специалиста согласно принятым схемам терапии, с бесплатным предоставлением препаратов и в группе больных БА без значимой сопутствующей патологии, полного контроля удается добиться лишь у 34% пациентов, частичного – у 38,0% и 28,0% больных остаются с неконтролируемым течением патологического процесса². Можно предположить, что это обусловлено в т. ч. некоторыми эндогенными факторами, поиск которых становится особенно актуален. БА – мультифакториальное заболевание, поэтому

¹ Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf>.

² NHWS-National Health and Wellness Survey. Available at: <https://www.kantarhealth.com/docs/datasheets/kh-national-health-and-wellness-survey.pdf>.

причины неконтролируемого течения весьма разнообразны, однако в ее основе у детей, как правило, лежит atopическое воспаление. Атопия является нарушением с полигенным наследованием, поэтому полиморфизмы системы генов, обуславливающих ее реализацию, представляют особый интерес в качестве базиса различной реакции на провоцирующие и терапевтические воздействия в разных группах пациентов, страдающих БА [7–9]. Фенотипические проявления атопии зависят не от одного конкретного полиморфизма, а от их комплекса в генах-предикторах. В последние годы общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушениями регуляции в иммунной системе, связанными с повышенной несбалансированной активацией аллерген-специфических клонов Th_2 . В целом аллергический вариант реагирования иммунной системы сейчас называют иммунным ответом 2-го типа, который в норме обеспечивает защиту от гельминтов и ряда других патогенов, а при патологии приводит к развитию аллергии. Иммунологические механизмы формирования иммунного ответа 2-го типа связаны с активацией Th_2 и выработкой ими характерного набора цитокинов, синтезом В-лимфоцитами IgE, накоплением и активацией эозинофилов, базофилов и тучных клеток [10].

К т. н. цитокинам 2-го типа иммунного ответа относят IL4, IL5, IL9, IL13. В норме стимуляция развития Th_2 ведет к активации гуморального звена иммунитета, без которого невозможно представить нормальное течение защитных реакций против целого ряда патогенов, при аллергии такая активация приобретает черты патологического воспаления [10]. Влияние этих цитокинов на патогенез БА и его клиническую реализацию изучено достаточно подробно, однако если оценивать не только сам факт развития БА, но и более подробно рассматривать ее течение и контроль над заболеванием, то большое влияние приобретают цитокины не только atopического, но и неспецифического воспаления в целом. Наибольшую роль в регуляции такого воспаления играют IL6, IL10, TNF α .

Известно, что уровень IL6, который является одним из основных медиаторов острого воспаления вне зависимости от его генеза, у пациентов с БА даже вне приступа значительно превосходит таковой в группе контроля [11] и еще больше увеличивается на фоне обострения БА [12].

В организме существуют несколько уровней контроля за избыточной активацией воспаления как при ответе на патогены, так и при развитии аллергических реакций для предотвращения повреждения собственных тканей. В системе цитокиновой регуляции за это отвечают иммунорегуляторные и иммуносупрессорные цитокины, включая, в частности, IL10, который синтезируется в основном Т-регуляторными лимфоцитами и в меньшей степени Th_2 [13]. После открытия IL10 в 1991 г. было обнаружено, что он подавляет синтез почти всех других цитокинов, презентацию антигенов и активацию Т-хелперов всех типов путем ограничения экспрессии CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) класса II на антигенпрезентирующих клетках. Таким образом, он ослабляет любую

сенсibilизацию, в т. ч. ведущую к atopическому воспалению. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с БА уровень IL10 значительно ниже, чем у условно здоровых людей [14].

TNF α является наиболее широко изученным pleiotропным цитокином надсемейства TNF. Это важный цитокин врожденного иммунного ответа, который играет ключевую роль в непосредственной защите организма от вторгающихся микроорганизмов до активации адаптивной иммунной системы. Он в основном вырабатывается макрофагами в ответ на активацию мембранных TLR. TNF α также вырабатывается и другими клетками, включая В-лимфоциты, Т-хелперы, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы [15].

TNF α – хемоаттрактант для нейтрофилов и эозинофилов – усиливает цитотоксическое действие эозинофилов на эндотелиальные клетки, увеличивает эпителиальную экспрессию молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии 1 и адгезии сосудистых клеток 1, усиливает пролиферацию миоцитов, стимулирует рост и созревание фибробластов в миофибробласты путем стимулирования экспрессии TGF β , т. е. способствует ремоделированию бронхов [15]. Кроме того, показано, что он напрямую усиливает гиперреактивность дыхательных путей, введение ингаляционного рекомбинантного TNF α условно здоровым людям приводило к развитию гиперреактивности и нейтрофильной инфильтрации дыхательных путей [16]. Клинические исследования показали повышение уровня TNF α у пациентов с БА в сравнении с условно здоровыми [17].

Поэтому генетическая регуляция данных цитокинов при БА представляет особый интерес именно с точки зрения контролируемости и тяжести ее течения, возможного ремоделирования бронхов.

Генетический полиморфизм смысловой части кодонов генов цитокинов может влиять на их активность и специфичность связывания с различными рецепторами, мононуклеотидные замены в промоторной части влияют на экспрессию этих генов в ответ на эндо- и экзогенные стимулы, соответственно, различные мононуклеотидные замены могут сдвигать спектр воздействия кодируемых медиаторов в цитокиновых сетях. **Цель** – выявить ассоциацию полиморфизмов генов цитокинов с клинико-иммунологическими особенностями неконтролируемого течения БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе клиники (педиатрическое и консультативно-диагностическое отделение) и лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства.

Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пересмотра Хельсинкской декларации

(64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013). Все исследования проводились с персонального согласия исследуемых и/или их законных представителей, подтвержденного письменно, во всех таблицах статистической обработки, кроме первичной, обследуемые представлены под порядковыми номерами. Электронная таблица Excel с первичными данными хранилась под защитой пароля и была доступна только участникам исследования. Дизайн исследования утвержден этическим комитетом ХФ ДНЦ ФПД – НИИ ОМид, протокол №5 от 14.05.2020 г.

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 167 детей, страдающих БА. В статью включены данные, полученные при первичном обследовании пациентов в стационарных или амбулаторных условиях врачом аллергологом-иммунологом клиники НИИ ОМид.

Пациенты проживали в Дальневосточном федеральном округе (Хабаровский край, Еврейская автономная область, Амурская область). Более половины из них (54,1%) горожане, остальные (45,9%) проживают в сельской местности. Средний возраст детей составил $7,3 \pm 1,6$ года, 55,4% – мальчики, 44,6% – девочки. У 40,3% из них была легкая степень БА, у 47,5% средней тяжести и у 12,2% тяжелое течение заболевания. Средний астматический стаж на момент взятия под наблюдение, по данным анамнеза, составил $42 \pm 7,1$ мес. У подавляющего большинства пациентов (85,1%) отмечается сенсibilизация к клещу домашней пыли, второе место по частоте сенсibilизации занимает полынь (20,6%), при этом почти в 2/3 случаев (61,3%) отмечается сенсibilизация к трем и более аллергенам. В 71,1% случаев БА протекала на фоне иных аллергических заболеваний, из которых наиболее часто (46,5% случаев) встречался аллергический ринит. В 56,3% случаев имела место наследственная отягощенность по атопии, а почти у 1/3 больных (29,8%) среди родственников были больные с БА. У большинства из детей (84,9%) имеется сопутствующая соматическая патология, чаще всего (51,9%) она представлена нейрциркуляторной дистонией, а именно функциональной кардиопатией.

В результате обследования и в соответствии с целью работы сформированы две основные группы: первая группа – контролируемое течение БА, вторая группа – частично контролируемое и неконтролируемое течение БА. Согласно критериям клинических рекомендаций, последние были объединены, поскольку результаты детей в этих группах не показали достоверных различий, что объясняется патогенетически: наличие даже минимальных клинических признаков обструкции свидетельствует о атопическом воспалении слизистой бронхов и не может не иметь иммунологических проявлений [18]. Критерии включения в эти группы: подтверждение диагноза «БА», наличие доказательства ее атопического генеза – сенсibilизация к респираторным аллергенам. Критерии исключения: наличие других бронхолегочных патологий, острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, физикальные методы. Диагноз «БА», степень тяжести и степень контроля над заболеванием устанавливались согласно критериям текущих редакций GINA, Национальной программы «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики» и «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА»³ [18]. При установлении тяжести заболевания использовались критерии для первичной диагностики и для детей, получающих базисную терапию. В целях дальнейшей статистической обработки в данной работе тяжесть заболевания оценивалась в баллах, где легкой интермиттирующей астме соответствовал 1 балл, легкой персистирующей – 2 балла, астме средней тяжести – 3 балла, астме тяжелого течения – 4 балла. Для определения уровня контроля применялись опросник АСТ (Asthma Control Test) и критерии, приведенные в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА» [18]. В целях дальнейшей статистической обработки степень контроля кодировалась следующим образом: полный контроль – 1, частичный контроль – 2, отсутствие контроля – 3. Оценка требуемой дозы топического глюкокортикостероида (ТГКС) для обеспечения контроля БА проводилась по флутиказону с пересчетом иных препаратов по уровню биоэквивалентности⁴.

Всем пациентам на момент обращения или поступления в клинику НИИ ОМид проводилось определение функции внешнего дыхания методом спирометрии на аппарате MasterScreen (Германия) и оценка следующих показателей: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальной объемной скорости на уровне 25, 50 и 75% выдоха (МОС_{25, 50, 75}) до и после ингаляции бронхолитика, пробу считали положительной при величине прироста ОФВ₁ равной или превышающей 12% от исходной⁵.

Определение полиморфизмов генов цитокинов проводилось методом ПЦР в лейкоцитах венозной крови стабилизированной ЭДТА, ДНК из которых выделялась стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови» и дальнейшей амплификацией с помощью наборов «НПФ Литех» (Москва), учет продуктов амплификации проводился методом электрофореза в агарозном геле. Выявлялись следующие мононуклеотидные замены в генах цитокинов: *IL4-C589T (rs2243250)*, *IL6-C174G (rs1800795)*, *IL10-G1082A (rs1800896)*, *IL10-C592A (rs1800872)*, *IL10-C819T (rs1800871)*, *IL12B-A1188C (rs3212227)*, *TNFα-G308A (rs1800629)*.

Исследование лимфоидных популяций осуществляли в цельной гепаринизированной венозной крови на цитометре FACSCalibur "Becton Dickinson": CD3+/CD45+ (зрелые Т-лимфоциты), CD19+/CD45+ (зрелые В-лимфоциты),

³ Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf>.

⁴ Ibid.
⁵ Ibid.

CD3+/CD4+/CD45+ (Т-хелперы/индукторы), CD3+/CD8+/CD45+ (Т-киллеры/цитотоксические), CD3+/CD25+ (маркер лимфоцитарной активации), CD16+56/CD45+ (натуральные киллеры). Активность нейтрофилов изучали в цельной гепаринизированной венозной крови в спонтанном и стимулированном тестах фагоцитарной активности с частицами латекса и в тестах восстановления нитросиний тетразолий (НСТ) в формазан («ФАН-тест», «НСТ-тест», «Реакомплекс», Чита). Для определения уровня IgA, M, G, E общего и специфических, IL4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18 и TNF α в сыворотке крови применяли иммуноферментный метод с использованием тест-систем и автоматического спектрофотометра Lazurite фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Результаты исследования были введены в ранее созданную и утвержденную электронную базу Excel-2013. Для определения валидности выборки учитывались показатели распространенности БА в Хабаровском крае – 2,5%⁶. Распределение генов в популяции оценивалось исходя из распределений генотипов, ожидаемых при равновесии Харди – Вайнберга. Проверка на нормальность распределения статистических показателей проводилась по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вариантной статистики с применением пакета статистических программ STATISTICA для Windows (версия 10.0). Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних для рядов данных с нормальным распределением проводили по t-критерию Стьюдента, для рядов данных с ненормальным распределением – по U-критерию Манна – Уитни – Уилкоксона, для сравнения частот встречаемости категоризированного признака – по Z-критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Встречаемость полиморфизма *IL6 C174G* у пациентов с БА и в группе сравнения из относительно здоровых людей отражена в ряде зарубежных и отечественных источников [19–24]. Некоторые из них, например в Китае и Македонии, показывают значимую разницу у детей с БА и в группе сравнения [25, 26]. Причем в разных этнических группах, в частности у болгар, направленность этих различий неодинакова [27].

Для этого полиморфизма установлена достоверная и значимая связь с БА (отношение шансов OR = 3,4 при доверительном интервале (ДИ) 95%: 2,045–5,638, $p < 8 \times 10^{-5}$), еще более выраженная у пациентов с подтвержденной атопией (OR = 4,1, 95% ДИ: 2,308–7,280, $p < 8 \times 10^{-5}$) [24].

В ходе наших исследований выявлено (табл. 1), что дети с мононуклеотидной заменой в гене *IL6 C174G* имеют более тяжелое течение БА (3,02 балла против 2,7), по остальным клиническим критериям достоверной разницы не обнаружено.

У пациентов с данной однонуклеотидной заменой отмечается достоверно (в 4,3 раза) более

высокий (15,9 пг/л против 3,74 пг/л) уровень IL6 (табл. 2) и тенденция к повышению уровня IL7 (31,1 пг/л против 10,3 пг/л), который стимулирует размножение и пролиферацию как Т-, так и В-лимфоцитов и усиливает любое воспаление [20].

В показателях иммунограммы при наличии полиморфизма в гене *IL6 C174G* отмечается достоверно более низкое (279,0 против 412,8) абсолютное количество натуральных киллеров, меньшие доли (13,9% против 16,0%, $p = 0,047$) и абсолютное количество (295,2 против 382,2, $p = 0,049$) зрелых В-лимфоцитов (табл. 3).

Гуморальное звено иммунограммы характеризуется более высоким уровнем IgA (2,16 г/л против 1,78 г/л, $p = 0,049$).

В фагоцитарном звене определено достоверное снижение спонтанной и стимулированной фагоцитарной активности нейтрофилов (75,4% против 83,4% и 82,7% против 87,9% соответственно), рост резерва фагоцитарной активности нейтрофилов (4,65 против 9,56) и фагоцитарного числа (2,77 против 0,56), более низкие показатели НСТ-теста и его фагоцитарного резерва (52,9% против 60,1% и 21,8% против 34,4% соответственно).

● **Таблица 1.** Клинические проявления однонуклеотидной замены в гене *IL6 C174G* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 1.** Clinical presentations of *IL6 C174G* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Клинико-инструментальные показатели	Полиморфизм (-), n = 91	Полиморфизм (+), n = 76	Достоверность (p)
Контролируемая БА, %	46,2	40,2	0,25
Степень тяжести (в баллах)	2,70 ± 0,09	3,02 ± 0,09	0,022
ОФВ ₁ , %	105,1 ± 2,43	102,9 ± 4,10	0,65
ПОС, %	107,9 ± 3,54	110,9 ± 5,40	0,63
Пробы с бронхолитиком (+), %	35,1	31,2	0,39
Доза ТГКС, мкг	237,5 ± 31,4	310,0 ± 64,8	0,26

● **Таблица 2.** Изменения цитокинового статуса при однонуклеотидной замене в гене *IL6 C174G* при бронхиальной астме у детей

● **Table 2.** Changes in cytokine status in *IL6 C174G* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели цитокинов	Полиморфизм (-), n = 91	Полиморфизм (+), n = 76	Достоверность (p)
IL4, пг/л	3,72 ± 1,68	2,25 ± 0,59	0,32
IL5, пг/л	0,27 ± 0,12	0,11 ± 0,11	0,46
IL6, пг/л	3,74 ± 1,31	15,9 ± 4,68	0,02
IL7, пг/л	10,3 ± 3,45	31,1 ± 7,1	0,057
IL8, пг/л	30,9 ± 21,9	23,4 ± 5,82	0,68
IL9, пг/л	2,59 ± 0,81	3,01 ± 1,61	0,80
IL10, пг/л	84,9 ± 19,4	93,3 ± 21,6	0,79
IL18, пг/л	72,3 ± 19,7	95,7 ± 20,6	0,45
TNF α , пг/л	3,33 ± 0,64	2,73 ± 0,25	0,31

⁶ О состоянии службы охраны здоровья женщин и детей в Хабаровском крае (статистические материалы). 2020. Режим доступа: <https://miac.medkhiv.ru/federal-reports>.

● **Таблица 3.** Показатели иммунограммы при однонуклеотидной замене в гене *IL6 C174G* у детей с бронхиальной астмой
 ● **Table 3.** Immunogram findings in *IL6 C174G* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели иммунного статуса	Полиморфизм (-), n = 91	Полиморфизм (+), n = 76	Достоверность (p)
Абсолютное кол-во лимфоцитов	2 790,8 ± 134,0	2 679,0 ± 128,2	0,55
CD3, абс.	1 804,0 ± 98,2	1 771,0 ± 89,8	0,81
CD3, %	64,1 ± 1,01	65,7 ± 0,77	0,25
CD4, абс.	1 096,6 ± 85,7	1 027,8 ± 53,4	0,51
CD4, %	36,8 ± 1,01	38,5 ± 0,92	0,21
CD8, абс.	760,7 ± 51,6	730,9 ± 48,1	0,67
CD8, %	27,07 ± 0,75	26,8 ± 0,90	0,83
CD4/CD8	1,46 ± 0,07	1,57 ± 0,08	0,32
CD16, абс.	412,8 ± 63,5	279,0 ± 56,0	0,05
CD16, %	15,6 ± 2,1	12,4 ± 1,7	0,27
CD19, абс.	382,2 ± 35,1	295,2 ± 23,7	0,049
CD19, %	16,0 ± 0,73	13,9 ± 0,81	0,047
IgE, ME	425,9 ± 143,7	403,2 ± 133,8	0,9
IgA, г/л	1,78 ± 0,11	2,16 ± 0,17	0,049
IgM, г/л	16,8 ± 0,13	17,5 ± 0,10	0,59
IgG, г/л	2,17 ± 1,23	2,08 ± 1,10	0,69
ЦИК, у.е.	61,4 ± 7,13	64,8 ± 7,48	0,74
ФАН сп., %	83,4 ± 2,25	75,4 ± 3,18	0,04
ФАН ст., %	87,9 ± 1,96	82,7 ± 2,7	0,047
ФР ФАН, %	4,65 ± 1,37	9,56 ± 2,27	0,049
ФЧ сп., ед.	6,10 ± 0,52	6,33 ± 1,39	0,86
ФЧ ст., ед.	6,66 ± 0,35	9,10 ± 0,71	0,061
ФР ФЧ, ед.	0,56 ± 0,51	2,77 ± 1,1	0,046
НСТ сп., %	25,6 ± 3,24	30,6 ± 3,92	0,32
НСТ ст., %	60,1 ± 2,49	52,9 ± 2,43	0,047
ФР НСТ, %	34,4 ± 4,31	21,8 ± 4,53	0,04

В данном исследовании мононуклеотидная замена *IL6 C174G* характеризуется как в целом провоспалительная [12, 17, 19], с чем и связано более тяжелое течение заболевания (табл. 1). Однако на специфические компоненты атопического воспаления ее влияния не выявлено.

IL10 снижает экспрессию цитокинов Th₁ и реципрочно усиливает созревание и дифференцировку Th₂, в результате улучшается выживаемость В-клеток, увеличивается скорость их пролиферации и в конечном итоге выработка иммуноглобулинов всех типов. Таким образом, данный интерлейкин усиливает гуморальный ответ в целом и атопическое воспаление в частности. Мононуклеотидная замена *IL10 C592A* находится в промоторном участке гена и влияет на регуляцию экспрессии IL10 [14, 28, 29].

Для гена *IL10* установлен ряд аллельных вариантов промоторного региона (*-1061G, T-798C, C-627A, G-1082A,*

C-819T, C-592A, C-571A). Так, у европеоидов аллель G в позиции *-1082* коррелирует с высокой продукцией IL10, а аллель A – с его низкой продукцией. Присутствие аллельного варианта *-592A* ассоциировано с уменьшением продукции IL10. Аллель C в позиции *-571* связан с повышением синтеза IL10, а также с гиперпродукцией IgE и, как правило, с усилением тяжести течения БА. Частота генотипа *IL10 CA-592* была достоверно выше у больных иранцев с БА по сравнению с группой контроля. При исследовании трех полиморфизмов промоторного региона гена *IL10 G-1082A, C-819T, C-592A* выявлено, что *A-1082G*-полиморфизм и АТА-гаплотип в промоторе гена *IL10* связаны с усилением бронхиальной гиперреактивности, а *T-819C* и *A-592C*-полиморфизмы и АТА- и АСС-гаплотипы ассоциированы с повышением уровня катионного эозинофильного белка в сыворотке крови [30].

При изучении полиморфизма гена *IL10 -1082 G/A* другими авторами было достоверно доказано его влияние на вероятность возникновения БА у детей. Генотип AA был представлен (66,0%) в группе с БА и только у (6,0%) в контрольной группе, генотип AG был выявлен у 20,0% больных и 4,0% у условно здоровых детей. Напротив, генотип GG был обнаружен у 14,0% страдающих БА и в 90,0% случаев в контрольной группе [28]. Его встречаемость у детей с БА и в группе сравнения имеет выраженные этнические особенности: так, в России, и особенно на Тайване, этот аллель чаще встречается у лиц с БА, а в Мексике – наоборот [29, 31, 32].

У пациентов, обладающих полиморфизмом *IL10 C592A* достоверно чаще (53,7% против 39,3%), выявлена способность к контролю течения БА: у них отмечена тенденция к более легкому ее течению (2,79 против 2,88 балла), достоверно более высокий показатель ОФВ₁ вне обострения (110,5% против 101,1% у пациентов с нормальным генотипом) (табл. 4).

В интерлейкиновом статусе больных с данной однонуклеотидной заменой, кроме достоверно более низкого уровня собственно IL10 (76,4 пг/л против 102,4 пг/л), отмечается достоверно, более чем в два раза, снижение IL4 (1,75 пг/л против 3,72 пг/л), являющегося одним из основных факторов топического воспаления [7, 17, 33] (табл. 5).

При анализе показателей иммунограммы у детей с данной мононуклеотидной заменой обнаружено

● **Таблица 4.** Клинические проявления однонуклеотидной замены в гене *IL10 C592A* у детей с бронхиальной астмой
 ● **Table 4.** Clinical presentations of *IL10 C592A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Клинико-инструментальные показатели	Полиморфизм (-), n = 93	Полиморфизм (+), n = 74	Достоверность (p)
Контролируемая БА, %	39,3	53,7	0,047
Степень тяжести (в баллах)	2,88 ± 0,08	2,79 ± 0,12	0,53
ОФВ ₁ , %	101,1 ± 2,74	110,5 ± 2,88	0,03
ПОС, %	108,5 ± 4,06	107,9 ± 3,99	0,91
Пробы с бронхолитиком (+), %	33,3	36,8	0,62
Доза ТГКС, мкг	250,6 ± 32,7	282,6 ± 60,3	0,61

● **Таблица 5.** Изменения цитокинового статуса при однонуклеотидной замене в гене *IL10 C592A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 5.** Changes in cytokine status in *IL10 C592A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели цитокинов	Полиморфизм (-), n = 93	Полиморфизм (+), n = 74	Достоверность (p)
IL4, пг/л	3,72 ± 1,23	1,75 ± 0,61	0,024
IL5, пг/л	0,23 ± 0,13	0,23 ± 0,11	0,99
IL6, пг/л	10,5 ± 3,32	7,32 ± 2,79	0,49
IL7, пг/л	13,9 ± 7,55	23,3 ± 9,75	0,064
IL8, пг/л	38,1 ± 15,8	12,8 ± 3,91	0,042
IL9, пг/л	1,93 ± 0,30	4,29 ± 2,10	0,13
IL10, пг/л	102,4 ± 6,51	76,4 ± 4,93	0,04
IL18, пг/л	100,1 ± 23,9	72,5 ± 16,5	0,36
TNFα, пг/л	2,64 ± 0,34	3,31 ± 0,45	0,23

достоверное повышение доли Т-лимфоцитов (66,3% против 63,7%), вероятно, за счет достоверно более высокого содержания Т-хелперов – как абсолютного (1 151,2 против 987,7), так и относительного (39,4% против 36,1%), что и привело к достоверному росту (1,59 против 1,44) иммунорегуляторного индекса (табл. 6).

Кроме того, отмечается достоверно более низкая доля активных В-лимфоцитов (14,2 против 15,6), что также, вероятно, обусловлено ростом доли Т-хелперов. В гуморальном звене иммунитета выявлены достоверно более высокие уровни IgA и IgG (2,21 г/л против 1,79 г/л и 21,1 г/л против 16,2 г/л соответственно). При оценке фагоцитарной активности нейтрофилов крови определены достоверно более низкие показатели спонтанного (75,4 против 83,4) и стимулированного (81,7 против 89,1).

Наиболее значимым с точки зрения атопического воспаления проявлением мононуклеотидной замены *IL10 C592A* оказалось снижение уровня IL4 и, соответственно, активности атопического воспаления, которое нашло свое выражение в изменениях иммунопатогенетических параметров патологического процесса при БА [7, 17, 33].

Фактор некроза опухолей относится к провоспалительным цитокинам, однако в большей степени активирует Th₁-ответ и реципрочно угнетает Th₂-ответ. Однонуклеотидная замена *TNFα G 308 A* расположена в промоторном участке гена, она усиливает его экспрессию и синтез данного интерлейкина [16, 34, 35].

Ген *TNF* расположен на шестой хромосоме (6p21.3). Расположение в средней части генома определяет его большую вариабельность, промоторная зона гена *TNF* включает восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: *T-1031C*, *C-863A*, *C-857T*, *G-575A*, *G-376A*, *G-308A*, *G-244A*, *G-238A*. Однако наиболее значимыми полиморфизмами в формировании патологических состояний являются два. Это единичные нуклеотидные замены гуанина на аденин в положениях: *G-308A* и *G-238A*, которые вызывают изменения уровня продукции TNFα, т. е. являются функциональными. Это

● **Таблица 6.** Показатели иммунограммы при однонуклеотидной замене в гене *IL10 C592A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 6.** Immunogram findings in *IL10 C592A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели иммунного статуса	Полиморфизм (-), n = 93	Полиморфизм (+), n = 74	Достоверность (p)
Абсолютное кол-во лимфоцитов	2725,5 ± 128,7	2736,6 ± 137,7	0,95
CD3, абс.	1 757,1 ± 95,4	1 816,1 ± 94,2	0,66
CD3, %	63,7 ± 0,89	66,3 ± 0,96	0,04
CD4, абс.	987,7 ± 43,7	1 151,2 ± 87,0	0,047
CD4, %	36,1 ± 0,8	39,4 ± 1,0	0,01
CD8, абс.	753,8 ± 51,9	738,1 ± 49,2	0,82
CD8, %	27,4 ± 0,85	26,5 ± 0,76	0,44
CD4/CD8	1,44 ± 0,06	1,59 ± 0,05	0,049
CD16, абс.	388,3 ± 29,1	371,2 ± 26,4	0,67
CD16, %	14,3 ± 0,89	13,6 ± 0,77	0,57
CD19, абс.	388,3 ± 29,1	399,6 ± 30,6	0,79
CD19, %	15,6 ± 0,50	14,2 ± 0,66	0,046
IgE, ME	225,7 ± 34,4	245,8 ± 36,0	0,68
IgA, г/л	1,79 ± 0,12	2,21 ± 0,16	0,03
IgM, г/л	2,10 ± 0,10	2,14 ± 0,13	0,79
IgG, г/л	16,2 ± 0,82	21,1 ± 2,37	0,048
ЦИК, у.е.	62,3 ± 7,84	47,5 ± 8,97	0,47
ФАН сп., %	83,4 ± 1,8	75,4 ± 3,19	0,02
ФАН ст., %	89,1 ± 1,53	81,7 ± 3,14	0,02
ФР ФАН, %	5,66 ± 1,19	6,23 ± 1,62	0,77
ФЧ сп., ед.	6,06 ± 0,53	6,39 ± 1,39	0,81
ФЧ ст., ед.	7,28 ± 0,64	8,35 ± 1,59	0,51
ФР ФЧ, ед.	1,22 ± 0,78	1,96 ± 0,87	0,52
НСТ сп., %	26,4 ± 3,32	29,8 ± 3,89	0,51
НСТ ст., %	57,9 ± 3,41	55,3 ± 3,70	0,60
ФР НСТ, %	31,4 ± 4,55	24,9 ± 4,34	0,31

объясняется тем, что позиции -308 и -238 локализованы в промоторном регионе гена, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции [30]. Эти мононуклеотидные замены достаточно распространены, и в исследованиях для Западной Сибири показано, что около 27–33% европеоидов в своем гено- типе содержат полиморфный (более редкий) аллель -308A и около 7–10% – редкий аллель -238A [33]. Известно предиктивное значение полиморфизма *G-308A* гена *TNFα* для заболеваний, в основе патогенеза которых лежит хроническое воспаление, в т. ч. для БА. Риск развития такого воспаления в легких и бронхах при этой мононуклеотидной замене возрастает более чем в 1,5–2,4 раза, и при БА она встречается значительно чаще [34, 36]. Вместе с тем уровень этого риска зависит от степени загрязнения

воздушной среды: считается, что это связано с его антиоксидантным действием [37, 38]. Полиморфизм *G-238A* снижает риск развития atopической БА [30, 39, 40]. Частота встречаемости этого полиморфизма *G-308A* у детей с БА неодинакова в разных этнических группах и колеблется от 73% в Пакистане до 9,8% в Корее, в большинстве случаев в группе сравнения тот аллель встречается значительно реже [31, 35, 41–52]. Исключения составляют пакистанские исследования, где этот ген встречается одинаково часто в обеих группах, и одно из локальных корейских исследований [53, 54].

У пациентов с наличием данного полиморфизма достоверно чаще, почти в два раза (66,7% против 35,9%), зарегистрировано контролируемое течение БА, у них отмечена и тенденция к более легкому (2,7 балла против 2,88 балла) течению. У детей с однонуклеотидной заменой *TNFα G 308 A* достоверно реже, более чем в три раза (12,5% против 38,6%), имеется положительная проба с бронхолитиком вне обострения заболевания, и для достижения контроля над БА им требуется достоверно более низкая доза топических глюкокортикостероидов (табл. 7).

● **Таблица 7.** Клинические проявления однонуклеотидной замены в гене *TNFα G308A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 7.** Clinical presentations of *TNFα G308A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Клинико-инструментальные показатели	Полиморфизм (-), n = 130	Полиморфизм (+), n = 37	Достоверность (p)
Контролируемая БА, %	35,9	66,7	0,002
Степень тяжести (в баллах)	2,88 ± 0,07	2,70 ± 0,16	0,28
ОФВ ₁ , %	103,7 ± 2,39	108,6 ± 4,15	0,40
ПОС, %	107,7 ± 3,22	111,7 ± 7,44	0,62
Пробы с бронхолитиком (+), %	38,6	12,5	0,005
Доза ТГКС, мкг	279,2 ± 32,9	177,3 ± 56,5	0,046

● **Таблица 8.** Изменения цитокинового статуса при однонуклеотидной замене в гене *TNFα G308A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 8.** Changes in cytokine status in *TNFα G308A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели цитокинов	Полиморфизм (-), n = 130	Полиморфизм (+), n = 37	Достоверность (p)
IL4, пг/л	2,86 ± 0,87	2,60 ± 1,21	0,87
IL5, пг/л	0,27 ± 0,11	0,01 ± 0,01	0,049
IL6, пг/л	9,08 ± 2,51	12,6 ± 5,93	0,53
IL7, пг/л	17,1 ± 6,45	16,4 ± 11,7	0,96
IL8, пг/л	27,7 ± 8,27	21,5 ± 8,15	0,74
IL9, пг/л	2,77 ± 0,87	2,60 ± 0,71	0,93
IL10, пг/л	93,7 ± 15,6	89,3 ± 35,8	0,89
IL18, пг/л	79,0 ± 16,9	100,7 ± 29,2	0,5
TNFα, пг/л	2,83 ± 0,10	3,15 ± 0,12	0,048

Цитокиновый статус в группе больных БА с носительством полиморфного аллеля, кроме достоверно более высокого содержания собственно TNFα (3,15 пг/л против 2,83 пг/л), характеризуется многократным снижением уровня IL5 (0,01 пг/л против 0,27 пг/л, p = 0,049), являющегося одним из основных медиаторов местного atopического воспаления, аттрактором базофилов и эозинофилов, не только привлекающим их в место воспаления, но и усиливающим синтез биологически активных веществ в этих клетках (табл. 8) [17, 33].

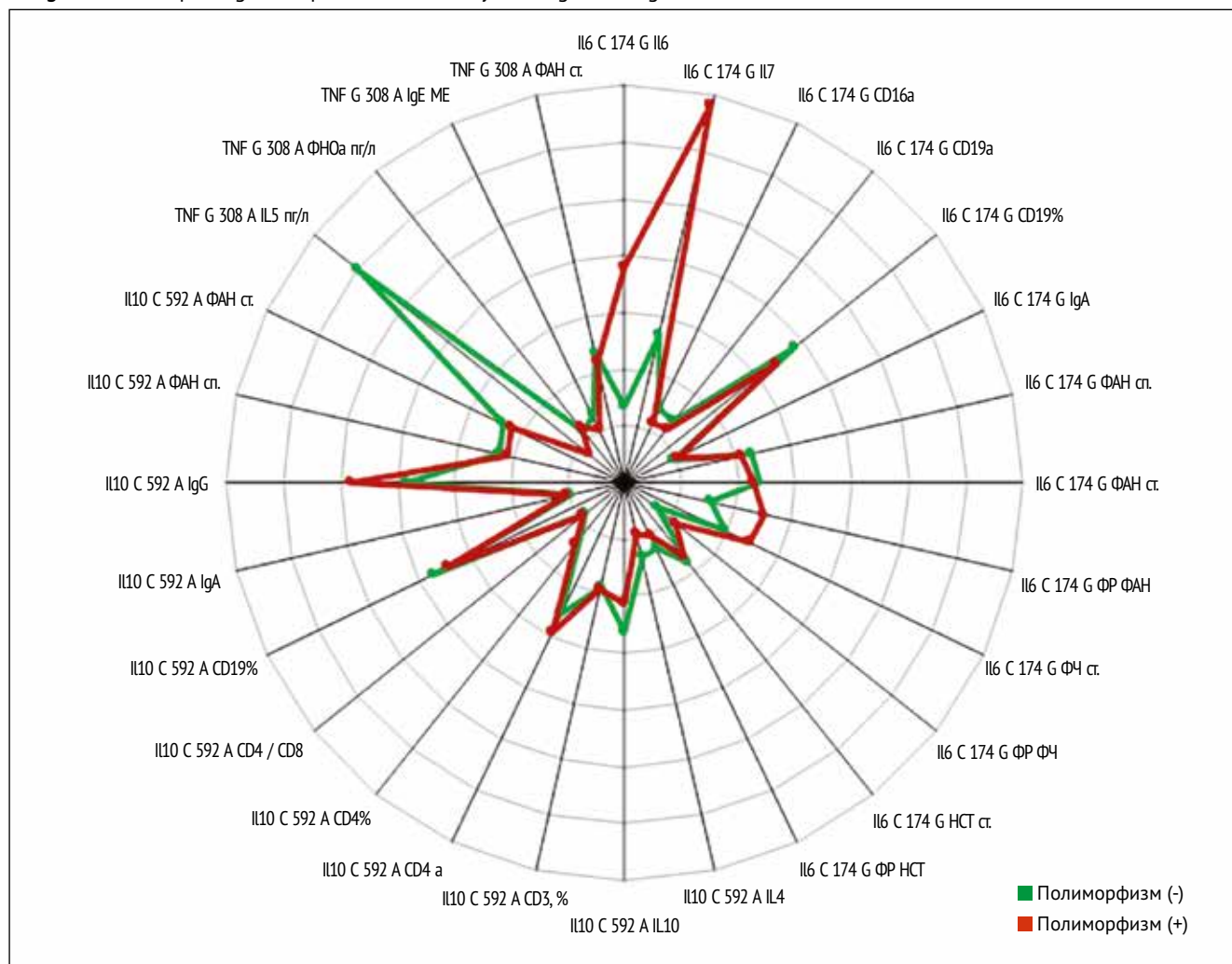
В популяциях лимфоцитов достоверных различий между носителями нормального и полиморфного аллеля не выявлено (табл. 9). В гуморальном звене иммунитета

● **Таблица 9.** Показатели иммунограммы при однонуклеотидной замене в гене *TNFα G308A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 9.** Immunogram findings in *TNFα G308A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели иммунного статуса	Полиморфизм (-), n = 130	Полиморфизм (+), n = 37	Достоверность (p)
Абсолютное кол-во лимфоцитов	2 757,6 ± 120,8	2 684,9 ± 255,2	0,77
CD3, абс.	1 806,9 ± 82,0	1 771,8 ± 193,3	0,84
CD3, %	65,1 ± 0,86	65,6 ± 1,62	0,75
CD4, абс.	1 096,7 ± 83,5	1 037,7 ± 97,3	0,68
CD4, %	37,1 ± 0,95	39,3 ± 1,47	0,21
CD8, абс.	771,9 ± 42,8	715,9 ± 109,1	0,56
CD8, %	27,8 ± 0,80	25,9 ± 1,21	0,21
CD4/CD8	1,45 ± 0,07	1,62 ± 0,11	0,21
CD16, абс.	368,8 ± 44,8	371,7 ± 52,1	0,96
CD16, %	13,8 ± 1,24	14,03 ± 1,62	0,92
CD19, абс.	372,3 ± 25,2	382,4 ± 43,7	0,84
CD19, %	14,9 ± 0,75	14,2 ± 0,88	0,56
IgE, ME	355,2 ± 57,1	212,2 ± 37,1	0,047
IgA, г/л	1,89 ± 0,13	2,08 ± 0,15	0,40
IgM, г/л	2,26 ± 0,11	1,94 ± 0,13	0,09
IgG, г/л	16,5 ± 1,12	17,2 ± 0,77	0,70
ЦИК, у.е.	62,8 ± 6,53	60,0 ± 6,32	0,79
ФАН сп., %	81,1 ± 1,7	74,6 ± 5,46	0,13
ФАН ст., %	87,3 ± 1,48	79,9 ± 5,43	0,05
ФР ФАН, %	6,14 ± 1,14	5,30 ± 1,70	0,72
ФЧ сп., ед.	6,37 ± 0,84	5,52 ± 0,62	0,61
ФЧ ст., ед.	7,81 ± 0,98	7,43 ± 0,63	0,84
ФР ФЧ, ед.	1,43 ± 0,71	1,91 ± 0,59	0,73
НСТ сп., %	26,4 ± 2,74	33,0 ± 5,89	0,28
НСТ ст., %	57,5 ± 2,75	53,4 ± 5,69	0,50
ФР НСТ, %	30,7 ± 3,51	20,4 ± 6,99	0,18

- **Рисунок.** Иммунопатогенетические проявления однонуклеотидных замен в генах цитокинов при бронхиальной астме
- **Figure.** Immunopathogenetic presentations of cytokine genes single nucleotide substitutions in asthma



у детей с полиморфизмом в гене *TNFα G308A* отмечается достоверно более низкий (в 1,7 раза) уровень IgE (212,2 МЕ/л против 355,2 МЕ/л), который при этом значительно превышает возрастную норму, что естественно для пациентов, страдающих atopическим заболеванием [7, 8, 10]. В показателях фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток крови у этих больных выявлен достоверно более низкий уровень стимулированного ФАН (79,9% против 87,3%).

Таким образом, наиболее патогенетически значимыми проявлениями полиморфизма в гене *TNFα G308A* является падение уровня IL5, непосредственно регулирующего atopическое воспаление в месте развития аллергической реакции [17, 33], а также снижение уровня в сыворотке крови IgE, являющегося прямым предиктором базофильной дегрануляции, которая приводит как к выделению гистамина, основного биологически активного вещества atopии, так и хемоаттракции эозинофилов, несущих еще большее количество и разнообразие медиаторов воспаления [7, 8, 10].

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что в ряде исследуемых нами генетических полиморфизмов три мононуклеотидные замены (*IL6-C174G*, *IL10-C592A*,

TNFα-G308A) имеют достоверные клинические проявления в течении БА. Они формируют уникальный иммунный профиль у детей с БА (рис.).

Выводы

- Мононуклеотидные замены *IL10-C592A*, *TNFα-G308A* способствуют лучшему контролю с тенденцией к более легкому течению БА.
- Дети с полиморфизмом *IL6-C174G* переносят заболевание тяжелее с тенденцией к снижению контроля.
- Мононуклеотидные замены в генах сигнальных молекул иммунной системы модифицируют atopическое воспаление, ослабляя (*IL10-C592A*, *TNFα-G308A*) или усиливая (*IL6-C174G*) его, что приводит к изменению (уменьшению либо увеличению) дозы ТГКС соответственно.

Таким образом, определение этих полиморфизмов помогает выявлять группу риска по тяжелому и неконтролируемому течению БА и индивидуализировать терапию данного заболевания.



Поступила / Received 30.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2023
Принята в печать / Accepted 27.12.2023

Список литературы / References

- Douglas J, Elward K. *Asthma: Clinician's Desk Reference* (1st ed.). London: CRC Press; 2010. 176 p. <https://doi.org/10.1201/b15125>.
- Moraes TJ, Sears MR, Subbarao P. Epidemiology of Asthma and Influence of Ethnicity. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):3–11. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618568>.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- Титова ОН, Куликов ВД. Динамика показателей заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы взрослого населения Северо-Западного федерального округа. *Медицинский альянс*. 2021;9(3):31–39. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-3-31-39>.
Titova ON, Kulikov VD. Dynamics of morbidity and mortality from bronchial asthma in the adult population of the North-Western Federal District. *Medical Alliance*. 2021;9(3):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-3-31-39>.
- Архипов ВВ, Григорьева ЕВ, Гавришина ЕВ. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;(6):87–93. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>.
Arkhipov VV, Grigoryeva EV, Gavrishina EV. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pulmonologiya*. 2011;(6):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>.
- Леонтьева НМ, Демко ИВ, Собко ЕА, Ищенко ОП. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):180–185. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185>.
Leonteva NM, Demko IV, Sobko EA, Ishchenko OP. Level of asthma symptom control and adherence to treatment in young patients. *RMI. Medical Review*. 2020;4(4):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185>.
- Виткина ТИ, Новгородцева ТП, Калинина ЕП, Лобанова ЕГ, Антонюк МВ. Иммуные механизмы формирования бронхиальной астмы контролируемого и частично контролируемого течения. *Медицинская иммунология*. 2019;21(3):495–502. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>.
Vitkina TI, Novgorodtseva TP, Kalinina EP, Lobanova EG, Antonyuk MV. Immune mechanisms for development of controlled and partially controlled asthma. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(3):495–502. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>.
- Смоляникова МВ, Смирнова СВ, Ильенкова НА, Коноплева ОС. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы у детей. *Медицинская иммунология*. 2017;19(4):453–460. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-453-460>.
Smolnikova MV, Smirnova SV, Ilyenkova NA, Konopleva OS. Immunological markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(4):453–460. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-453-460>.
- Антонюк МВ, Гвозденко ТА, Новгородцева ТП, Виткина ТИ, Гельцер БИ, Юренко АВ и др. Особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):913–920. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-913-920>.
Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodtseva TP, Vitkina TI, Geltser BI, Yurenko AV et al. Features of cytokine profile in patients with bronchial asthma combined with obesity. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):913–920. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-913-920>.
- Симбирцев АС. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(1):32–37. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>.
Simbirtsev AS. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *RMI. Medical Review*. 2021;5(1):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>.
- Yokoyama A, Kohno N, Fujino S. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1354–1358. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.5.7735584>.
- Yokoyama A, Kohno N, Sakai K. Circulating levels of soluble interleukin-6 receptor in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;56(5):1688–1691. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.9610070>.
- Branchett W, Lloyd C. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. *Mucosal Immunol*. 2019;12(3):589–600. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0158-0>.
- Umetsu DT, DeKruyff RH. Interleukin-10 The Missing Link in Asthma Regulation? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21:562–563. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.21.5.f171>.
- Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):5–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.10.028>.
- Thomas PS, Heywood G. Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in sub-jects with mild asthma. *Thorax*. 2002;57:774–778. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.9.774>.
- Bradding P, Roberts JA, Britten KM. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10:471–480. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.10.5.8179909>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генне НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. 2019. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/бронхиальная-астма-кп-рф-2019/165507ysclid=1qozj2em2533098160>.
- Yang Y, Xiao J, Tang L, Wang B, Sun X, Xu Z et al. Effects of IL-6 Polymorphisms on Individual Susceptibility to Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Genet*. 2022;13:822091. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.822091>.
- Руденко КА, Тургуз АР, Анохина ЕН, Муженя ДВ. Влияние полиморфизмов генов il-17a (g197/197a), tnfa (g308/308a), il-6 (c74/174g) на спонтанную и стимулированную in vitro продукцию основных провоспалительных цитокинов при бронхиальной астме. *Иммунология*. 2014;35(2):92–94. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizmov-genov-il-17a-g197-197a-tnf-g308-308a-il-6-c74-174g-na-spontannuyu-i-stimulirovannuyu-in-vitro-produktsiyu-osnovnykh>.
- Rudenko KA, Tuguz AR, Anokhina EN, Muzhenya DV. Effect of polymorphisms of il-17a (g197/197a), tnfa (g308/308a), il-6 (c74/174g) genes on spontaneous and stimulated in vitro production of major pro-inflammatory cytokines in bronchial asthma. *Immunology*. 2014;35(2):92–94. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizmov-genov-il-17a-g197-197a-tnf-g308-308a-il-6-c74-174g-na-spontannuyu-i-stimulirovannuyu-in-vitro-produktsiyu-osnovnykh>.
- Kosugi EM, de Camargo-Kosugi CM, Hirai ER, Mendes-Neto JA, Gregorio LC, Guerreiro-da-Silva ID, Weckx LL. Interleukin-6 -174 G/C promoter gene polymorphism in nasal polyposis and asthma. *Rhinology*. 2013;51(1):70–76. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.166>.
- Daneshmandi S, Pourfathollah AA, Pourpak Z. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level. *Mol Biol Rep*. 2012;39(2):1845–1853. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0927-7>.
- Mahdavian SA, Rezaei N, Moradi B, Dorkhosh S, Amirzargar AA. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Iranian patients with asthma. *J Clin Immunol*. 2009;29:57–62. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9232-1>.
- Babusikova E, Jurecekova J, Jesenak M, Evinova A. Asociación entre polimorfismos genéticos de la interleucina 6 y el asma bronquial en niños. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):381–386. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.09.012>.
- Li F, Xie X, Li S, Ke R, Zhu B, Yang L, Li M. Interleukin-6 gene -174G/C polymorphism and bronchial asthma risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12601–12608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612856>.
- Trajkov D, Mirkovska-Stojkovikj J, Arsov T. Association of cytokine gene polymorphisms with bronchial asthma in Macedonians. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008;7(3):143–156. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/212/212>.
- Settin A, Zedan M, Farag M. Gene polymorphisms of IL-6–174 G/C and IL-1Ra VNTR in asthmatic children. *Indian J Pediatr*. 2008;75:1019–1023. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0161-z>.
- El-Maghraby HM, Ismail NA, Hussein S, Sabbah NA, Abdallah AL. Interleukin 10 -1082 G/A Gene Polymorphism and Susceptibility to Bronchial Asthma in Children: A Single-Center Study. *J Interferon Cytokine Res*. 2021;41(10):385–390. <https://doi.org/10.1089/jir.2021.0136>.
- Hang LW, Hsia TC, Chen WC, Chen HY, Tsai JJ, Tsai FJ. Interleukin-10 gene -627 allele variants, not interleukin-1 beta gene and receptor antagonist gene polymorphisms, are associated with atopic bronchial asthma. *J Clin Lab Anal*. 2003;17(5):168–173. <https://doi.org/10.1002/jcla.10088>.
- Смоляникова МВ, Смирнова СВ, Тютина ОС. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;2(80):3–9. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/files/16_1414473855_smo_2013_n_2_80_.pdf.
Smolnikova MV, Smirnova SV, Tyutina OS. Polymorphism of cytokine genes in atopic bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2013;2(80):3–9. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/files/16_1414473855_smo_2013_n_2_80_.pdf.
- Руденко КА, Тургуз АР, Анохина ЕН, Муженя ДВ. Влияние полиморфизмов генов IL-17A (G197/197A), TNFα (G308/308A), IL-6 (C74/174G) на спонтанную и стимулированную in vitro продукцию основных провоспалительных цитокинов при бронхиальной астме. *Иммунология*. 2014;35(2):92–94. Режим доступа: https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2014/Immunology_02-14.pdf.
- Rudenko KA, Tuguz AR, Anokhina EN, Muzhenya DV. Effect of polymorphisms of IL-17A (G197/197A), TNFα (G308/308A), IL-6 (C74/174G) genes on spontaneous and stimulated in vitro production of major pro-inflammatory

- cytokines in bronchial asthma. *Immunology*. 2014;35(2):92–94. (In Russ.) Available at: https://www.immunologiya-journal.ru/patns/pdf/2014/Immunology_02-14.pdf.
32. Pavón-Romero GF, Pérez-Rubio G, Ramírez-Jiménez F. IL10 rs1800872 Is Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Exacerbated Respiratory Disease in Mexican-Mestizo Patients. *Biomolecules*. 2020;10(1):104. <https://doi.org/10.3390/biom10010104>.
 33. Шевченко АВ, Голованова ОВ, Коненков ВИ. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF-α у европеоидного населения Западной Сибири. *Иммунология*. 2010;(4):176–181. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=228916>.
Shevchenko AV, Golovanova OV, Konenkov VI. Features of polymorphism of promoter regions of cytokine genes IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 and TNF-α in the Caucasian population of Western Siberia. *Immunology*. 2010;(4):176–181. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=228916>.
 34. Zhang Y, Zhang J, Tian C. The -308 G/A polymorphism in TNF-α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2011;31(2):174–185. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9477-3>.
 35. Hong SJ, Kim HB, Kang MJ, Lee SY, Kim JH, Kim BS et al. TNF-α (-308 G/A) and CD14 (-159T/C) polymorphisms in the bronchial responsiveness of Korean children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):398–404. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.031>.
 36. Черкашина ИИ, Никулина СЮ, Логвиненко НИ, Шульман ВА, Воевода МИ, Максимов ВН. Клинико-генетические предикторы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Красноярск: КрасГМУ; 2010. 165 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tuprezb>.
 37. Останкова ЮВ, Иващенко ТЭ, Келембет НА, Желенина ЛА, Баранов ВС. Ассоциация полиморфизма промоторной области гена TNFα с развитием atopической бронхиальной астмы. *Экологическая генетика*. 2005;3(3):33–37. <https://doi.org/10.17816/ecogen3333-37>.
Ostankova YV, Ivashchenko TE, Kelembet NA, Zhelenina LA, Baranov VS. Association of polymorphism of the TNFα gene promoter region with the development of atopic bronchial asthma. *Ecological Genetics*. 2005;3(3):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/ecogen3333-37>.
 38. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006;51(8):677–685. <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0007-3>.
 39. Kumar V, Khosla R, Gupta V, Sarin BC, Sehajpal PK. Differential association of tumour necrosis factor-α single nucleotide polymorphism (-308) with tuberculosis and bronchial asthma. *Natl Med J India*. 2008;21(3):120–122. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004142>.
 40. Zedan M, Settin A, Farag MK, El-Bayoumi M, El Regal ME, El Baz R, Osman E. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor α-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):268–273. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3123>.
 41. Nasser MZ, Ezzat DA. Association of -308G/A Polymorphism and Serum Level of TNF-α with Bronchial asthma in Children. *Egypt J Immunol*. 2018;25(2):117–124. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600954>.
 42. Shaker OG, Sadik NA, El-Hamid NA. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor-α gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. *Hum Immunol*. 2013;74(6):796–802. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.01.004>.
 43. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Wang HJ, Kim YJ et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet*. 2004;13(4):397–403. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh036>.
 44. Yang YH, Liu YQ, Zhang L, Li H, Li XB, Ouyang Q, Zhu GY. Genetic polymorphisms of the TNF-α-308G/A are associated with metabolic syndrome in asthmatic patients from Hebei province, China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):13739–13746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4680547>.
 45. Yang G, Chen J, Xu F, Bao Z, Yao Y, Zhou J. Association between tumor necrosis factor-α rs1800629 polymorphism and risk of asthma: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099962>.
 46. Louis R, Leyder E, Malaise M, Bartsch P, Louis E. Lack of association between adult asthma and the tumour necrosis factor alpha-308 polymorphism gene. *Eur Respir J*. 2000;16(4):604–608. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d06.x>.
 47. Bucková D, Hollá L, Vasků A, Znojil V, Vácha J. Lack of association between atopic asthma and the tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in a Czech population. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2002;12(3):192–197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12530118>.
 48. Beghé B, Padoan M, Moss CT, Barton SJ, Holloway JW, Holgate ST et al. Lack of association of HLA class I genes and TNF alpha-308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy*. 2004;59(1):61–64. <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00352.x>.
 49. Bilolilar H, Nam AR, Rosenthal M, Davies JC, Henderson DC, Balfour-Lynn IM. Tumour necrosis factor gene polymorphisms and childhood wheezing. *Eur Respir J*. 2005;26(4):637–646. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00071104>.
 50. Dhaouadi T, Sfar I, Aouadi H, Amri M, Jendoubi-Ayed S. Polymorphismes des cytokines pro-inflammatoires (TNFα et IL1) au cours de l'asthme allergique. *Inflammation cytokines (TNFα et IL1) polymorphisms in asthma. Revue Française d'Allergologie*. 2011;51:659–663. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2011.05.003>.
 51. Kumar A, Gupta V, Changotra H, Sarin BC, Sehajpal PK. Tumor necrosis factor – α and transforming growth factor-beta1 polymorphisms in bronchial asthma. *Indian J Med Sci*. 2008;62(8):323–330. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711258>.
 52. Murk W, Walsh K, Hsu LI, Zhao L, Bracken MB, Dewan AT. Attempted replication of 50 reported asthma risk genes identifies a SNP in RAD50 as associated with childhood atopic asthma. *Hum Hered*. 2011;71(2):97–105. <https://doi.org/10.1159/000319536>.
 53. Saba N, Yusuf O, Rehman S, Munir S, Bashir N, Mansoor A, Raja Kaukab G. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha 308 G/A Polymorphism with Asthma in Pakistani Population. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14(3):287–291. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/569>.
 54. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Wang HJ, Kim YJ et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet*. 2004;13(4):397–403. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh036>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Н. Супрун, С.В. Супрун
 Концепция и дизайн исследования – Е.Н. Супрун, С.В. Супрун
 Написание текста – Е.Н. Супрун
 Сбор и обработка материала – Е.Н. Супрун, Е.Б. Наговицина, О.И. Галаянт
 Обзор литературы – Е.Н. Супрун
 Перевод на английский язык – Е.Н. Супрун
 Анализ материала – Е.Н. Супрун, С.В. Супрун, Е.Б. Наговицина
 Статистическая обработка – Е.Н. Супрун
 Редактирование – С.В. Супрун, О.А. Лебедько
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Лебедько

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniy N. Suprun, Stefaniya V. Suprun
 Study concept and design – Evgeniy N. Suprun, Stefaniya V. Suprun
 Text development – Evgeniy N. Suprun
 Collection and processing of material – Evgeniy N. Suprun, Elena B. Nagovitsina, Oxana I. Galyant
 Literature review – Evgeniy N. Suprun
 Translation into English – Evgeniy N. Suprun
 Material analysis – Evgeniy N. Suprun, Stefaniya V. Suprun, Elena B. Nagovitsina
 Statistical processing – Evgeniy N. Suprun
 Editing – Stefaniya V. Suprun, Olga A. Lebed'ko
 Approval of the final version of the article – Olga A. Lebed'ko

Информация об авторах:

Супрун Евгений Николаевич, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог; старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; evg-suprun@yandex.ru

Супрун Стефания Викторовна, д.м.н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; stefanya-suprun@yandex.ru

Наговицына Елена Борисовна, к.м.н., старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; nebo59@yandex.ru

Галынт Оксана Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; galyant80@mail.ru

Лебедько Ольга Антоновна, д.м.н., заведующая лабораторией комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; leoaf@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy N. Suprun, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist; Senior Researcher of Groups of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; Associate Professor of the Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutics of Children's Diseases, Far-Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; evg-suprun@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun, Dr. Sci. (Med.), Main Staff Scientist of Groups of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; stefanya-suprun@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Molecular Genetic Diagnosis Group of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; nebo59@yandex.ru

Oxana I. Galyant, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; galyant80@mail.ru

Olga A. Lebed'ko, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Director, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; leoaf@mail.ru

Осложненное перфорацией трахеи инородное тело в пищеводе у ребенка двух лет: клиническое наблюдение

Г.Р. Сагитова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>, Sagitova-gulnara04@yandex.ru

В.Э. Аведисян², <https://orcid.org/0009-0007-4224-5873>, liuv@rambler.ru

В.М. Калянин², <https://orcid.org/0009-0009-9880-7235>, liuv77@mail.ru

М.С. Угай¹, <https://orcid.org/0009-0003-5145-4782>, mariya_ugai@mail.ru

Д.М. Фараджова³, <https://orcid.org/0000-0001-5613-4225>, diana.alister@yahoo.com

¹ Астраханский государственный медицинский университет; 41400, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 41400, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6

³ Санкт-Петербургский государственный университет; 199004, Россия, Санкт-Петербург, 1-я линия Васильевского острова, д. 26

Резюме

Инородные тела (ИТ) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) остаются одной из актуальных проблем в педиатрической практике. Проглатывание инородных тел характерно для детей всех возрастов, но особенно первых 5 лет жизни. Вследствие анатомических особенностей детей инородные тела чаще всего находятся на уровне первого физиологического сужения – в 68% случаев. Уровень смертности от инородных тел составляет 1%, однако при развитии тяжелых осложнений эта цифра возрастает до 45%. Самыми опасными для здоровья являются батарейки, имеющие дисковидную форму, т. к. они способны вызывать местные инфильтративно-некротические изменения, перфорацию пищевода. Дисковидные батарейки в качестве ИТ составляют до 10% от общего количества инородных тел ЖКТ у детей. К сожалению, родители не сразу обращаются за медицинской помощью, т. к. симптомы, указывающие на нахождение ИТ, нередко отсутствуют или могут проявляться в виде неспецифической симптоматики. Эндоскопическое исследование служит ключевым методом в диагностике проглоченных ИТ у детей и удалении менее чем через 24 ч с момента проглатывания, поскольку любая задержка снижает вероятность успешного внутрипросветного извлечения. В данной статье рассмотрено клиническое наблюдение длительного нахождения инородного тела в пищеводе у ребенка ясельного возраста. Клиническое течение проявлялось в виде неспецифической симптоматики, инородное тело было обнаружено только после проведения ряда исследований и удалено эндоскопическим методом. При обследовании больного, помимо проведения рентгенографии органов грудной клетки, была проведена эзофагогастродуоденоскопия, ряд бронхоскопий. Доступные и высокоинформативные методы инструментальной диагностики, имеющиеся в каждой клинике областного масштаба, на сегодняшний день остаются первым этапом диагностики инородных тел.

Ключевые слова: инородное тело, дети, диагностика, инфильтративно-некротические изменения, перфорация пищевода, лечение

Для цитирования: Сагитова ГР, Аведисян ВЭ, Калянин ВМ, Угай МС, Фараджова ДМ. Осложненное перфорацией трахеи инородное тело в пищеводе у ребенка двух лет: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2024;18(1):240–244. <https://doi.org/10.21518/ms2023-489>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A foreign body complicated by tracheal perforation in the esophagus of a two-year-old child (clinical observation)

Gulnara R. Sagitova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>, Sagitova-gulnara04@yandex.ru

Valery E. Avedisyan², <https://orcid.org/0009-0007-4224-5873>, liuv@rambler.ru

Vladimir M. Kalyanin², <https://orcid.org/0009-0009-9880-7235>, liuv77@mail.ru

Maria S. Ugai¹, <https://orcid.org/0009-0003-5145-4782>, mariya_ugai@mail.ru

Diana M. Faradzova³, <https://orcid.org/0000-0001-5613-4225>, diana.alister@yahoo.com

¹ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 41400, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 41400, Russia

³ Saint Petersburg State University; 26, 1st Line of Vasilievsky Island, St Petersburg, 199004, Russia

Abstract

Foreign bodies in the gastrointestinal tract remain one of the significant problems in pediatric practice. Ingestion of foreign bodies is typical for children of all ages, but especially for the first 5 years of life. Due to the anatomical features of children, foreign bodies are often located at the level of the first physiological narrowing – in 68% of cases. The mortality rate from

foreign bodies is 1%, but with the development of severe complications, this figure increases to 45%. A disc-shaped battery is the most dangerous one for health, as it is capable of causing local infiltrative-necrotic changes, perforation of the esophagus. Disc-shaped batteries as FB (foreign body) form up to 10% of the total number of foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. Unfortunately, parents do not immediately seek medical help, since the symptoms indicating the presence of FB are often absent or may manifest as non-specific symptoms. Endoscopic examination serves as a key method in the diagnosis of ingested FB among children and its removal less than 24 hours after ingestion, since any delay reduces the probability of successful intraluminal extraction. This article discusses the clinical observation of a prolonged presence of a foreign body in the esophagus of a toddler child. The clinical course manifested itself in the form of nonspecific symptoms, a foreign body was detected only after a number of studies and was removed by endoscopic method. During the examination of the patient, in addition to the chest X-ray, esophagogastroduodenoscopy and a number of bronchoscopies were performed. Accessible and highly informative methods of instrumental diagnostics available in each clinic of the regional scale, today remain the first stage of the diagnosis of foreign bodies.

Keywords: foreign body, children, diagnosis, infiltrative-necrotic changes, perforation of the esophagus, treatment

For citation: Sagitova GR, Avedisyan VE, Kalyanin VM, Ugai MS, Faradzova DM. A Foreign body complicated by tracheal perforation in the esophagus of a two-year-old child (clinical observation). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):240–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-489>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инородные тела (ИТ) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) остаются одной из актуальных проблем педиатрии, детской хирургии и эндоскопии. Употребление несъедобных предметов случайно или намеренно является общей отличительной чертой детей, особенно младшего дошкольного возраста (до 5 лет) [1].

Проглатывание ИТ происходит в совокупности из-за любознательности ребенка и недосмотра родителей. Большинство ИТ проходит через пищеварительный тракт без вредных последствий для здоровья [1]. Однако ИТ могут быть крупными и острыми, что приводит к их задержке в верхних отделах ЖКТ [2, с. 10–12]. Вследствие анатомических особенностей ИТ чаще всего находятся на уровне первого физиологического сужения – в 68% случаев, между первым и вторым – в 21%, на уровне второго – в 3,5%, ниже второго – 7,5% наблюдений [3].

По данным статистики, за 2021 г. значительно увеличилась частота проглатывания детьми батареек. Самыми опасными для здоровья являются батарейки, имеющие дисковидную форму, т. к. они способны вызывать местные инфильтративно-некротические изменения, перфорацию пищевода. Дисковидные батарейки в качестве ИТ составляют до 10% от общего количества ИТ ЖКТ у детей. Частота глотания батареек составляет примерно 10–15 случаев на 1 млн населения, и каждый тысячный эпизод ежегодно приводит к серьезным последствиям. По данным зарубежных авторов из National Poison Data System, в США наблюдалось 56 535 травм пищевода батарейками с летальными исходами у 13 (0,02%) детей [4].

В течение последнего десятилетия летальность от ИТ в пищеводе составляет около 1%, а при развитии серьезных угрожающих жизни ребенка осложнений, таких как перфорация, летальность возрастает до 45% [5].

Перфорация возникает в 3–4% случаев из-за длительного нахождения ИТ у стенки пищевода и почти всегда сопровождается стремительным воспалением в околопищеводной клетчатке с последующим

развитием сепсиса, возникновением эмпиемы плевры, перитонита [6].

К сожалению, родители не сразу обращаются за медицинской помощью, т. к. клиническая симптоматика, указывающая на нахождение ИТ, нередко отсутствует или может проявляться в виде беспокойства, дисфагии, плохого аппетита, гиперсаливации и рвоты [7–11]. Выявить ИТ чаще всего помогают исследования, в т. ч. и обзорная рентгенография органов грудной клетки, на которой можно увидеть округлое образование и начать экстренное лечение.

Проглатывание ИТ является наиболее распространенным показанием для проведения неотложного эндоскопического исследования в педиатрической практике. Оно служит ключевым методом в диагностике проглоченных ИТ у детей. Сроки проведения эндоскопии зависят от многих факторов, включая возраст, клиническое состояние пациента, типа ИТ, его расположения и времени, прошедшего с момента его попадания в организм. Зарубежные и отечественные литературные источники сходятся во мнении, что ИТ пищевода у детей подлежат неотложной эндоскопической диагностике и удалению менее чем через 24 ч с момента проглатывания, т. к. любая задержка снижает вероятность успешного внутрипросветного извлечения ИТ и увеличивает риск жизнеугрожающих осложнений¹ [12–14].

Возможно и консервативное лечение пациентов с ИТ, но только при условии, если размеры ИТ без острых контуров не превышают 2–2,5 см в диаметре или 5 см в длину. Следует еще раз подчеркнуть, что батарейки, особенно дисковые, относятся к агрессивным ИТ и, следовательно, таких пациентов нельзя вести консервативно, даже если нет прогрессирующей клинической симптоматики [15–18].

Важно помнить о том, что правильный сбор анамнеза и тщательный расспрос родителей помогает как можно быстрее обнаружить ИТ и выбрать правильную тактику дальнейшего введения пациента [19].

¹ Ионов ДВ. Диагностика и лечебная тактика при инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19. М.; 2015. Режим доступа: <https://medical-diss.com/docreader/586726/a/?#?page=1>.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик А., 2 года, поступил в стационар в хирургическое отделение Областной детской клинической больницы имени Н.Н. Силищевой в апреле 2023 г. с жалобами на хрипы и отказ от еды.

Установлено, что ребенок болен в течение недели ОРИ, лечились симптоматически по рекомендации участкового педиатра амбулаторно, эффекта от лечения не наблюдалось.

За день до поступления в стационар мама заметила у ребенка дистанционные хрипы, с этой жалобой обратились в поликлинику по месту жительства, где участковый врач-педиатр направил ребенка в Областную инфекционную клиническую больницу имени А.М. Ничоги.

В результате проведения обзорной рентгенографии органов грудной клетки обнаружено округлое ИТ в средней трети пищевода (рис.).

Ребенок экстренно был направлен в хирургическое отделение Областной детской клинической больницы имени Н.Н. Силищевой.

При поступлении в стационар состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести. Не лихорадил. Рвоты на момент осмотра не было. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Язык влажный, чистый. Перкуторно ясный легочный звук, дыхание пуэрильное, проводилось по всем полям, хрипы не выслушивались. ЧДД-24 в минуту, SpO₂ – 98%. Границы сердечной тупости в пределах возрастной нормы, тоны сердца громкие, ритмичные: Ps – 114 уд/мин, АД – 89/52 мм рт. ст. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена, селезенка не пальпировалась. Напряжения мышц передней брюшной стенки и симптомов раздражения брюшины не определялось. Перистальтика кишечника выслушивалась. Стул самостоятельный, без патологических примесей. Мочился достаточно.

По данным лабораторных методов исследования: в общем анализе крови, биохимическом анализе и иммунологическом анализе показатели в пределах возрастной нормы.

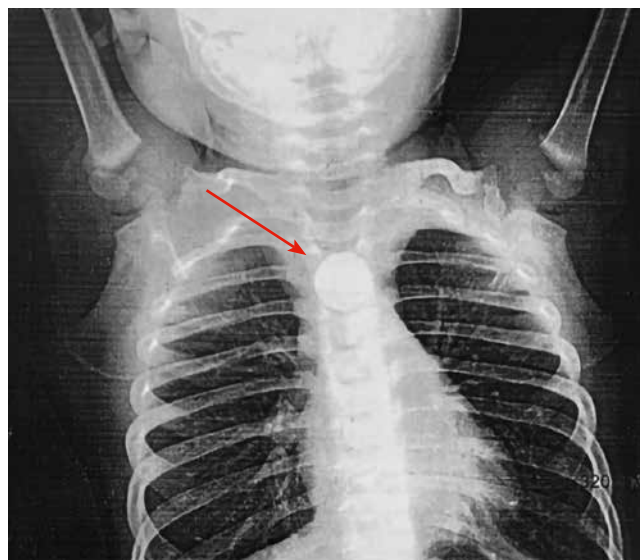
Ребенку была проведена неоднократно фиброэзофагогастродуоденоскопия. При первом исследовании 15.04.2023 г. в средней трети пищевода визуализировалось ИТ (батарейка), покрытое фибрином и остатками пищи. ИТ было фиксировано щипцами и удалено. На месте извлеченного ИТ, по верхней и нижней стенке визуализировался язвенный дефект размерами 2,0 см по длине, 1,0 см по ширине и глубиной до 0,4 см, дно было покрыто фибрином и черным струпом, края дефекта неправильной формы, подрытые. В верхней трети пищевода визуализировалось циркулярное сужение до 9 мм. Слизистая оболочка при малейшем контакте кровоточила.

После удаления ИТ из пищевода ребенок переведен в отделение реанимации на ИВЛ мешком Амбу через интубационную трубку.

На следующие сутки 16.04.2023 г. выполнено повторное ФЭГДС, где в месте стоявшего ИТ было

● **Рисунок.** Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции

● **Figure.** Chest X-ray, frontal view



Округлое инородное тело в проекции средней трети пищевода

выявлено стенозирование пищевода, дефект стенки был покрыт фибрином, определялась контактная кровоточивость.

По данным эзофагогастродуоденоскопии от 17.04.2023 г., по верхней и нижней стенке визуализировался язвенный дефект размерами 1,6–1,0 см и глубиной до 0,3 см, дно было покрыто фибрином белого цвета, края неправильной формы. В верхней трети пищевода визуализировалось циркулярное сужение 7,0 мм. Слизистая оболочка при малейшем контакте кровоточила. Было принято решение установить назогастральный зонд.

В связи с тем, что на фоне проводимой терапии состояние ребенка не улучшалось, категорически отказывался от приема пищи, был проведен ряд бронхоскопий. Динамика представлена в таблице.

При проведении бронхоскопии 20.04.2023 г. после удаления мокроты электроотсосом проведена санация в виде орошения трахеобронхиального дерева 6 мл NaCl 0,9% с последующей аспирацией. Проходимость была восстановлена до уровня сегментарных бронхов.

● **Таблица.** Динамика бронхоскопий

● **Table.** Changes in bronchoscopy findings

Дата	Результат
18.04.2023 г.	В 8 см от голосовых связок визуализировалось отверстие (перфорация) размерами 0,4–0,8 см, имеющее клапанный вид, открывающийся во время кашля. Слизистая вокруг перфорации была гиперемирована, умеренно отечна
19.04.2023 г.	В просвете главного, долевого и сегментарных бронхов с обеих сторон определялось большое количество слизистой мокроты вязкого характера. Проведена санация при помощи электроотсоса
20.04.2023 г.	Эндоскопическая картина та же: в просвете главного, долевого и сегментарных бронхов с обеих сторон определялось большое количество слизистой мокроты вязкого характера. Проведена санация при помощи электроотсоса

По результату бронхоскопии был выставлен диагноз «Перфорация трахеи. Двусторонний катаральный эндобронхит».

Учитывая тяжесть состояния, была назначена телемедицинская консультация РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Специалистами была рекомендована гастроскопия, фундопликация по Ниссену. Питание через рот было исключено. В медикаментозной терапии использовались антибактериальные препараты: цефалоспорины III поколения, аминогликозиды.

В этот же день 20.04.2023 г. была проведена лапароскопическая фундопликация и наложение гастростомы. Питание было скорректировано диетологом, назначена гипоаллергенная смесь общим суточным объемом 1400 мл 7 раз в сутки по 200 мл.

Состояние ребенка было тяжелое, находился в сознании, кормился через гастростому, объем кормления усваивался. Гастроинтестинальных проявлений не наблюдалось.

Была достигнута положительная динамика, проводилось неоднократно бужирование трахеи. Ребенок был переведен в педиатрическое отделение на долечивание.

В дальнейшем при проведении контрольного ФГДС патологических изменений не выявлено, глотательный рефлекс сохранен, ребенок принимал пищу свободно.

Через месяц после удаления ИТ и проведенного лечения ребенок был выписан из стационара под амбулаторное наблюдение врача-педиатра и гастроэнтеролога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики обнаружения ИТ, обусловленную неспецифичностью клинической симптоматики. Отсутствие каких-либо указаний со стороны родителей на аспирацию доказывает, что необходимо обращать внимание на такие методы, как тщательный сбор анамнеза и проведение своевременного диагностического поиска с использованием рентгенологических и эндоскопических методов визуализации вне зависимости от возраста ребенка. При подозрении на ИТ как можно раньше должна быть выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, эзофагогастроудоденоскопия для экстренного удаления ИТ и выбора дальнейшей тактики лечения.



Поступила / Received 15.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2023

Принята в печать / Accepted 11.12.2023

Список литературы / References

1. Волерт ТА, Щепеньков МВ. *Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей*. СПб.: СпецЛит; 2020. 31 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-01059-6/978-5-299-01059-6.pdf>.
2. Бебуришвили АГ, Мандриков ВВ, Акинчиц АН. *Инородные тела желудочно-кишечного тракта*. Волгоград: ВолГМУ; 2007. 32 с. Режим доступа: http://attic.volgmed.ru/science/s/recommendation_17_gi_incorp.pdf.
3. Богомилский МР, Артюшкин СА, Абдулкеримов ХТ (ред.). *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство*. 2-е изд. М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа; 2021. 175 с.
4. Королев ПК, Антипова МВ, Дробязгин ЕА, Захаренко АА, Королев МП, Мешков АВ и др. *Инородное тело в пищеварительном тракте: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1160_kr21T18MZ.pdf?ysclid=lpw30i2445295871.
5. Егоров ВИ, Мусатенко ЛЮ, Мустафаев ДМ. Инородные тела пищевода у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2021;36(4):46–49. <https://doi.org/10.17116/otorino20218604146>.
6. Egorov VI, Musatenko LY, Mustafaev DM. Foreign bodies of the esophagus in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;36(4):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218604146>.
7. Клеткин МЕ, Темирбулатов ВИ, Тарабрин ДВ. Инородное тело пищевода больших размеров, осложненное перфорацией эзофагеальной стенки. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022;15(1):64–69. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-64-69>.
8. Kletkin ME, Temirbulatov VI, Tarabrin DV. A large foreign body of the esophagus, complicated by perforation of the esophageal wall. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2022;15(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-64-69>.
9. Border J. Imaging the Chest: The Chest Radiograph. *Diag Imag Emerg Phys*. 2011;5(5):185–296. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416061137100055>.
10. Бреднев АО, Котив БН, Дзидзава ИИ. Повреждения пищевода: диагностика и современная тактика лечения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015;3(51):255–260. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25808283>.
11. Brednev AO, Kotiv BN, Dzizava II. Damage to the esophagus: diagnosis and modern treatment tactics. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;3(51):255–260. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25808283>.
12. Давидов МИ, Никонова ОЕ. Клиника и диагностика инородных тел желудочно-кишечного тракта с позиции гастроэнтеролога. *Медицинский альманах*. 2017;1(1):53–56. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinika-i-diagnostika-inorodnyh-tel-zheludochno-kishechnogo-trakta-s-pozitsii-gastroenterologa/viewer>.
13. Davidov MI, Nikonova OE. Clinic and diagnosis of foreign bodies of the gastrointestinal tract from the position of a gastroenterologist. *Medical Almanac*. 2017;1(1):53–56. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinika-i-diagnostika-inorodnyh-tel-zheludochno-kishechnogo-trakta-s-pozitsii-gastroenterologa/viewer>.
14. Исаев ВМ, Селин ВН, Свистушкин ВМ, Мустафаев ДМ, Цагадаева СБ, Тимофеева ОК, Селин ЕВ. Необычные инородные тела пищеводных и дыхательных путей. *Российская оториноларингология*. 2009;4(4):173–178. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/neobychnnye-inorodnye-tela-pischeprovodnyh-i-dyhatelnyh-putey/viewer>.
15. Isaev VM, Selin VN, Svistushkin VM, Mustafaev DM, Tsagadaeva SB, Timofeeva OK, Selin EV. Unusual foreign bodies of the gastrointestinal and respiratory tract. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;4(4):173–178. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/neobychnnye-inorodnye-tela-pischeprovodnyh-i-dyhatelnyh-putey/viewer>.
16. Клеткин МЕ, Темирбулатов ВИ, Тарабрин ДВ. Инородное тело пищевода больших размеров, осложненное перфорацией эзофагеальной стенки. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022;15(1):64–69. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-64-69>.
17. Kletkin ME, Temirbulatov VI, Tarabrin DV. Perforation of the Esophageal Wall due to Large-Sized Foreign Body Entering the Esophagus. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2022;15(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-64-69>.
18. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, Häfner M, Hartmann D, Hassan C et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(5):489–496. <https://doi.org/10.1055/s-0042-100456>.
19. Park JH, Park CH, Park JH, Lee SJ, Lee WS, Joo YE et al. Review of 209 cases of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract and clinical factors for successful endoscopic removal. *Korean J Gastroenterol*. 2004;43(4):226–233. Available at: <https://europepmc.org/article/med/15100486>.
20. Bekkerman M, Sachdev AH, Andrade J, Twersky Y, Iqbal S. Endoscopic Management of Foreign Bodies in the Gastrointestinal Tract: A Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:8520767. <https://doi.org/10.1155/2016/8520767>.
21. Dray X, Cattani P. Foreign bodies and caustic lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(5):679–689. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.08.009>.
22. Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, Appalapati V, Banerjee S, Ben-Menachem T et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(6):1085–1091. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.11.010>.

17. Pfau PR. Removal and management of esophageal foreign bodies. *Tech Gastrointest Endosc.* 2014;16(1):32–39. <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2013.10.004>.
18. Лещева ТЮ, Степанова НБ, Микита АМ. Особенности выбора эндоскопических методик и анестезиологического пособия при удалении дисковых батареек (типа «таблетка») из верхних отделов ЖКТ. *Педиатрический Вестник Южного Урала.* 2012;(1):84–85. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vybora-endoskopicheskikh-metodik-i-anesteziologicheskogo-posobiya-pri-udalenii-diskovyh-batareek-tipa-tabletka-iz-verhnykh-otdelov-zhk-t>.
19. Сагитова ГР, Мирошников ВМ. *Клинический этикет.* Астрахань: Астраханская гос. мед. акад.; 2008. 69 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01004018962>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Р. Сагитова
 Концепция и дизайн исследования – Г.Р. Сагитова, Д.М. Фараджова
 Написание текста – Г.Р. Сагитова, В.М. Калянин
 Сбор и обработка материала – М.С. Угай, В.Э. Аведисян
 Обзор литературы – М.С. Угай
 Перевод на английский язык – Д.М. Фараджова
 Анализ материала – Г.Р. Сагитова
 Статистическая обработка – М.С. Угай
 Редактирование – М.С. Угай, Д.М. Фараджова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Р. Сагитова

Contribution of authors:

Concept of the article – Gulnara R. Sagitova
 Study concept and design – Gulnara R. Sagitova, Diana M. Faradzhova
 Text development – Gulnara R. Sagitova, Vladimir M. Kalyanin
 Collection and processing of material – Maria S. Ugai, Valery E. Avedisyan
 Literature review – Maria S. Ugai
 Translation into English – Diana M. Faradzhova
 Material analysis – Gulnara R. Sagitova
 Statistical processing – Maria S. Ugai
 Editing – Maria S. Ugai, Diana M. Faradzhova
 Approval of the final version of the article – Gulnara R. Sagitova

Информация об авторах:

Сагитова Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 41400, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; Sagitova-gulnara04@yandex.ru
Аведисян Валерий Эдуардович, к.м.н., заведующий оториноларингологическим отделением, Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 41400, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; liuv@rambler.ru
Калянин Владимир Михайлович, заведующий хирургическим отделением №2, Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 41400, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; liuv77@mail.ru
Угай Мария Сергеевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 41400, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; mariya_ugai@mail.ru
Фараджова Диана Мохубатовна, студент Высшей школы журналистики и массовых коммуникаций, Санкт-Петербургский государственный университет; 199004, Россия, Санкт-Петербург, 1-я линия Васильевского острова, д. 26; diana.alister@yahoo.com

Information about the authors:

Gulnara R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 41400, Russia; Sagitova-gulnara04@yandex.ru
Valery E. Avedisyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Otorhinolaryngological Department of State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 41400, Russia; liuv@rambler.ru
Vladimir M. Kalyanin, Head of Surgical Department No. 2, State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 41400, Russia; liuv77@mail.ru
Maria S. Ugai, Resident of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 41400, Russia; mariya_ugai@mail.ru
Diana M. Faradzhova, Student of Higher School of Journalism and Mass Communications, Saint Petersburg State University; 26, 1st line of Vasilievsky Island, St Petersburg, 199004, Russia; diana.alister@yahoo.com

Саркопения у детей: лекция

А.Н. Завьялова , <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, anzavjalova@mail.ru

В.П. Новикова, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

М.Н. Яковлева, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>, milena-yakovleva@bk.ru

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

Резюме

Первичная саркопения характеризует старческую дряхлость. Вторичная саркопения может встречаться как у взрослых, так и у детей с тяжелой соматической или хирургической патологией. Моделью изучения саркопении у детей могут быть пациенты с детским церебральным параличом с отличным от типично развивающихся детей развитием мышц. В лекции показан механизм развития саркопении, диагностические критерии для взрослых пациентов, представленные в согласительных документах, а также аналоги диагностических шкал, используемых в детской практике. Полностью показаны шкалы сестринской диагностики саркопении у детей «Шалтай-Болтай» и оценки риска падения Морзе. Для максимальной объективизации двигательной активности детей в зависимости от возраста предложены семь вариантов оценки общей моторики, три из которых можно использовать для подросткового и юношеского возраста. Диагностика саркопении у детей перекликается с диагностикой нутритивного статуса у пациента. Объективно саркопению можно диагностировать с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, метода биоимпедансометрии и ультразвукового исследования. Диагностика саркопении у детей методом биоимпедансометрии предложена авторами, получен евразийский патент. На основании объемов жировой и активной клеточной ткани в компонентном составе тела при сочетании доли жировой массы от 40,5% и выше и активной клеточной массы 37% и ниже диагностируют саркопению, а при сочетании доли жировой массы 30,5% и выше и активной клеточной массы от 37 до 43,5% диагностируют пресаркопению. Представлены варианты профилактики саркопении, в том числе запатентованные. Мультидисциплинарный подход к работе с пациентом с саркопенией включает в себя на фоне лечения основного заболевания полноценное питание, восстановление микрофлоры кишечника и двигательной активности пациента.

Ключевые слова: саркопения, дети, диагностика, биоимпедансометрия, скрининговые шкалы

Для цитирования: Завьялова АН, Новикова ВП, Яковлева МН. Саркопения у детей: лекция. *Медицинский совет.* 2024;18(1):245–253. <https://doi.org/10.21518/ms2023-470>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sarcopenia in children: Lecture

Anna N. Zavyalova , <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, anzavjalova@mail.ru

Valeriya P. Novikova, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

Milena N. Yakovleva, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>, milena-yakovleva@bk.ru

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

Abstract

Primary sarcopenia characterizes frailty of old age. Secondary sarcopenia can occur in both adults and children with severe somatic or surgical pathology. A model for studying sarcopenia in children can be patients with cerebral palsy, whose muscle development differs from typically developing children. The lecture presents the mechanism of the development of sarcopenia, diagnostic criteria for adult patients presented in consent documents, as well as analogues of diagnostic scales used in pediatric practice. The diagnosis of sarcopenia in children has something in common with the diagnosis of the patient's nutritional status. Diagnosis of sarcopenia in children using bioimpedansometry method was proposed by the authors, and a Eurasian patent was received. Based on the volumes of adipose and active cellular tissue in the component composition of the body: with a combination of a percentage of fat mass of 40.5% and above and a percentage of active cell mass of 37% and below, sarcopenia is diagnosed, and with a combination of a percentage of fat mass of 30.5% and above and percentage of active cell mass from 37% to 43.5% is diagnosed as presarcopenia. Options for preventing sarcopenia are presented, including patented ones. A multidisciplinary approach to working with a patient with sarcopenia includes, while treating the underlying disease, nutritious nutrition, restoration of the intestinal microflora and motor activity of the patient.

Keywords: sarcopenia, children, diagnosis, bioimpedansometry, screening scales

For citation: Zavyalova AN, Novikova VP, Yakovleva MN. Sarcopenia in children: lecture. *Meditinskiy Sovet.* 2023;18(1):245–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-470>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Саркопения – прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц с ухудшением качества мышечной архитектуры, снижением функциональной возможности мышц, предсказывающее неблагоприятный исход [1]. В 1989 г. Розенберг ввел в обиход этот медицинский термин [2], состоящий из греческих корней *sarco* (плоть) и *penia* (недостаток), как возрастную потерю мышц [1–3]. Суть этого состояния – в развивающемся клиническом и функциональном состоянии мышц с относительным увеличением жировой массы по отношению к мышечной (или безжировой) массе [1–4]. Необходимо отметить, что саркопеническое состояние мышц может сопровождаться как ожирением, так и истощением [5–7]. В любом случае саркопению необходимо расценивать как недостаточность питания пациента [1, 4].

С 2016 г. саркопения официально признана заболеванием мышц с диагностическим кодом M62.84 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, который может использоваться для выставления счетов за лечение. Наиболее изучено состояние саркопении у взрослых, изданы согласительные документы с пошаговой диагностикой. Все согласительные документы основываются в целом на диагностике первичной саркопении [1, 2].

Первичная саркопения развивается постепенно и исподволь в процессе старения, ее еще называют дряхлостью. В основе ее лежат старческие изменения организма, связанные со стоматологическими проблемами пожилых людей, возрастными изменениями желудочно-кишечного тракта и возрастными изменениями микробиома кишечника, результатом которых будет функциональная несостоятельность мышц и их низкая работоспособность [1, 3, 4]. В то же время похожие изменения происходят в мышцах при тяжелых заболеваниях, сопровождающихся длительным обездвиженным состоянием. В этом случае развивается вторичная саркопения, характеризующаяся неблагоприятным исходом как для прогноза заболевания, так и для жизни [4, 6, 8].

Вторичную саркопению диагностируют у лиц, проводивших длительное время в невесомости. Вторичная саркопения развивается вне зависимости от возраста, у молодых людей и также детей [1, 2, 4].

МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ САРКОПЕНИИ

Существует несколько механизмов развития саркопении и ее прогрессирования (рис. 1). В основе развития мышц и поддержания их активности лежит синтез белка, протеолиз, полноценность нервно-мышечной передачи, а также содержание жира и соединительной ткани в мышцах. Вклад каждого из этих механизмов меняется с течением времени, возраста пациента и обстоятельств. У лиц пожилого возраста преобладающие механизмы несколько отличаются от таковых у типично развивающихся детей. Детский церебральный паралич (ДЦП) изначально оказывает влияние на развитие мышечной ткани с истощением ее мышечного слоя и увеличением соединительнотканых структур относительно здоровых типично развивающихся сверстников [6]. Само заболевание ДЦП не является прогрессирующим, однако изменения в мышцах прогрессируют с возрастом и ухудшением двигательной активности [9–12]. Маломобильные пациенты по мере взросления реализуют саркопению [6, 12, 13].

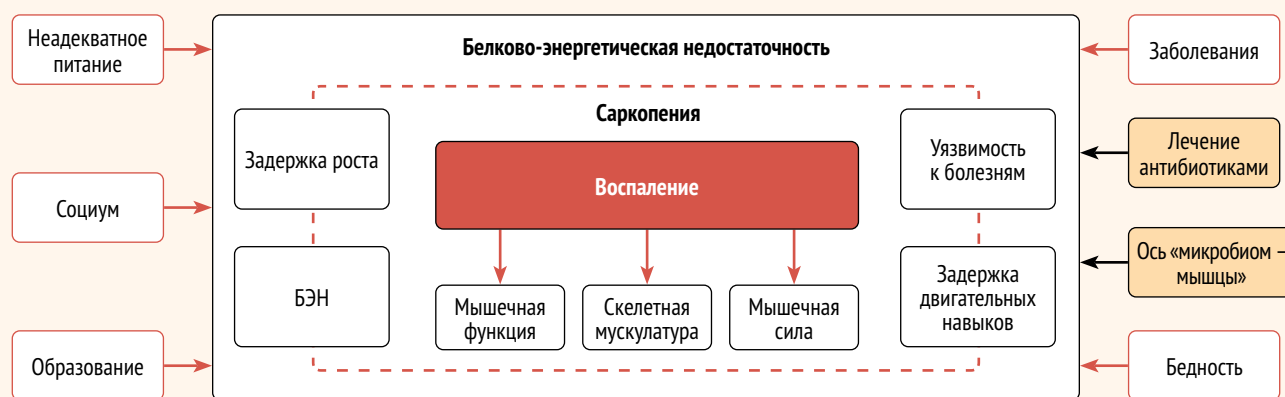
Наиболее часто о саркопении стали вспоминать в контексте перенесенной новой коронавирусной инфекции [14].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Взаимодействие множества факторов и механизмов, включая гормональный фон, регулирующий анаболические процессы, уровень витаминов и в частности витамина D, физическая активность, диетические пристрастия и наличие низкоинтенсивного воспаления ведут к развитию саркопении и влияют на ее тяжесть [15].

На ультраструктурном уровне скелетные мышцы состоят как из сократительной (актин и миозин), так и из неконтрактной ткани (в основном коллагена). Сократительные ткани, или мышечные волокна, отвечают

- **Рисунок 1.** Механизм развития саркопении у детей
- **Figure 1.** Sarcopenia development mechanism in children



БЭН – Белково-энергетическая недостаточность.

за генерацию моментов, которые приводят к движению суставов и функциональной деятельности, такой как походка. Сократительная ткань – это силообразующая ткань, которая вызывает движение. Эти волокна состоят из пучков миофибрилл – субклеточных органелл длинных, последовательно расположенных саркомеров, каждый из которых содержит актиновые (тонкие) и миозиновые (толстые) миофиламенты, которые скользят друг по другу во время сокращения мышц. В норме сократительные элементы обладают высокой степенью метаболизма и способствуют метаболическому балансу в организме. Малоподвижность из-за болезни или образа жизни на фоне неправильных стереотипов питания и минимальных изменений гормонального фона приведет к патологическим изменениям в нервно-мышечных соединениях, нарушению капиллярного кровотока, снижению способности к восстановлению и регенерации из-за уменьшения количества мышечных клеток-сателлитов, инфильтрации воспалительными клетками и развитию окислительного стресса. Результатом будет превышение деградации мышечного белка над его синтезом. Кроме того, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция вызовут метаболические нарушения, такие как резистентность к инсулину, что приведет к количественным и качественным нарушениям в скелетных мышцах и развитию саркопении [16, 17]. Уровень цитокинов при развитии саркопении неоднородно повышается [18]. Таким образом, в результате воспаления анаболизм мышечных волокон замедляется, а катаболизм усиливается. На клеточном уровне это проявляется в уменьшении площади поперечного сечения мышечных волокон, снижении иннервации, изменении пропорции быстрых и медленных двигательных единиц [19]. Липиды накапливаются в скелетной мускулатуре, что приводит к митохондриальной дисфункции, повышению продукции активных форм кислорода, резистентности к инсулину, повышенной секреции миокинов (миостатина и ирисина), что усугубляет окислительный стресс и поддерживает воспаление [19, 20]. Выявлено, что уровень миостатина, подавляющего рост и дифференцировку мышечной ткани, у пациентов с саркопенией значительно выше, чем у людей, не страдающих данным заболеванием [21, 22], а уровень ирисина снижается [23]. Таким

образом, под влиянием этих миокинов мускулатура утрачивается и заменяется жировыми прослойками.

Порочный круг саркопении представлен на рис. 2.

СКРИНИНГОВАЯ ДИАГНОСТИКА САРКОПЕНИИ

Критерии диагностики саркопении у взрослых представлены в первом и втором консенсусе EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People) [1, 3]. Диагноз основывается на сочетании двух критериев из трех: низкой мышечной массы, низкой мышечной силы и низкой физической работоспособности [1, 3]. Обосновано это отсутствием линейной взаимосвязи между мышечной массой и мышечной силой. В втором консенсусе основную роль в критериях диагностики отвели именно низкой мышечной силе как основной детерминанте [1]. В то же время малое количество мышечной массы и худшее качество мышц (мышечную активность) можно измерить. При этом авторы отмечают, что точно измерить эти показатели затруднительно. Для определения тяжести саркопении у взрослых предлагают использовать оценку физической работоспособности [1].

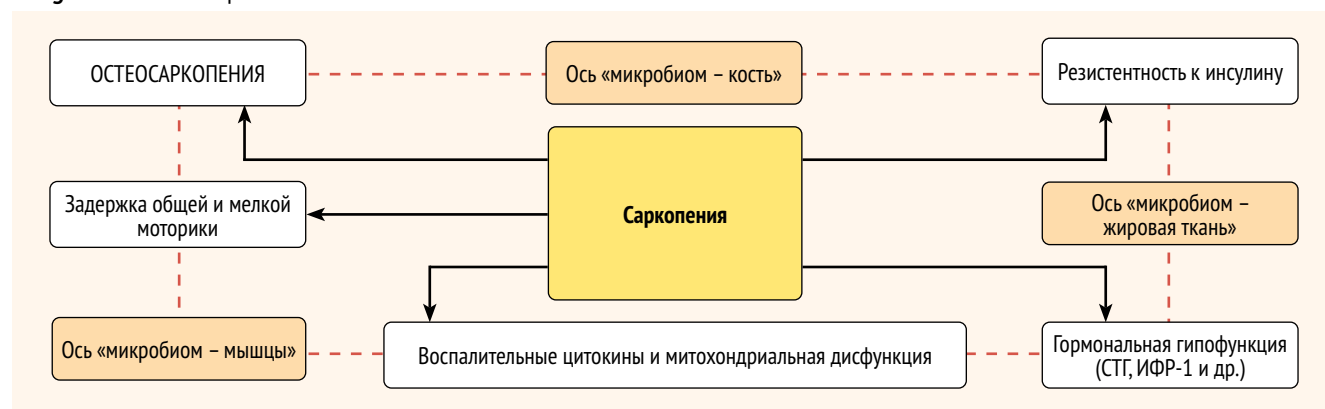
Для определения физической работоспособности предложены стандартизированные опросники. Рабочая группа EWGSOP2 предлагает диагностировать саркопению у взрослых с использованием SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls) [1], оценивая чувство слабости, скорость походки, трудности подъема со стула, а также подъема по лестнице и опыте падений. Анкета SARC-F высокоспецифична для прогнозирования низкой мышечной силы, нацелена на выявление тяжелых случаев саркопении. Аналогом скрининга SARC-F в детской практике может служить шкала сестринского ухода по оценке риска падения «Хампти-Дампти» (The Humpty Dumpty Scale), или «Шалтай-Болтай» (табл. 1) [24].

После выявления высокого риска падения, а вероятнее всего, развития саркопении следует обучить пациента и лиц по уходу по предотвращению падения:

■ вставать не спеша: не вставать с постели/стула одному, не вставать резко (если кружится голова, после анестезии/операции/родов, после принятия лекарственных средств);

● **Рисунок 2.** Порочный круг саркопении

● **Figure 2.** The sarcopenia vicious circle



СТГ – соматотропный гормон; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

● **Таблица 1.** Шкала сестринской диагностики саркопении у детей «Шалтай-Болтай» [24]

● **Table 1.** Humpty Dumpty nursing diagnostic scale for sarcopenia in children [24]

Параметр	Критерии	Баллы
Возраст	Младше 3 лет	4
	От 3 до 7 лет	3
	От 7 до 13 лет	2
	От 13 до 18 лет	1
Пол	Мужской	2
	Женский	1
Диагноз / отягчающие обстоятельства	Неврологические нарушения	3
	Психологические и поведенческие расстройства (гиперактивность, гиперактивность и т. д.)	2
	Другое	1
Когнитивные расстройства	Не осознает своих ограничений	3
	Забывает об ограничениях	2
	Ориентируется в собственных способностях	1
Факторы окружающей среды	В анамнезе случаи падения с детских или взрослых кроватей	4
	Пациент использует вспомогательные средства: костыли, ходунки, трость, коляска	3
	Лежащий пациент / на руках (у мамы или другого ухаживающего лица)	2
	Пациент ходит самостоятельно	1
Состояние после операции/седации/анестезии / инвазивной процедуры	До 24 ч	3
	До 48 ч	2
	Более 48 ч / не проводилось	1
Использование медикаментов	Одновременное применение медикаментов (2 и более): • седативные (за исключением пациентов отделения анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии, находящихся в медикаментозной седации и под действием миорелаксантов): диазепам (Реланиум); • снотворные; • противосудорожные препараты: карбамазепин, вальпроевая кислота (Конвулекс, Депакин, Энкорат), ламотриджин (Ламиктал), фенитоин (Дифенин); • барбитураты: фенобарбитал, бензобарбитал; • фенотиазины: хлорпромазин (Аминазин), левомепромазин (Тизерцин); • антидепрессанты; • слабительные/диуретики: лактулоза (Дюфалак), фуросемид (Лазикс), маннитол (Маннит), ацетазоламид (Диакарб); • наркотики: морфин, фентанил, тримеперидин (Промедол)	3
	Использование 1 медикамента из вышеперечисленных групп	2
	Другие медикаменты / не принимает медикаменты	1
Диагностика		
Низкий риск (Н)	Профилактические меры сестринского ухода	7–11
Высокий риск	Меры для пациентов высокого риска падения	12–23

- звать на помощь ухаживающее лицо или вызвать медперсонал по кнопке вызова, если нужно в туалет / другое;
- для детей по возможности использовать коляску/кювез;
- носить нескользкую обувь (носки, невысокие каблук).

В отделении стационара или поликлиники:

- должен быть чистый сухой пол, а медперсонал должен убирать с пути преграды (шнуры, провода);
- пациент должен попросить немедленно вытереть мокрое место на полу, обращать внимание на знак «Осторожно, мокрый пол!»

При низком риске падения необходимо:

- установить высоту кровати на нижнем положении;
- закрепить кроватные колеса, ходунки, инвалидное кресло в устойчивом положении;
- поставить коляску и другие вспомогательные предметы рядом с пациентом;
- обеспечить хорошее освещение;
- сообщить техотделам о неисправностях (например, если не работает кнопка вызова);
- напомнить, чтобы пациент носил нескользкую обувь;

■ при сопровождении пациента сообщить персоналу другого отделения о саркопении у пациента.

Если высокий риск (51 балл и выше у взрослых, 12 и выше у детей):

■ на браслет пациента наклеить полоску красного цвета (не закрывая текст) или надеть браслет красного цвета (при наличии);

■ наклеить соответствующий знак снаружи палаты: на входной двери палаты у взрослых установить знак «красный квадрат»;

■ на входной двери палаты у детей установить знак Хампти-Дампти.

■ провести дополнительное обучение пациента / лица по уходу.

■ совершать обходы в палату каждые 2 ч, особенно ночью, в моменты пробуждения;

■ поднять боковые ограждения / борты койки;

■ сопровождать в туалет;

■ сопровождать пациента после операции, родов, анестезии, седации, инвазивной процедуры;

■ по мере возможности разместить пациента в палате, ближайшей к посту;

■ постараться обеспечить присутствие лица по уходу или санитарки;

■ ознакомить пациента и (или) лиц по уходу о принимаемых лекарственных средствах, об их влиянии на падение (головокружение, слабость).

Средний медицинский персонал (постовая сестра/брат) должен завести специальную форму и провести

повторную оценку риска падения по шкале Морзе (табл. 2) для взрослых и по шкале «Хампти-Дампти» для детей [24].

Экспертами EWGSOP2 для диагностики саркопении предложено скрининговое уравнение Ishii, основанное на трех переменных: возрасте, силе захвата (измеренной динамометром) и окружности голени. Можно использовать тест на вставание со стула для оценки показателя силы мышц ног. Вариантов его проведения два. Можно определить временной интервал для пятикратного подъема из сидячего положения со стула без использования рук или другой вариант: сколько раз пациент может подняться и сесть на стул за 30-секундный интервал. У подростков используют те же тесты, что и у взрослых [1].

Золотого стандарта оценки двигательной активности для детей не существует. У детей раннего возраста отставание в психомоторном развитии по отношению к возрасту может быть признаком серьезных нарушений моторики, а не только косвенным признаком наличия саркопении. Существуют таблицы моторной активности и развития мелкой моторики детей в зависимости от возраста, на которые ориентируются как педиатры, так и педагоги. С 2 до 12 лет зарубежные авторы предлагают использовать ряд тестов:

■ тест общего моторного развития TGMD-2 (Test of Gross Motor Development) – единственный инструмент, который оценивает общие моторные навыки изолированно и фокусируется на качестве выполнения [25];

■ для детей с ДЦП есть специализированный тест для оценки больших моторных функций GMFCS (Gross Motor Function Classification System), где дети с уровнем I мало

● Таблица 2. Шкала Морзе [24]

● Table 2. Morse scale [24]

Параметр	Критерий	Баллы
Падал ли в последние 3 месяца	Да	25
	Нет	0
Сопутствующие заболевания	Да	15
	Нет	0
Способность ходить	Ходит самостоятельно	0
	Ходит сам, с помощью кого-то или строгий постельный режим, неподвижный	15
	Ходит с костылями, ходунками, тростью, опирается о мебель или стены для поддержки	30
В лечении парентеральное введение средств (гепарин и т.д.)	Да	20
	Нет	0
Походка	Нормальная, ходит свободно	0
	Слегка несвободная походка, ходит с остановками, шаги короткие, иногда с задержкой	10
	Нарушения: не может встать, ходит опираясь, смотрит вниз	20
Психическое состояние	Знает свою способность двигаться	0
	Не знает или забывает, что нужна помощь при движении	15
Оценка результата		
Нет риска	Основной уход	0–24
Низкий риск падения	Профилактические меры	25–50
Высокий риск падения	Принимать меры для пациентов высокого риска падения, оценивать повторно	51 и более

отличаются от типично развивающихся детей, а с уровнем V нуждаются в уходе [26, 27];

■ уровень развития мелкой моторики у детей с ДЦП определяют по шкале нарушения функции рук MACS (Manual Ability Classification System for children with Cerebral Palsy) [26, 27].

Другие оценки общей моторики проводятся в сочетании с оценкой мелкой моторики и (или) равновесия (табл. 3):

■ MAND (оценка нервно-мышечного развития Маккэррона);

■ MABC-2 (батарея оценки движения для детей);

■ BOT-2 (тест Брюнинкса – Озерского на моторные навыки);

■ PDMS-2 (моторные шкалы развития Пибоди).

Либо как компонент оценки развития:

■ NSMDA (критерии оценки от гиперактивной реакции до ее отсутствия по 8-балльной системе от +4 до –4),

■ Bayley-III (шкала Бейли-III развития младенцев и малышей).

Несмотря на вариативность структуры тестов, все они оценивают передвижение детей с включением оценки ходьбы, бега или подъема по лестнице, бросание и ловлю мяча, задачи статического или динамического равновесия (прыжки или стояние на одной ноге) в возрастном аспекте [25]. Эти доступные тесты различаются по простоте использования и интерпретируемости в клинических и исследовательских задачах с отсылкой к нормам или их критериям.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА САРКОПИИ

Объективно саркопению можно диагностировать при углубленной оценке нутритивного статуса с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DEXA), компьютерной, магнитно-резонансной томографии или на менее инвазивных методов – биоимпедансометрии и ультразвуковой диагностики с определенной степенью градации экзогенности мышц по J.Z. Heckmatt et al. [1, 4, 6, 28–31]. Во всех случаях соотношение долей мышечной и жировой массы будет в пользу жировой массы по отношению к нормам распределения этих тканей в организме.

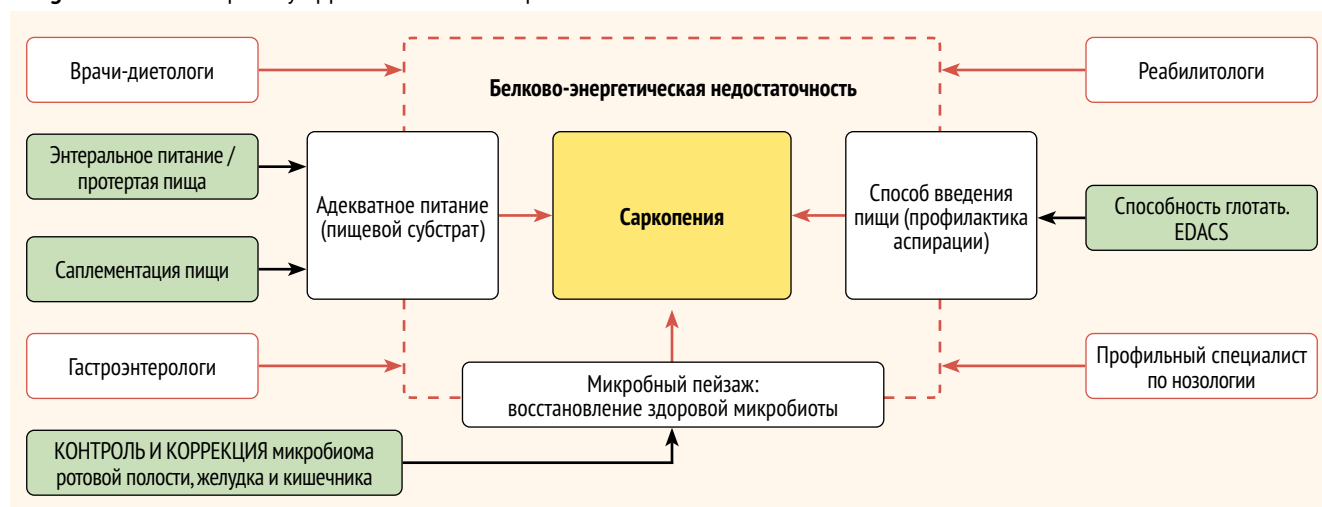
Количественная оценка мышечной и жировой массы может быть проведена с помощью биоимпедансометрии. Этот неинвазивный и простой метод позволяет оценить доли этих тканей в компонентном составе тела, а также активность мышечной ткани посредством оценки доли активной клеточной массы. Способ диагностики саркопении, основанный на оценке компонентного состава тела методом биоимпедансометрии, предложен авторами из Санкт-Петербурга. Отличается от предложенных ранее DEXA, компьютерной или магнитно-резонансной томографии тем, что определяет долю объема жировой и активной клеточной ткани в компонентном составе организма: при сочетании доли жировой массы 40,5% и выше и доли активной клеточной массы 37% и ниже диагностируют саркопению, а при сочетании доли жировой массы 30,5%

● **Таблица 3.** Инструменты оценки общей моторики [25]

● **Table 3.** Gross motor assessment tools [25]

Тест	Проверяемые навыки	Основные компоненты тестирования	Возрастной диапазон	Диагностические критерии
Bayley-III	Общая и мелкая моторика, когнитивная, коммуникативная, социальная/эмоциональная, адаптивная	Статические позы, динамические движения, равновесие	От 1 мес. до 3 лет	Задержка развития оценивается ниже 25-го перцентиля или ниже 2 SD
BOT-2	Общая и мелкая моторика	Координация, равновесие, скорость и ловкость бега, сила	4–21 год	Сравнение с нормами развития
MABC-2	Общая и мелкая моторика, равновесие	Прицеливание и ловля, статистический и динамический баланс	3–16 лет	Система светофоров: зеленый – норма, желтый – группа риска, красный – нарушение двигательной активности более 15%
MAND	Общая и мелкая моторика	Координация, прыжки, статическое и динамическое равновесие	3–25 лет	NDI 70–85 – легкая, 55–69 – умеренная, менее 55 – тяжелая инвалидность
NSMDA	Общая и мелкая моторика, неврологическое, поструральное, сенсомоторное развитие, модели движения у младенцев	Сидение, стояние на коленях, ходьба, равновесие, бег, прыжки, подтягивание, планирование движений	От 1 мес. до 6 лет	Общий балл 6–8 – нормальный, 9–11 – минимальный, 12–14 – легкая, 15–19 – умеренная, 20–25 – тяжелая, более 25 – глубокая инвалидизация
PDMS-2	Общая и мелкая моторика	Неподвижность (равновесие в положении стоя, приседания, отжимания), локомоция (ходьба, бег, прыжки, подскокивание и т. д.), манипулирование объектами (удар ногой, бросок, попадание, ловля)	От рождения до 5 лет	Сравнение с нормами развития
TGMD-2	Общая моторика	Локомоция (бег, галоп, подскок, подскокивание, скольжение) и контроль объекта (отбивание, дриблинг, ловля, удар ногой, бросок)	3–10 лет	Сравнение с нормами развития

● **Рисунок 3.** Мультидисциплинарный подход к лечению саркопении у детей
 ● **Figure 3.** Multidisciplinary approach to the sarcopenia treatment in children



EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System) – система классификации способности принятия пищи и жидкости.

и выше и доли активной клеточной массы от 37 до 43,5% диагностируют пресаркопению [32].

Возможна молекулярно-генетическая диагностика саркопении [33], предрасположенности к ней и вариативности ее клинических фенотипов [34–36]. Влияет на развитие саркопении исходный пул половых гормонов [37], микробиом кишечника через ось «микробиом – мышцы» [38]. Тяжесть саркопении определяют в зависимости от функциональной активности мышц.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ САРКОПЕНИИ

Возможные способы профилактики и коррекции саркопении предложили А.В. Николайчук и др. через изменение микробиоты кишечника [39]. Специалисты Л. Стенман и С. Лахтинен использовали бифидобактерии и несколько пребиотиков и (или) пищевых волокон для увеличения безжировой массы тела у млекопитающих [40]. Однако без адекватного белкового обеспечения организма любые медикаментозные или биологически активные вещества и добавки бессильны. Мышцы являются крупнейшим резервуаром белка в организме, при этом мышечные белки заменяются со скоростью 1–2% в день. Рекомендации по питанию при саркопении в основном касаются учета адекватного потребления белка и адекватного статуса витамина D. Учитывая роль недостаточного питания в патофизиологии саркопении, адекватное

потребление энергии важно для предотвращения потери мышечной массы [41–43]. Необходимо отметить, что только пищевое сопровождение пациента с саркопенией не эффективно без регулярных физических нагрузок.

Мультидисциплинарный подход к работе с пациентом с саркопенией на фоне лечения основного заболевания включает в себя полноценное питание (адекватное субстратное обеспечение с коррекцией по микронутриентам), восстановление микрофлоры кишечника и двигательной активности пациента. Состав мультидисциплинарной команды и возможные роли представлены на рис. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нелеченная саркопения повышает риск переломов, ухудшает способность к выполнению деятельности в повседневной жизни, ассоциируется с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, когнитивными нарушениями, способствует снижению качества жизни, возможности самостоятельного передвижения или необходимости длительного размещения в отделениях сестринского ухода или хосписах и дорого обходится системам здравоохранения, поскольку сопряжена с личными, социальными и экономическими трудностями.

Поступила / Received 23.11.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2023
 Принята в печать / Accepted 12.12.2023

Список литературы / References

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
2. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(2):156. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4989>.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
4. Григорьева ИИ, Раскина ТА, Летаева МВ, Малышенко ОС, Аверкиева ЮВ, Масенко ВЛ, Кокков АН. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):105–116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>.
5. Хорошилов ИЕ. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения. *Лечащий врач*. 2017;(8):36–40. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/08/15436784>. Khoroshilov IE. Sarcopenia in patients: diagnosis possibilities and therapy perspective. *Lechaschi Vrach*. 2017;(8):36–40. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/08/15436784>.

6. Завьялова АН, Хавкин АИ, Новикова ВП. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(2):34–42. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42>. Zavyalova AN, Khavkin AI, Novikova VP. Causes and prevention options for sarcopenia in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(2):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42>.
7. Завьялова АН, Трошкина МЕ, Щербак ЛА, Новикова ВП. Саркопеническое ожирение у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(1):134–141. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141>. Zavyalova AN, Troshkina ME, Shcherbak LA, Novikova VP. Sarcopenic obesity in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(1):134–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141>.
8. Safer U, Kaplan M, Binay Safer V. Evaluation of Sarcopenia in Children. *J Surg Res*. 2019;237:112. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.03.008>.
9. Гречаний СВ, Гузева АН, Иванов ДО (ред.). *Руководство по педиатрии. Т. 9. Неврология и психиатрия детского возраста*. СПб.: СПбГПМУ; 2021. 288 с.
10. Ключкова ОА, Куренков АЛ. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(2):107–115. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2103>. Klochkova OA, Kurenkov AL. Muscular weakness and loss of motor skills in patients with cerebral palsy. *Current Pediatrics*. 2020;19(2):107–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2103>.
11. Иванов ДО, Завьялова АН, Новикова ВП, Гавшук МВ, Яковлева МН, Кликунова КА. Влияние пищевого субстрата и способа кормления на компонентный состав тела у пациентов с церебральным параличом. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2022;84(3):15–27. https://doi.org/10.47843/2074-9120_2022_3_15. Ivanov DO, Zavyalova AN, Novikova VP, Gavshchuk MV, Yakovleva MN, Kliukunova KA. Influence of nutritional substrate and feeding method on component composition of the body in patients with cerebral palsy. *Preventive and Clinical Medicine*. 2022;84(3):15–27. (In Russ.) https://doi.org/10.47843/2074-9120_2022_3_15.
12. Jeon I, Bang MS, Lim JY, Shin HI, Leigh JH, Kim K et al. Sarcopenia among Adults with Cerebral Palsy in South Korea. *PM R*. 2019;11(12):1296–1301. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12134>.
13. Peterson MD, Gordon PM, Hurvitz EA. Chronic disease risk among adults with cerebral palsy: the role of premature sarcopenia, obesity and sedentary behaviour. *Obes Rev*. 2013;14(2):171–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01052.x>.
14. Сабиров ИС, Кожоева МЗ, Ибадуллаев БМ, Мадаминов ЖБ, Абдыманал кызы А. Саркопения и новая коронавирусная инфекция (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2021;(63-2):39–46. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-63-2-39-46>. Sabirov IS, Kozhioeva MZ, Ibadullaev BM, Madaminov ZhB, Abdymanap kyzy A. Sarcopenia and new coronavirus infection (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2021;(63-2):39–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-63-2-39-46>.
15. Jensen GL. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. *J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32(6):656–659. <https://doi.org/10.1177/0148607108324585>.
16. Abiri B, Vafa M. Nutrition and Sarcopenia: A review of the evidence of nutritional influences. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(9):1456–1466. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1412940>.
17. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(2):156. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4989>.
18. Завьялова АН, Новикова ВП, Игнатова ПД. Ось «микробиота – мышцы». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(11):60–69. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69>. Zavyalova AN, Novikova VP, Ignatova PD. Axis “microbiota – muscle”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(11):60–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69>.
19. Lang T, Strepper T, Cawthron P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int*. 2010;21(4):543–559. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1059-y>.
20. Polyzos SA, Mathew H, Mantzoros CS. Irisin: A true, circulating hormone. *Metabolism*. 2015;64(12):1611–1618. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.001>.
21. Bergen HR 3rd, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, Singh RJ et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle*. 2015;5:21. <https://doi.org/10.1186/s13395-015-0047-5>.
22. Цориев ТТ, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Гребенникова ТА, Ильин АВ и др. Содержание миокинов в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией: одномоментное исследование «случай – контроль». *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(3):9–14. <https://doi.org/10.15690/vramn659>. Tsooriev TT, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Grebennikova TA, Ilyin AV et al. Serum myokines levels in patients with endogenous cush-
- ing syndrome and acromegaly: cross-sectional case – control study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):9–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn659>.
23. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park KS, Kim N, Kong ID. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2266–2273. <https://doi.org/10.1111/ggi.13030>.
24. Kim EJ, Lim JY, Kim GM, Min J. An electronic medical record-based fall risk assessment tool for pediatric inpatients in South Korea: Improved sensitivity and specificity. *Child Health Nurs Res*. 2021;27(2):137–145. <https://doi.org/10.4094/chnr.2021.27.2.137>.
25. Griffiths A, Toovey R, Morgan PE, Spittle AJ. Psychometric properties of gross motor assessment tools for children: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(10):e021734. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021734>.
26. Строкова ТВ, Камалова АА, Завьялова АН, Таран НН, Иванов ДО, Александрович ЮС и др. Принципы нутритивной поддержки у детей с детским церебральным параличом. В: Бельмер СВ, Ильенко ЛИ (ред.). *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 23–25 марта 2021 г.* М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2020. С. 290–335.
27. Иванов ДО, Строкова ТВ, Камалова АА, Александрович ЮС, Таран НН, Завьялова АН и др. *Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом*. СПб.: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 2020. 100 с.
28. Барбараш ОЛ, Коков АН, Масенко ВЛ, Кареева АИ. *Способ определения саркопении с использованием количественной оценки мышечной ткани по данным компьютерной томографии грудной клетки*. Патент RU 2754291C1, 31.08.2021. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2754291C1_20210831.
29. Закревский АИ, Фёдорова АА, Пасечник ИН, Кутепов ДЕ. Саркопения: как ее диагностировать? *Клиническое питание и метаболизм*. 2021;2(1):13–22. <https://doi.org/10.17816/clinutr71107>. Zakrevsky AI, Fedorova AA, Pasechnik IN, Kutepov DE. Sarcopenia and its diagnosis. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2021;2(1):13–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinutr71107>.
30. Metzger GA, Sebastião YV, Carsel AC, Nishimura L, Fisher JG, Deans KJ, Minneci PC. Establishing Reference Values for Lean Muscle Mass in the Pediatric Patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(2):316–323. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002958>.
31. Gilligan LA, Towbin AJ, Dillman JR, Somasundaram E, Trout AT. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults. *Pediatr Radiol*. 2020;50(4):455–464. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04562-7>.
32. Завьялова АН, Новикова ВП, Кликунова КС, Гавшук МВ, Лисовский ОВ. *Способ диагностики саркопении*. Евразийский патент на изобретение №044862, 06.10.2023. Режим доступа: <https://old.eapo.org/ru/patents/reestr/patent.php?id=44862>.
33. Кучер АН. Молекулярно-генетические маркеры саркопении. *Молекулярная медицина*. 2021;19(1):17–29. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-03>. Kucher AN. Molecular genetic markers of sarcopenia. *Molecular Medicine*. 2021;19(1):17–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-03>.
34. Sgró P, Sansone M, Sansone A, Sabatini S, Borriore F, Romanelli F, Di Luigi L. Physical exercise, nutrition and hormones: three pillars to fight sarcopenia. *Aging Male*. 2019;22(2):75–88. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1439004>.
35. Tan LJ, Liu SL, Lei SF, Papasian CJ, Deng HW. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Hum Genet*. 2012;131(1):1–31. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1040-7>.
36. Korostishevsky M, Steves CJ, Malkin I, Spector T, Williams FM, Livshits G. Genomics and metabolomics of muscular mass in a community-based sample of UK females. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(2):277–283. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.85>.
37. Мокрышева НГ, Крупинова ЮА, Володичева ВЛ, Мирная СС, Мельниченко ГА. Саркопения глазами эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(3):21–27. <https://doi.org/10.14341/omet9792>. Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Volodicheva VL, Mirnaya SS, Melnichenko GA. A view at sarcopenia by endocrinologist. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(3):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9792>.
38. Тюзиков ИА, Калинин СЮ. Саркопения: помогут ли только протеиновое питание и физическая активность? Роль половых стероидных гормонов в механизмах регуляции синтеза мышечного белка. *Вопросы диетологии*. 2017;7(2):41–50. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2017-2-41-50>. Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu. Sarcopenia: will only protein nutrition and physical activity help? The role of sex steroid hormones in the mechanisms of synthesis of muscle protein regulation. *Nutrition*. 2017;7(2):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2017-2-41-50>.
39. Николаичук АВ, Соколова АВ, Драгунов ДО, Тихомирова МА, Дуванов ИА. Изменение микробиоты кишечника и риск прогрессирования саркопении. *Лечебное дело*. 2020;(1):18–22. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12188>.

- Nikolaichuk AV, Sokolova AV, Dragunov DO, Tichomirova MA, Duvanov IA. Changes in intestinal microbiota and the risk of sarcopenia progression. *Lechebnoe Delo*. 2020;(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12188>.
40. Стенман Л, Лахтинен С. Бифидобактерии для увеличения безжировой массы тела. Патент RU 2757213C2, 12.10.2021. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2757213C2_20211012.
41. Voisin S, Jacques M, Landen S, Harvey NR, Haupt LM, Griffiths LR et al. Meta-analysis of genome-wide DNA methylation and integrative omics of age in human skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(4):1064–1078. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12741>.
42. Завьялова АН, Новикова ВП, Кликунова КА. Юношеская саркопения у пациентов с детским церебральным параличом и предикторы ее развития. *Forcipe*. 2022;5(S2):207–208. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/4479>.
43. Zavyalova AN, Novikova VP, Klikunova KA. Juvenile sarcopenia in patients with cerebral palsy and predictors of its development. *Forcipe*. 2022;5(S2):207–208. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/4479>.
44. Davis JA, Mohebbi M, Collier F, Loughman A, Staudacher H, Shivappa N et al. The role of diet quality and dietary patterns in predicting muscle mass and function in men over a 15-year period. *Osteoporos Int*. 2021;32(11):2193–2203. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06012-3>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.П. Новикова

Написание текста – А.Н. Завьялова, М.Н. Яковлева

Обзор литературы – А.Н. Завьялова, М.Н. Яковлева

Перевод на английский язык – А.Н. Завьялова

Редактирование – В.П. Новикова

Утверждение окончательного варианта статьи – В.П. Новикова, А.Н. Завьялова, М.Н. Яковлева

Contribution of authors:

Concept of the article – Valeriya P. Novikova

Text development – Anna N. Zavyalova, Milena N. Yakovleva

Literature review – Anna N. Zavyalova, Milena N. Yakovleva

Translation into English – Anna N. Zavyalova

Editing – Valeriya P. Novikova

Approval of the final version of the article – Anna N. Zavyalova, Valeriya P. Novikova, Milena N. Yakovleva

Информация об авторах:

Завьялова Анна Никитична, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; anzavjalova@mail.ru

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

Яковлева Милена Николаевна, врач-диетолог, педиатр Клиники, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; milena-yakovleva@bk.ru

Information about the authors:

Anna N. Zavyalova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases Propedeutics with a Course of General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; anzavjalova@mail.ru

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

Milena N. Yakovleva, Nutritionist, Pediatrician at the Clinic, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; milena-yakovleva@bk.ru

Редкое заболевание у детей – пластический бронхит: история изучения, патогенез, принципы терапии

А.Н. Горяйнова^{1✉}, alex.goriaynowa@yandex.ru, М.А. Анцупова², Э.Р. Самитова², Н.В. Лобань², В.В. Короид², М.А. Чурносова², О.И. Елфимова², Н.В. Короид², Н.Е. Кузина², И.Н. Захарова¹

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

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

Резюме

Пластический бронхит относится к редким заболеваниям. Несмотря на то что клинические признаки пластического бронхита впервые были описаны Галеном более 1800 лет назад, патогенез болезни до настоящего времени остается малоизученным, вследствие этого не всегда удается подобрать терапию, позволяющую добиться полной клинико-лабораторной ремиссии или полного выздоровления больного. В клиническую картину пластического бронхита входит большой ряд симптомов, главным (эксклюзивным) клиническим признаком пластического бронхита, без которого его диагноз невозможен, считается наличие бронхиальных слепков, способных привести к полной обтурации респираторного тракта. Лечение пластического бронхита должно быть многоплановым, включающим назначение медикаментов, аппаратных и физиотерапевтических методов. Несмотря на возрастающую актуальность темы, количество опубликованных работ, рассматривающих проблемы пластического бронхита, как в мировой литературе, так и отечественной невелико. В настоящем обзоре представлены исторические сведения по изучению пластического бронхита, обсуждается патогенез болезни с учетом результатов исследований за последние десятилетия, перечислены главные и второстепенные клинические признаки и симптомы, рассматриваются принципы современной терапии, включающие как инвазивные, так и неинвазивные, физиотерапевтические методы лечения. В качестве клинического примера приведен случай пластического бронхита у мальчика 3 лет, находившегося на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, затем – в инфекционном отделении ДГКБ имени З.А. Башляевой с диагнозом «Идиопатический пластический бронхит» во время одного из рецидивов заболевания с 7 марта 2020 г. по 22 марта 2020 г. Диагноз ранее был поставлен в Морозовской городской клинической больнице.

Ключевые слова: пластический бронхит, бронхообструктивный синдром, симптомы, клиника, неотложная терапия

Для цитирования: Горяйнова АН, Анцупова МА, Самитова ЭР, Лобань НВ, Короид ВВ, Чурносова МА, Елфимова ОИ, Короид НВ, Кузина НЕ, Захарова ИН. Редкое заболевание у детей – пластический бронхит: история изучения, патогенез, принципы терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(1):254–268. <https://doi.org/10.21518/ms2024-014>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A rare disease in children – croupous bronchitis: history of study, pathogenesis, therapy strategy

Aleksandra N. Goriaynova^{1✉}, alex.goriaynowa@yandex.ru, Margarita A. Antsupova², Elmira R. Samitova², Natalia V. Loban², Vladislav V. Koroid², Maria A. Churnosova², Olga I. Elfimova², Natalia V. Koroid², Natalia E. Kuzina², Irina N. Zakharova¹

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

Plastic bronchitis is a rare disease. Despite the fact that the clinical signs of plastic bronchitis were first described by Galen more than 1800 years ago, the pathogenesis of the disease remains poorly understood to this day. As a result, it is not always possible to choose a therapy that allows for complete clinical and laboratory remission or complete recovery of the patient. Treatment of plastic bronchitis should be multifaceted, including the appointment of medications, hardware and physiotherapy methods. Despite the increasing relevance of the topic, the number of published works dealing with the problems of plastic bronchitis, both in world literature and domestic, is small. This review presents historical information on the study of plastic bronchitis, discusses the pathogenesis of the disease, taking into account the results of research over the past decades, lists the main and secondary clinical signs and symptoms, discusses the principles of modern therapy, including both invasive and non-invasive, physiotherapy, and treatment methods. As a clinical example, a case of plastic bronchitis in a 3-year-old boy who was treated in the intensive care unit and then in the infectious diseases department of the Z.A. Bashlyaeva State Clinical Hospital with a diagnosis of Idiopathic plastic bronchitis during one of the relapses of the disease from March 7, 2020 to March 22, 2020 is given. The diagnosis was previously made at the Morozov City Clinical Hospital.

Keywords: plastic bronchitis, bronchoobstructive syndrome, symptoms, clinic, emergency therapy

ВВЕДЕНИЕ

Согласно литературному обзору, представленному R.S. Johnson и E.G. Sita-Lumsden в 1960 г. [1], пластический бронхит впервые упоминается во втором веке нашей эры выдающимся врачом и философом Галеном. Описывая признаки пластического бронхита, Гален не смог объяснить, что лежит в основе образования слепков, которые откашливал больной, ошибочно полагая, что откашливаются сосуды легких. Причиной ошибки был существовавший в Римской империи во времена Галена абсолютный запрет на вскрытие человеческого тела, не позволявший уточнить природу слепков. На истинное происхождение слепков впервые указал выдающийся ученый, основоположник патологической анатомии, иностранный Почетный член Петербургской академии наук Джованни Баттиста Морганьи [1], доказавший, что откашливаемые слепки образуются очень густой слизью бронхиального дерева.

Первые подробные описания клинической картины пластического бронхита были опубликованы в 1690–1730 гг. в старейшем научном журнале *Philosophical Transactions of the Royal Society* [1]. Главными признаками пластического бронхита неизменно оставались откашливание слепков бронхиального дерева, кашель и диспноэ. Иногда у пациентов первыми неспецифическими признаками были вялость, потеря аппетита, жажда, чувство подавленности, сдавления в груди, озноб, после чего появлялся мучительный сухой кашель и откашливание слепков [1–6]. Отмечались и такие симптомы, как тахикардия, внешне болезненный вид, боль в околососковой области, усиливающаяся при дыхании и перемене положения тела, иррадирующая на спину, нарушение поведения. После откашливания слепков наступало значительное улучшение [1].

Согласно клиническим описаниям пластический бронхит имел, как правило, благоприятный прогноз, но нередко было рецидивирующее течение. В качестве примера можно привести три клинических случая, описанных в 1960 г. R.S. Johnson и E.G. Sita-Lumsden [1], когда пациенты с пластическим бронхитом госпитализировались до 14 раз за несколько лет из-за развития ателектазов вследствие обтурации бронхов слепками.

Несмотря на то что в клиническую картину пластического бронхита входит большой ряд симптомов, главным (эксклюзивным) клиническим признаком пластического бронхита, без которого его диагноз невозможен, считается наличие бронхиальных слепков, способных привести к полной обтурации респираторного тракта [2, 7–10]. Бронхиальные слепки могут быть обнаружены при откашливании, проведении бронхоскопии, хирургическом вмешательстве. При откашливании слепки имеют форму

шариков или цилиндров, но при помещении в жидкость (например, в физиологический раствор) разветвляются вплоть до 7-го уровня, повторяя форму того участка бронхиального дерева, обтурацию которого вызвали (рис. 1, 2).

В отличие от других заболеваний респираторного тракта, способных вызвать развитие бронхообструктивного синдрома, зона поражения при пластическом бронхите более обширна: от главных сегментов респираторного тракта до терминальных бронхиол. Слепки, как правило, достаточно легко отделяются от бронхиальных

● **Рисунок 1.** Бронхиальный слепок, удаленный у пациента с пластическим бронхитом при бронхоскопии [11]

● **Figure 1.** Bronchial cast removed via bronchoscopy in a patient with croupous bronchitis [11]



● **Рисунок 2.** Откашливание большого слепка бронхов 36-летним пациентом с жалобами на кашель и тахипноэ в течение 3 лет

● **Figure 2.** Expectoration of a large bronchial cast in a 36-year-old patient with complaints of cough and tachypnea for 3 years



стенок, но могут быть трудны для удаления из-за мягкости, клейкости, вязкости и наличия нескольких разветвлений [1, 7–10]. Формирование бронхиальных слепков приводит к появлению диспноэ (тахипноэ), мучительного кашля, шумного дыхания и цианоза. На рентгенограмме органов грудной клетки у пациентов с пластическим бронхитом выявляются ателектазы (постоянный спутник пластического бронхита) различной выраженности, вплоть до тотального ателектаза легкого [1, 12–15].

Как правило, слепки имеют бледно-серую, желтую или белую с зеленоватым оттенком окраску, но могут быть красно-коричневыми из-за примеси форменных элементов крови. При часто рецидивирующем течении пластического бронхита в слепках могут выявляться колонии *Aspergillus fumigatus* grow, окрашивающие слизистую массу в серо-коричневый цвет [1]. Структура слепков представлена концентрическими пластинами, разделенными узкими пространствами с более или менее видимым центральным каналом и включением лейкоцитов и небольшого количества эритроцитов [2, 15, 16]. Длина слепков 5–6 см, иногда больше. В сухой части их диаметр не превышает 4–5 мм. Как правило, слепки

повторяют форму бронхов 3-го и 4-го порядка, но, как указывалось выше, могут разветвляться до 6–7-го уровня (рис. 3) [12, 17, 18].

Бронхиальные слепки могут быть двух типов: 1 – целлюлярные (или воспалительные, характерные для острой ситуации), в состав которых входят фибрин, муцин, эозинофильные и нейтрофильные инфильтраты; 2 – ацеллюлярные (при рецидивирующем или хроническом течении болезни), содержащие муцин и небольшое количество мононуклеаров (рис. 4) [17, 19].

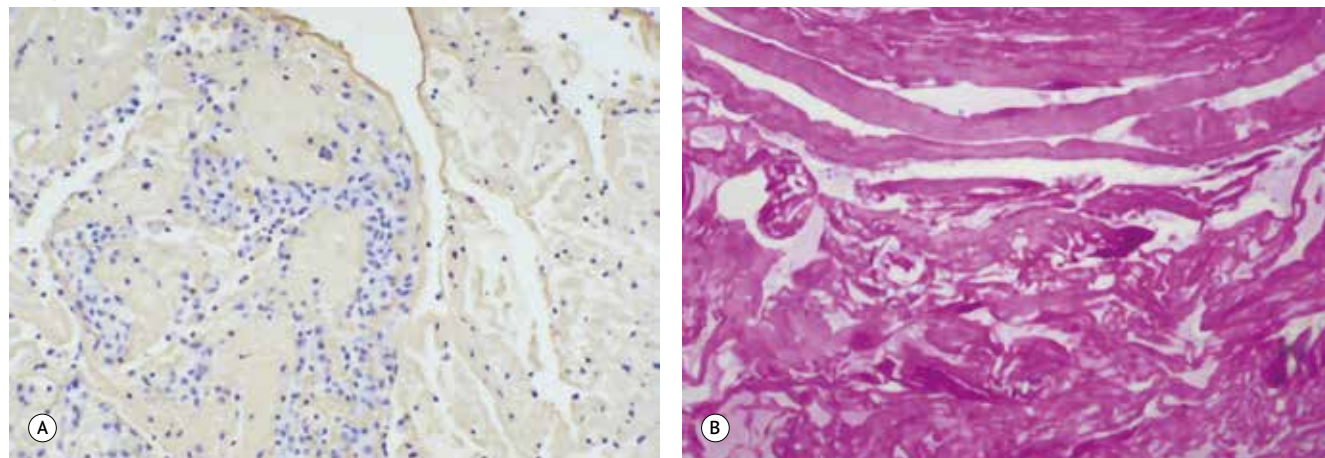
Первый тип слепков является результатом воспаления и раздражения слизистой аллергенами или бактериальными агентами, что приводит к стимуляции гиперсекреции муцина и гиперплазии клеток Гоблета [4, 10, 16, 17, 19, 20]. Повышенная продукция вязкого бронхиального секрета создает условия для образования слизистых пробок и формирования бронхиальных слепков, особенно когда механическое очищение нарушено в результате цилиарной дисфункции. Особенностью пластического бронхита с первым типом слепков является положительный эффект при назначении ингаляционных кортикостероидов [16, 17].

- **Рисунок 3.** Слепки при пластическом бронхите
- **Figure 3.** Croupous bronchitis casts



А – врожденный порок сердца. Гипоплазия левого желудочка. Пластический бронхит после процедуры Fontan [17]. В – рецидивирующие острые респираторные инфекции. Слепок удален спонтанно при откашливании [12]. С – пластический бронхит после процедуры Fontan [18].

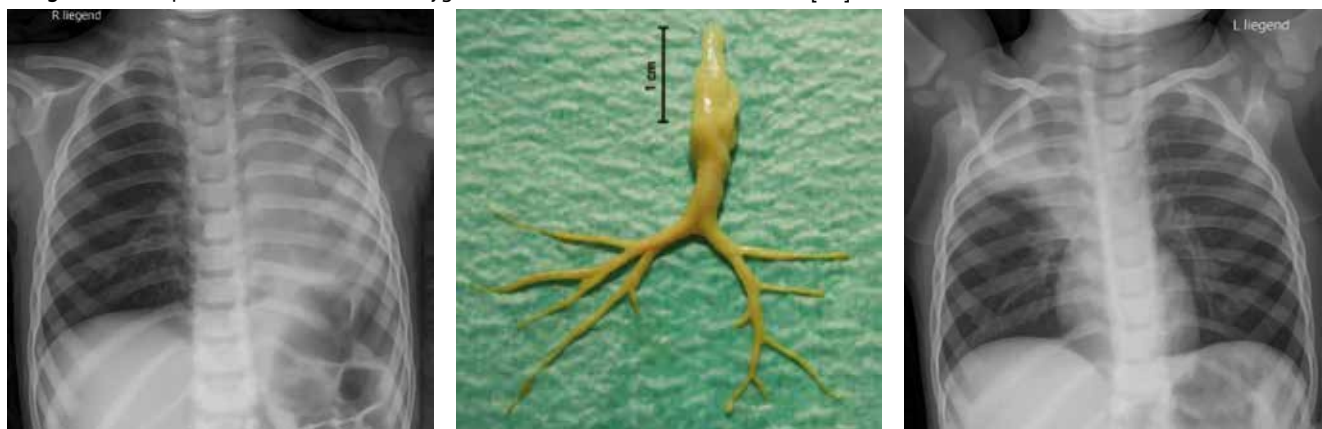
- **Рисунок 4.** Типы бронхиальных слепков
- **Figure 4.** Types of bronchial casts



А – первый тип бронхиальных слепков: фибриноподобный материал, включающий нейтрофилы, мононуклеары, макрофаги [17]. В – второй тип бронхиальных слепков: ацеллюлярная муциновая структура бронхиального слепка [19].

● **Рисунок 5.** Пластический бронхит у гомозиготных близнецов с бокавирусной инфекцией [23]

● **Figure 5.** Croupous bronchitis in homozygous twins with bocavirus infection [23]



Образование слепков второго типа (ацеллюлярных) возможно при врожденных пороках сердца с цианозом после процедуры Фонтена, при митральном клапанном стенозе, констриктивном перикардите, травме лимфатических сосудов, окружающих бронхи [16–18, 21, 22].

До 1960 г. в мире было опубликовано 300 случаев пластического бронхита, большинство из которых относились к XIX в. [1]. Помимо термина «пластический бронхит», заболеванию было

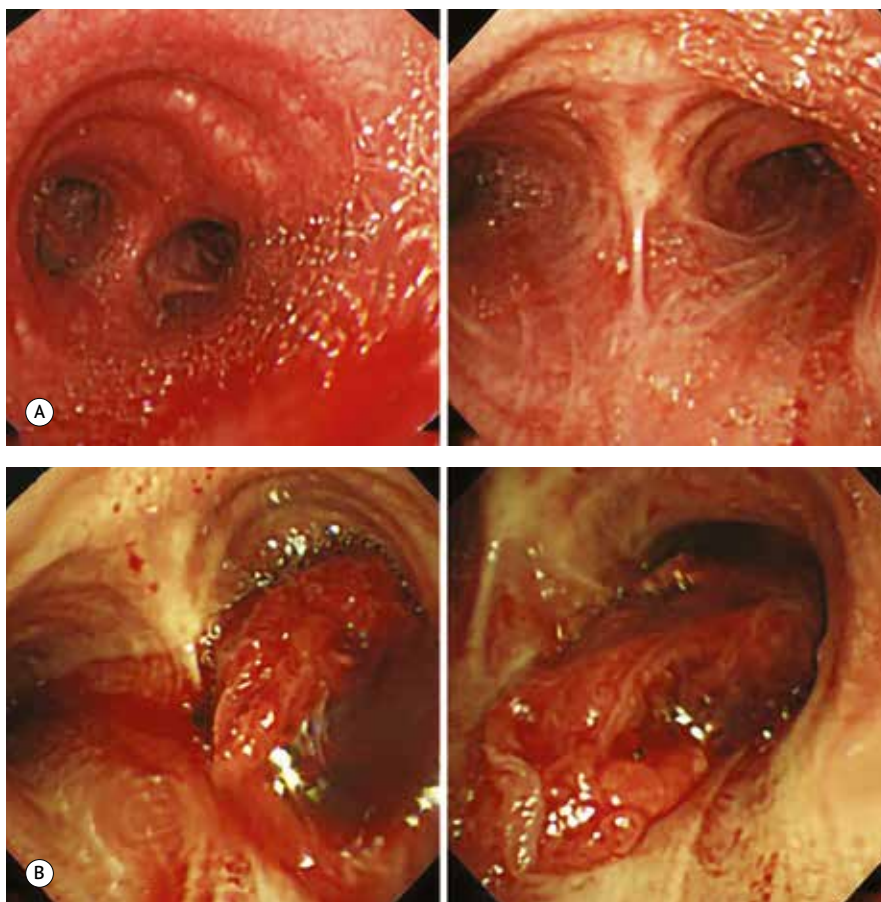
дано несколько названий: фибринозный бронхит, псевдомембранозный (или бронхит Хофмана), бронхиальный круп. Пластический бронхит диагностировался у пациентов разного возраста (от 3 нед. жизни до 75 лет), была обнаружена его связь с туберкулезом, бронхиальной астмой, бронхоэктазами, хроническим бронхитом или хроническими заболеваниями сердца, выпотом в полость перикарда, ревматоидным артритом, амилоидозом, мембранозным колитом, тимомегалией. Имели место случаи острого течения пластического бронхита без связи с каким-либо заболеванием и с быстрым фатальным исходом [1]. В 80% случаев ухудшение состояния пациентов было связано с периодом похолодания в осенне-зимний период, когда отмечались более выраженные симптомы болезни, и острой респираторной инфекцией [1]. В XIX в. впервые было высказано мнение о наследственной предрасположенности к пластическому бронхиту после описания заболевания у сестер и братьев одной семьи [1]. В 2013 г. опубликован случай пластического бронхита у 22-месячных гомозиготных близнецов с бокавирусной

инфекцией (рис. 5). В назальных аспиратах обоих братьев и в слепке бронхиального дерева методом ПЦР обнаружен HBoV1 [23].

В настоящее время доказано, что пластический бронхит – это не единое заболевание, его развитие может быть спровоцировано различными причинами, включая острые респираторные вирусные инфекции, в частности грипп (рис. 6, 7, табл. 1).

● **Рисунок 6.** Формирование бронхиальных слепков, вызванных альвеолярным кровотечением у больного с гриппом H1N1. Бронхоскопия [14]

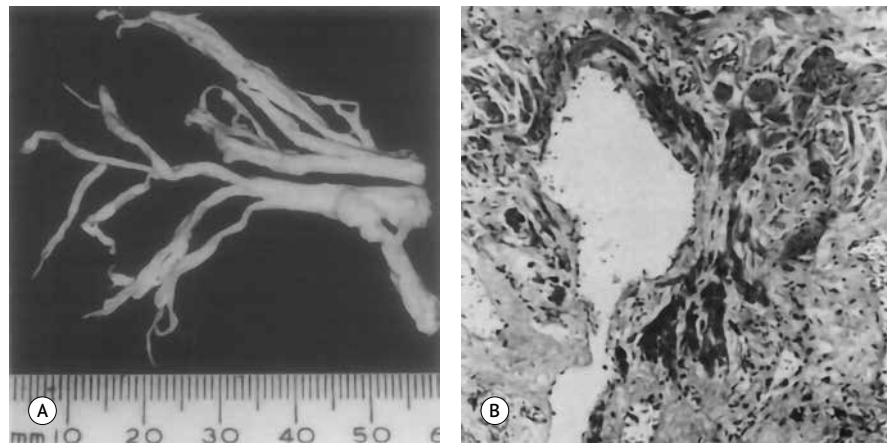
● **Figure 6.** Bronchial cast formation due to alveolar hemorrhage in a patient with H1N1 influenza. Bronchoscopy [14]



А – первый день болезни, имеется альвеолярное кровотечение без формирования слепков. В – второй день болезни, сформирован бронхиальный слепок, вызвавший полную обструкцию правого главного бронха.

● **Рисунок 7.** Бронхиальный слепок и стенки лимфатических сосудов при аномалии лимфатических сосудов легких [24]

● **Figure 7.** Bronchial cast and lymphatic vessel walls in lung lymphatic vascular anomalies [24]



А – бронхиальные слепки при аномалии развития лимфатических сосудов легких. В – утолщение стенок лимфатических сосудов в результате гиперплазии гладкой мускулатуры.

● **Таблица 1.** Вероятные причины пластического бронхита [25–30]

● **Table 1.** Probable causes of croupous bronchitis [25–30]

№ п/п	Причины
1	Кардиохирургические операции (процедура Фонтена)
2	Врожденные и приобретенные кардиомиопатии
3	Митральный стеноз
4	Констриктивный перикардит
5	Аномалии развития легочных лимфатических сосудов
6	Муковисцидоз
7	Бронхиальная астма
8	Бронхолегочный аспергиллез
9	Легочный туберкулез
10	Вдыхание токсических веществ
11	Грипп А, осложненный бронхитом или пневмонией
12	Острая респираторная инфекция, вызванная бокавирусом
13	Острая респираторная инфекция, вызванная аденовирусом
14	Острый грудной синдром при серповидно-клеточной анемии
15	Травма лимфатических сосудов, окружающих бронхи
16	Атопический дерматит

КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ПЛАСТИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Успехи кардиохирургии в терапии врожденных пороков сердца с единственным желудочком привлекли большое внимание к тем осложнениям послеоперационного периода, которые появляются и принимают тяжелое течение по мере увеличения продолжительности жизни больных [15, 19, 31, 32]. Кардиохирургическое вмешательство обеспечивает рост и развитие

ребенка, ликвидирует гипоксемию, но в то же время вызывает и гемодинамические изменения, которые могут привести к подъему центрального венозного давления, периферической венозной недостаточности и увеличению продукции лимфы. Следствием нарушения лимфатического дренажа и лимфатической недостаточности являются пластический бронхит, протеин-теряющая энтеропатия и печеночный фиброз, определяющие заболеваемость и летальность в послеоперационном периоде [21, 22, 25, 33–35] (рис. 8, 9). Из всех вышеперечисленных осложнений после кардиохирургических операций наибольшую опасность представляет пластический бронхит.

S. Okada et al. [18] описывают случай пластического бронхита и протеин-теряющей энтеропатии у мальчика 16 лет после процедуры Фонтена.

ПРОЦЕДУРА ФОНТЕНА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Среди пациентов с пластическим бронхитом заслуживают внимания дети с единственным функционирующим желудочком сердца и связанными с ним оперативными вмешательствами (процедура Фонтена). Процедура Фонтена была впервые выполнена в 1968 г. французскими хирургами F. Fontan и E. Baudet из Бордо пациенту с атрезией трикуспидального клапана [36].

Процедура Фонтена разделяет системный и легочный венозный возврат в правое предсердие, что позволяет уменьшить длительно существующую гипоксемию, риск развития тромбозов и сохранить функцию единственного желудочка [36–39]. После 1971 г. (дата первой публикации) методика Фонтена используется для лечения большинства форм врожденных пороков сердца с единственным функционирующим желудочком [39]. Несмотря на то что процедура Фонтена относится к паллиативным методам лечения, успешно выполненная операция значительно улучшает качество жизни: в 70% случаев обеспечиваются нормальный (или почти нормальный) рост и развитие ребенка, устойчивость к физической нагрузке [40].

В послеоперационном периоде частота пластического бронхита при процедуре Фонтена колеблется от 4 до 14% [15, 16, 21, 40, 41]. Существует связь между возрастом пациента к моменту операции и временем развития пластического бронхита: чем младше ребенок, тем раньше развивается пластический бронхит. У детей с процедурой Фонтена, выполненной в первые два года жизни ребенка, пластический бронхит диагностируется в среднем через 35 мес., тогда как выполнение операции после 2,5 лет приводит к развитию бронхита намного позже. Факторами риска развития пластического бронхита после процедуры Фонтена являются длительный

дренаж плевральной полости (более 13 дней), хилоторакс, асцит [25, 26, 42, 43]. После хирургической коррекции имеется риск нарушения нормального тока лимфы, развитие синдрома легочной лимфатической перфузии [26, 42, 44]. Синдром легочной лимфатической

перфузии приводит к воспалению и повреждению альвеол и окружающих капилляров. Потеря альвеолярно-капиллярной мембранной интеграции облегчает экссудацию лимфы в респираторный тракт и способствует образованию бронхиальных слепков (рис. 10, 11).

● **Рисунок 8.** Мальчик 16 лет. Пластический бронхит и протеин-теряющая энтеропатия после процедуры Фонтана

● **Figure 8.** A 16-year-old boy. Croupous bronchitis and protein-losing enteropathy after Fontan procedure



А – внешний вид ребенка и рентгенограмма органов грудной клетки при очередном поступлении в клинику.
В – положительная динамика после откашливания слепка.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА

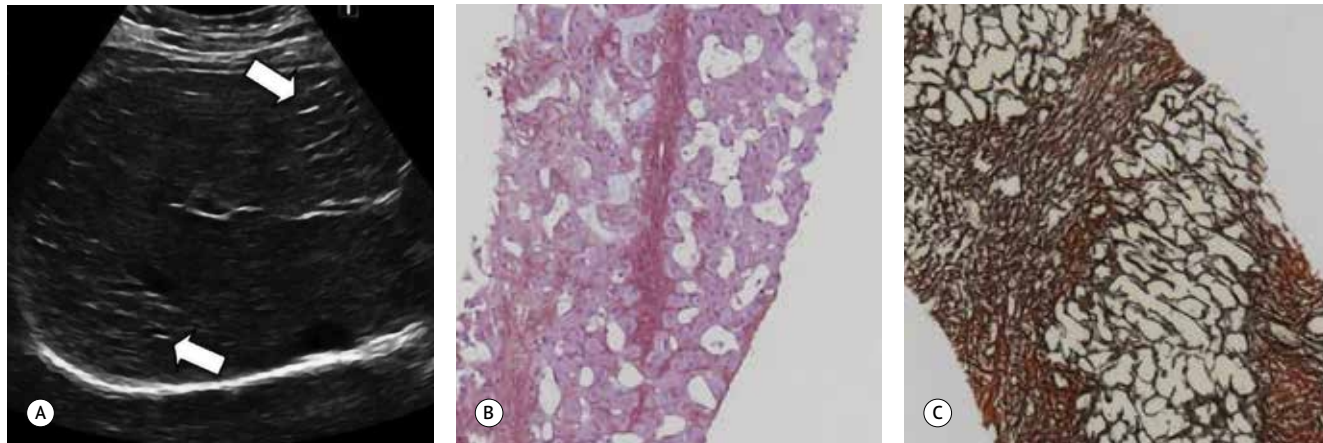
С высокой долей вероятности предположить наличие у ребенка пластического бронхита позволяют клинические симптомы, отражающие развитие синдрома бронхиальной обструкции, выраженной дыхательной недостаточности, особенно если проводимая терапия оказывается неэффективной или малоэффективной (табл. 2). Хроническое и рецидивирующее течение болезни имеет такие характерные признаки, как «барабанные пальцы» (пальцы Гиппократ) и деформацию ногтевых пластин в виде часовых стекол. Однако неизменным эксклюзивным признаком как при остром, так и при хроническом течении остается наличие бронхиальных слепков.

ТЕРАПИЯ ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА

До настоящего времени лечение пластического бронхита окончательно не разработано [9]. Это связано с многочисленными причинами заболевания, его редкостью, особенностями патогенеза. Терапия пластического бронхита включает как хирургические методы с проведением

● **Рисунок 9.** Фиброз и цирроз печени у пациентов с единственным желудочком сердца после процедуры Фонтана [35]

● **Figure 9.** Liver fibrosis and cirrhosis in patients with a single ventricle after Fontan procedure [35]



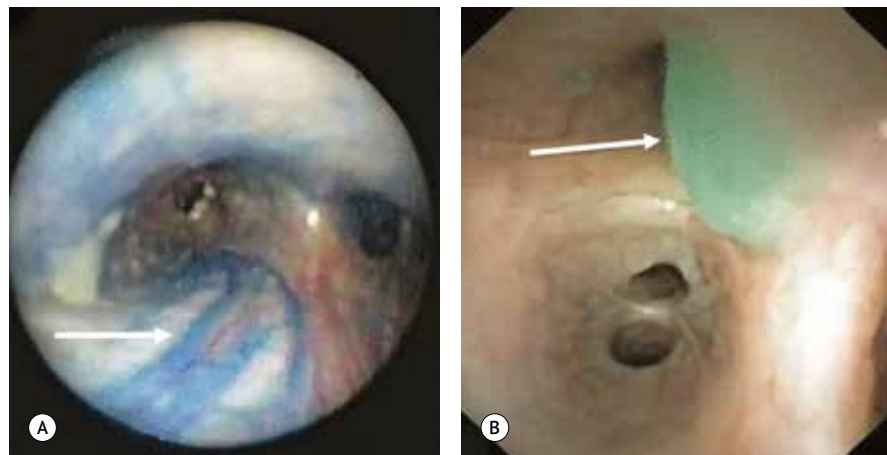
А – ультразвуковое исследование: неоднородная структура печени с участками гиперэхогенности. В, С – морфологическое исследование печени: синусоидальная дилатация, синусоидальный фиброз и цирроз.

- **Рисунок 10.** Лимфангиография у ребенка с пластическим бронхитом после хирургической коррекции врожденного порока сердца [42]
- **Figure 10.** Lymphangiography in a child with croupous bronchitis after corrective surgery of congenital heart disease [42]



А, 1 – дилатация и извитость грудного лимфатического протока; 2 – ретроградный ток лимфы; 3 – зона легочной лимфатической перфузии в паренхиме легкого.

- **Рисунок 11.** Эндоскопическое исследование бронхиального дерева у ребенка с пластическим бронхитом, синдромом легочной лимфатической перфузии [45]
- **Figure 11.** Endoscopic examination of the bronchial tree in a child with croupous bronchitis and pulmonary lymphatic perfusion syndrome [45]



А – дилатированные субмукозные лимфатические протоки. В – образование нового слепка.

- **Таблица 2.** Главные клинические признаки пластического бронхита [37]

- **Table 2.** The main clinical signs of croupous bronchitis [37]

Острое течение	Хроническое и рецидивирующее течение
- Откашливание бронхиальных слепков, слизистых пробок - Диспноэ - Ортопноэ - Шумное дыхание - Непродуктивный кашель - Гемоптизис (кровохарканье) - Цианоз - Нарушение подвижности грудной клетки - Боль во время экскурсии грудной клетки - Респираторный дистресс-синдром - Лихорадка при наличии инфекционного заболевания	- Откашливание бронхиальных слепков, слизистых пробок - Пальцы в форме барабанных палочек - Ногти – «часовые стекла» - Анорексия - Расширение шейных вен - Гепатомегалия - Периферические отеки - Асцит - Эдема - Абдоминальный дискомфорт

окклюзии грудного лимфатического протока и трансплантации сердца [18, 26, 30, 33, 43, 45], так и консервативные, занимающие лидирующее положение [9, 12]. Главными задачами терапии являются предупреждение острой вторичной обструкции при уже имеющихся слепках и профилактика появления новых слепков [12].

Вследствие того что традиционные методы терапии нередко оказываются малоэффективными, для оказания неотложной помощи детям с пластическим бронхитом используются различные группы медикаментов в сочетании с аппаратными методами терапии [46]. Имеется существенная разница в лечении острых ситуаций при пластическом бронхите и ведении пациентов с хроническим течением заболевания (табл. 3, 4). Особую сложность представляет терапия пластического бронхита у детей после процедуры Фонтана, когда частота жизнеугрожающих состояний может достигать 41% [10].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА

В острой ситуации улучшить состояние ребенка с пластическим бронхитом помогают ежедневные назначения ингаляций гипертонических растворов натрия хлорида (3% и 7%), сальбутамола, будесонида (пульмикорта), системных кортикостероидов, ингаляций тканевого активатора плазминогена [47], средств

для лечения легочной гипертензии [17], физиотерапевтические методы лечения [12]. При проведении ингаляций с пульмикортом и ацетилцистеином многими авторами отмечается значительное улучшение: уменьшаются кашель, шумное дыхание и тахипноэ, симптомы болезни могут отсутствовать в течение года и более [9, 12, 48]. Положительная динамика обнаружена при назначении химотрипсина [49]. Рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза (Дорназа альфа, Пульмозим, Тигераза) при использовании через небулайзер эффективна в очищении бронхиального дерева от вязкого респираторного секрета у детей с кистозным фиброзом, бронхиальной астмой, легочными ателектазами и может назначаться в неонатальном периоде. Дезоксирибонуклеаза редуцирует вязкость слизи за счет гидролиза экстрацеллюлярной ДНК, улучшает мукоцилиарный клиренс [50].

В 2011 г. L. Heath et al. [51] впервые представили проспективное пролонгированное изучение ответа пациентов с пластическим бронхитом на ингаляционную

● **Таблица 3.** Типичная медикаментозная терапия острой ситуации при пластическом бронхите [12]

● **Table 3.** Typical pharmaceutical therapy for acute plastic bronchitis [12]

Медикамент	Цель назначения	Фармакологическая группа	Способ введения	Дозы
Сальбутамол	Восстановление проходимости дыхательных путей	Бронходилататор	Ингаляции	2,5 мг каждые 4–6 ч
Левальбутерол (вентолин)	Восстановление проходимости дыхательных путей	Бронходилататор	Ингаляции	0,63–1,25 мг каждые 4–6 ч
Преднизолон	Противовоспалительная терапия	Кортикостероид	Per os	1–2 мг/кг/сут в 1 или 2 приема
Метилпреднизолон	Противовоспалительная терапия	Кортикостероид	Внутривенно	1–2 мг/кг/сут в 1 или 2 приема
N-АЦЦ	Уменьшение образования слепков	Муколитик	Ингаляции	Младенцы: 10%-ный раствор 1–2 мл х 3–4 раза в день; 20%-ный раствор 2–4 мл х 3–4 раза в день Дети: 10%-ный раствор 3–5 мл х 3–4 раза в день; 20%-ный раствор 6–10 мл х 3–4 раза в день Подростки: 10%-ный или 20%-ный раствор 5–10 мл х 3–4 раза в день
Дорназа α	Редукция слепков	Муколитик	Ингаляции	2,5 мг х 1–2 раза в день
Альтеплаза	Редукция слепков	Тромболитик Тканевой активатор плазминогена	Ингаляции	Начальная доза 10–12 мг, затем по 5 мг каждые 4–6 ч
Стандартный нефракционированный гепарин (UTF)		Антикоагулянт	Ингаляции Подкожно	5000 ед. каждые 8 ч По справочнику доза может варьировать

● **Таблица 4.** Типичная медикаментозная терапия хронического течения пластического бронхита [12]

● **Table 4.** Typical pharmaceutical therapy for chronic plastic bronchitis [12]

Медикаменты	Цель назначения	Фармакологическая группа	Путь введения	Стандартные дозы
Сальбутамол	Восстановление проходимости дыхательных путей	Бронходилататор	Ингаляции	2,5 мг каждые 4–6 ч
Левальбутерол	Восстановление проходимости дыхательных путей	Бронходилататор	Ингаляции	0,63–1,25 мг каждые 4–6 ч
Будесонид	Противовоспалительный эффект	Кортикостероид	Ингаляции	0,25–1,0 мг х 2 раза в день
Будесонид-формотерол	Восстановление проходимости дыхательных путей	Кортикостероид-бронходилататор	Ингаляции	2 впрыскивания х 2 раза в день
Флутиказон-сальметерол	Восстановление проходимости дыхательных путей	Кортикостероид-бронходилататор	Ингаляции	1 впрыскивание х 2 раза в день
Гипертонические солевые растворы 3% и 7%	Восстановление проходимости дыхательных путей		Ингаляции	4 мл х 2 раза в день
Азитромицин	Противовоспалительный эффект	Макролид	Per os	250–500 мг х 3 раза в неделю
Монтелукаст	Противовоспалительный эффект	Ингибитор лейкотриеновых рецепторов	Per os	6 мес. – 5 лет: 4 мг х 1 раз в день; 6–14 лет: 5 мг х 1 раз в день; 15 лет и старше: 10 мг х 1 раз в день
N-АЦЦ	Редукция слепков	Муколитик	Ингаляции	Младенцы: 10%-ный раствор 1–2 мл х 3–4 раза в день; 20%-ный раствор 2–4 мл х 3–4 раза в день Дети: 10%-ный раствор 3–5 мл х 3–4 раза в день; 20%-ный раствор 6–10 мл х 3–4 раза в день Подростки: 10%-ный или 20%-ный раствор 5–10 мл х 3–4 раза в день
Дорназа α	Редукция слепков	Муколитик	Ингаляции	2,5 мг х 1–2 раза в день
Алтеплаза	Редукция слепков	Тромболитик Тканевой активатор плазминогена	Ингаляции	Начальная доза 10–12 мг, затем по 5 мг каждые 4–6 ч
Стандартный нефракционированный гепарин (UTF)		Антикоагулянт	Ингаляции Подкожно	5000 ед. каждые 8 ч По справочнику доза может варьировать

терапию тканевым активатором плазминогена. Тканевой активатор плазминогена (Алтеплаза) является тромболитическим средством, и при соединении с фибрином, который является важной составной частью бронхиальных слепков, и к которому Алтеплаза имеет высокое сродство, стимулирует переход связанного с фибрином плазминогена в активный плазмин. В результате происходит деградация фибрина и уменьшение веса слепков на 68% [47, 52].

В 2014 г. сотрудниками Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, СПбГПМУ Минздрава России, СПбГМУ им. И.П. Павлова и Детской городской больницы Святой Ольги Санкт-Петербурга опубликованы результаты успешного использования ингаляций Вентависа (Илопроста – антиагреганта, синтетического аналога простаглицина) и 3%-ного раствора NaCl у мальчика 2,5 лет с пластическим бронхитом. Вентавис стимулировал эндогенную фибринолитическую активность и способствовал удалению бронхиальных слепков, содержащих фибрин [9].

В тех случаях когда бронхиальные слепки не откашливаются, имеется ателектаз (постоянный спутник пластического бронхита), необходимо проведение бронхоскопии с целью удаления слепков [13, 53]. Анализ эффективности эндобронхиального применения муколитических средств у взрослых пациентов с пластическим бронхитом, выполненный сотрудниками НИИ пульмонологии Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова, показал, что выбор терапии зависит от клинической и эндоскопической картины заболевания. Расправление ателектазов только с помощью медикаментозной терапии маловероятно, в то время как лечебная бронхоскопия с внутрибронхиальным введением муколитических средств позволяет добиться выздоровления у 100% взрослых пациентов [13, 53].

Рекомендации по выбору типичной медикаментозной терапии в острой ситуации и при хроническом течении пластического бронхита приведены в табл. 3, 4.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ И АППАРАТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Детям с пластическим бронхитом рекомендуется назначение традиционных физиотерапевтических методов терапии, из которых лучшими считаются постуральный дренаж, вибрирующая система для очистки легких с положительным давлением на выдохе и выдох с открытой голосовой щелью в положении больного на боку [54]. Физиотерапевтические методы лечения не дают бронхам слипаться во время выдоха, поддерживают их в полностью раскрытом состоянии, что позволяет удалять мокроту из мелких бронхов. При использовании физиотерапевтических методов отмечается статистически значимое улучшение течения заболевания, уменьшаются частота кашля и тахипноэ, увеличивается толерантность к физической нагрузке в 2–4 раза [54]. Однако развитие тяжелой дыхательной недостаточности и формирование ателектазов могут потребовать назначения

экстракорпоральной мембранной оксигенации, неинвазивных методов вентиляции легких, высокочастотной компрессии грудной клетки [55–58].

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ (ЭКМО)

Как правило, длительность ЭКМО в среднем составляет 7–10 дней. Описаны случаи экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных при энтеровирусном миокардите [59]. Успешная терапия с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации была подробно описана M. Tonan et al. при тяжелом течении астма-ассоциированного пластического бронхита с тотальным ателектазом левого легкого у 11-летней девочки [60] и T. Nojima [61] – у 5-летнего мальчика с пластическим бронхитом. Однако ЭКМО имеет ряд противопоказаний, которые не позволяют использовать ее как рутинный метод.

ДВУХФАЗНАЯ КИРАСНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ

В начале 1990-х годов в терапию пациентов с острой дыхательной недостаточностью различной этиологии была впервые внедрена неинвазивная вентиляция легких. Одним из методов неинвазивной вентиляции является двухфазная кирасная вентиляция (Biphasic cuirass ventilation). Нагрудная кираса, используемая для неинвазивной вентиляции легких, состоит из куполообразной пластиковой оболочки, которая закрывает грудную клетку и верхнюю часть живота пациента и двигателя, который соединен с пластиковой оболочкой с помощью армированного проволокой шланга (рис. 12–15).

Двухфазная экстраторакальная кирасная вентиляция (Biphasic cuirass ventilation – BCV) – это форма неинвазивной экстраторакальной механической вентиляции с положительным и отрицательным давлением. Отмечено положительное влияние BCV на течение пластического бронхита с ателектазами у детей и взрослых [56–58, 62, 63].

Как показывают многочисленные исследования, двухфазная кирасная вентиляция (BCV) снижает потребность в эндотрахеальной интубации при тяжелых обострениях хронической обструктивной болезни легких, сокращает время пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии, позволяет избежать осложнения, связанного с инвазивной ИВЛ [64].

Согласно обзору, представленному D.M. Linton [65], двухфазная кирасная вентиляция (BCV) является обоснованным и ценным методом вентиляции легких у определенной группы пациентов. BCV может быть использована в чрезвычайных ситуациях, когда отсутствуют специалисты по эндотрахеальной интубации, или когда врачи или парамедики вряд ли смогут интубировать пациентов, находящихся без сознания или парализованных, достаточно быстро, чтобы спасти их жизнь (например, в ситуациях биологической или химической войны). По данным R. Ben-Abraham et al. [66], в симулированных экстремальных условиях наложение кирасы было выполнено

● **Рисунок 12.** Портативный аппарат для двухфазной экстракорпоральной кирасной вентиляции легких [56, 57]

● **Figure 12.** A portable device for biphasic extracorporeal cuirass ventilation [56, 57]



● **Рисунок 13.** Экспериментальное животное во время проведения двухфазной экстракорпоральной торакальной вентиляции [56, 57]

● **Figure 13.** An experimental animal during biphasic extracorporeal thoracic ventilation [56, 57]



● **Рисунок 14.** Двухфазная экстраторакальная кирасная вентиляция [46]

● **Figure 14.** Biphasic extrathoracic cuirass ventilation [46]



● **Рисунок 15.** Обширный правосторонний ателектаз. После использования двухфазной кирасной вентиляции ателектаз значительно уменьшился [58]

● **Figure 15.** Extensive right-sided atelectasis. Atelectasis was decreased significantly after applying biphasic cuirass ventilation [58]



быстрее, чем традиционной эндотрахеальной интубации для проведения ИВЛ (102 +/- 9 сек и 177 +/- 31 сек соответственно, $P < 0,01$).

Накопившиеся клинические данные подтверждают возможность использования двухфазной кирасной вентиляции у детей первого года жизни, находящихся в критическом состоянии и требующих дополнительной респираторной поддержки [64], у детей старшего возраста с миопатией и напряженным пневмотораксом, когда BCV помогает осуществить экскурсию грудной клетки за счет отрицательного давления [67]. Известно, что в период пандемии COVID-19 для обеспечения отрицательной неинвазивной вентиляции легких была внедрена BCV [63], позволившая уйти от длительной ИВЛ, обусловленной слабостью дыхательной мускулатуры и формированием фиброза, обеспечить успешную деэскалацию терапии и отменить другие методы неинвазивной вентиляции легких.

ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ КОМПРЕССИЯ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ АППАРАТА VEST («ЖИЛЕТ»)

Высокочастотные колебания грудной стенки (HFCWO) уже давно используются для клиренса дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [68]. Использование высокочастотной компрессии легких в комплексной терапии пластического бронхита позволяет добиться более быстрого и полного улучшения дренажной функции бронхов [9]. Высокочастотная компрессия легких может проводиться в положении сидя и с одновременным спонтанным дыханием под повышенным давлением через назальную маску [54].

Аппараты для удаления мокроты (откашливатели, Cough Assist device, помощник кашля). Удаляют мокроту из респираторного тракта посредством постепенного увеличения давления воздуха, а затем быстрой его смены на отрицательное давление, что вызывает естественный глубокий кашель.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Диагноз был поставлен в пульмонологическом центре Морозовской детской клинической больницы в 2018 г. В данном клиническом примере представлен очередной эпизод рецидива пластического бронхита в период госпитализации ребенка в больницу имени З.А. Башляевой с 7 марта 2020 г. по 22 марта 2020 г.

Мальчик, возраст 3 года. Родился от третьей беременности, близкородственного брака (мать и отец – двоюродные брат и сестра). В семье 3 детей: девочка 11 лет, мальчик 8 лет, мальчик 3 года). Роды оперативные из-за нарастающей гипоксии плода. Гестационный возраст 39–40 нед. Масса при рождении – 2900,0; длина – 47 см (массо-ростовой показатель – 61,7). Естественное вскармливание до года. Со слов мамы, плохо прибавлял в весе. Отмечались аллергические реакции на рис и коровье молоко, частые острые респираторные заболевания.

С 16.02.2020 по 04.03.2020 находился на очередном обследовании и лечении в Морозовской больнице с диагнозом «Идиопатический пластический бронхит. Острая внебольничная двусторонняя пневмония. Ателектаз обоих легких. Левосторонний гидроторакс. Дыхательная недостаточность 3-й ст.». С целью санации дыхательных путей проводилась бронхоскопия, после которой отмечалось ухудшение состояния ребенка, потребовавшее перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, проведения ИВЛ. После улучшения и стабилизации состояния был выписан из больницы 4 марта 2020 г. с рекомендациями по наблюдению ребенка в амбулаторных условиях.

Спустя 2 дня, 6 марта 2020 г., появились насморк, кашель и тахипноэ. Температура сохранялась в пределах нормы, показатели SpO_2 в домашних условиях колебались от 89 до 90%. Вечером, 7 марта, состояние мальчика ухудшилось: отмечалось нарастание одышки и беспокойство. Была вызвана скорая медицинская помощь, по экстренным показаниям ребенок доставлен в больницу имени З.А. Башляевой и госпитализирован в педиатрическое отделение 7 марта в 21:30. При осмотре в отделении состояние ребенка расценено как тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью II–III ст. (сатураированный кислород в условиях палаты – 85%). Частота сердечных сокращений – 140/мин, частота дыхания – 46/мин. Дыхание жесткое, ослаблено в верхних отделах обоих легких, выслушивается большое количество сухих и влажных хрипов. Выдох удлиннен. Вес ребенка – 12 кг, рост – 90 см. Температура при поступлении – 36,6 °C. Имеется деформация ногтевых пластин в форме «часовых стекол». При поступлении в педиатрическое отделение сразу же назначены ингаляции с пульмикортом, беродуалом. Внутрь – амброксол по 1,2 мл и клацид 90 мг x 2 раза в день. В 9:00 утра 8 марта отмечается резкое ухудшение состояния, нарастание клинических признаков дыхательной недостаточности. В связи с ухудшением состояния переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных.

В отделении реанимации и интенсивной терапии назначено лечение:

- Цепим 100 мг/кг/сут (по 600 мг x 2 раза)
- Ванкомицин 40 мг/кг/сут (160 мг x 3 раза)
- Клацид 15 мг/кг/сут
- Энтеральное питание (Клинутрен + оральная регидратация)
- Инфузионная терапия в объеме 450–740 мл/сут
- Беродуал, пульмикорт и лазолван в ингаляциях.

В общем анализе крови в отделении реанимации обращал на себя внимание высокий уровень эозинофилов: 13, 18, 11% в 3 последовательных анализах. На фоне проводимой терапии состояние мальчика улучшилось. 10 марта 2020 г. переведен в 3-е инфекционное отделение с диагнозом «ОРВИ. Обструктивный бронхит. Двусторонняя пневмония».

В инфекционном отделении состояние мальчика средней тяжести. Во время осмотра обращала внимание бледность кожного покрова (гемоглобин – 100 г/л),

● **Таблица 5.** Общий анализ крови
● **Table 5.** Complete blood count

Показатели	Лейкоциты х 10 ⁹ /л	Лимфоциты х 10 ⁹ /л	Моноциты х 10 ⁹ /л	Сегментоядерные нейтрофилы х 10 ⁹ /л	Лимфоциты %	Моноциты %	Сегментоядерные нейтрофилы %	Гемоглобин г/л	Эритроциты х 10 ¹² /л	Гематокрит %	Тромбоциты х 10 ⁹ /л	СОЭ мм/час
Дата/ Значения	07.03.2020											
	18,8	5,6	1,65	12,1	29,9	8,8	64,3	106	4,26	30,2	358	3
	08.03.2020											
	14,6	6,9	0,438	7,2	47,5	3	49,5	103	4,35	33	398	6
	09.03.2020											
	11,7	6,6	0,304	4,8	56,4	2,6	41	100	4,35	32,7	347	4
	12.03.2020											
	15,0	8,0	0,450	6,6	53,3	3	43,7	114	4,56	31,3	328	2

при аускультации выслушивались единичные непостоянные сухие хрипы. Со слов мамы, ребенка постоянно беспокоили приступы мучительного кашля в ночное время, ближе к 4:00 утра. Мокроту не откашливает, приступ кашля снимается ингаляцией беродуала.

Результаты обследования. Биохимический анализ крови от 19 марта 2020 г. без патологических изменений. Копрограмма от 19 марта 2020 г.: рН – 6,0. Мышечные волокна с исчерченностью (+). Мышечные волокна без исчерченности (+). Нейтральный жир отсутствует. Жирные кислоты (+). Мыла жирных кислот (++). Растительная клетчатка (+++). Крахмал (++). Лейкоциты отсутствуют. Эритроциты отсутствуют. Дрожжевые клетки (++)

В общем анализе мочи незначительная протеинурия (белок 0,1 г/л) (табл. 5).

В инфекционном отделении продолжена терапия, назначенная в отделении реанимации и интенсивной терапии:

- Цепим внутривенно 100 мг/кг/сут (по 600 мг х 2 раза)
- Ванкомицин внутривенно 40 мг/кг/сут (160 мг х 3 раза)
- Клацид per os 15 мг/кг/сут
- Беродуал, пульмикорт в ингаляциях
- Амбробене по 1,0 мл х 2 раза
- Аципол по 1 кап. х 2 раза в день
- Вибрационный массаж грудной клетки.

В связи с отсутствием положительной динамики проведен консилиум. Согласно заключению консилиума, в клиническом течении болезни обращает на себя внимание затяжной малопродуктивный кашель, признаки хронической обструктивной болезни легких: частые ОРЗ, отставание в физическом развитии (имеется хроническая недостаточность питания), формирование сердечного горба, форма ногтей в виде «часовых стекол». Осмотрен фтизиатром (данных за туберкулез нет, диаскин-тест отрицательный) и аллергологом (у ребенка имеет место

хроническое бронхолегочное заболевание, возможно, идиопатический пластический бронхит, высокая вероятность пищевой аллергии к белкам коровьего молока). На фоне проводимой терапии состояние мальчика улучшилось, ребенок стал активнее, температура не повышалась. Однако сохранялся малопродуктивный кашель, при физической нагрузке отмечалась одышка, по всем полям выслушивались рассеянные сухие хрипы и влажные разнокалиберные при глубоком вдохе. 22 марта 2020 г. в состоянии средней тяжести переведен в пульмонологическое отделение Морозовской городской детской клинической больницы для дальнейшей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные литературные данные и клинический случай подтверждают сложность терапии пластического бронхита у детей. По нашему мнению, необходима разработка клинических рекомендаций по ведению детей с подобным редким заболеванием, каким является пластический бронхит. В сложных клинических ситуациях, когда не удается в течение нескольких дней добиться ликвидации синдрома бронхиальной обструкции, важно исключить у ребенка пластический бронхит, особенно если в анамнезе имеются сведения о перенесенной кардиохирургической операции. Современные инструментальные методы обследования детей с бронхолегочными заболеваниями позволяют выявить наличие ателектазов, постоянных спутников пластического бронхита, определиться с необходимостью проведения бронхоскопии и подтвердить или опровергнуть диагноз.



Поступила / Received 08.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 24.01.2024
Принята в печать / Accepted 26.01.2024

Список литературы / References

- Johnson RS, Sita-Lumsden EG. Plastic bronchitis. *Thorax*. 1960;15(4):325–332. <https://doi.org/10.1136/thx.15.4.325>.
- Cook A. Plastic or fibrinous bronchitis. *Hospital (Lond 1886)*. 1894;15(381):240–242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29830825>.
- Douglas. Case of Plastic Bronchitis, with "Quasi" Diphtheritic Exudation. *Edinb Med J*. 1868;14(1):1–5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29639598>.
- Singh K. A Case of Plastic Bronchitis. *Ind Med Gaz*. 1948;83(8):375–376. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29015425>.

5. Ntiamoah P, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Mehta AC. Recycling plastic: diagnosis and management of plastic bronchitis among adults. *Eur Respir Rev*. 2021;30(161):210096. <https://doi.org/10.1183/160006170096-2021>.
6. Oliver T. Remarks on Plastic or Croupous Bronchitis. *Br Med J*. 1899;2:69–72. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.2010.69-a>.
7. Колганова НИ, Овсянников ДЮ, Малахов АБ, Старевская СВ, Орлов АБ, Абрамян МА и др. Пластический бронхит у детей: результаты многоцентрового исследования. *Практика педиатра*. 2023;(2):35–41. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2023/02/27882/>.
8. Малахов АБ, Яблокова ЕА, Ткачев МИ, Коваленко ИВ, Соколина ИА. Течение пластического бронхита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(3):65–72. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200348>.
9. Малахов АБ, Яблокова ЕА, Ткачев МИ, Коваленко ИВ, Соколина ИА. The course of plastic bronchitis in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(3):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200348>.
10. Орлов АБ, Кузьмина МС, Желенина ЛА, Матвеев ВС. Четыре случая пластического бронхита у детей 2–7 лет. Лечение с использованием бронхоскопии, аэрозольной Илопроста и 3% раствора NaCl. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(2):113–119. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/stshcz>.
11. Орлов АВ, Кузьмина МС, Желенина ЛА, Матвеев ВС. Four cases of plastic bronchitis in children aged 2–7 years. Treatment with a bronchoscopy, aerosol therapy (iloprost and 3% solution of NaCl). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2014;6(2):113–119. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/stshcz>.
12. Brogan TV, Finn LS, Pyskaty DJ, Redding GJ, Ricker D, Inglis A, Gibson RL. Plastic bronchitis in children: a case series and review of the medical literature. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(6):482–487. <https://doi.org/10.1002/ppul.10179>.
13. Chhabada S, Khanna S. Plastic Bronchitis. *Anesthesiology*. 2020;133(2):429. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003381>.
14. Brooks K, Caruthers RL, Schumacher KR, Stringer KA. Pharmacotherapy Challenges of Fontan-Associated Plastic Bronchitis: A Rare Pediatric Disease. *Pharmacotherapy*. 2013;33(9):922–934. <https://doi.org/10.1002/phar.1290>.
15. Молодцова В, Собченко С, Старевская С. Роль бронхоскопии в лечении пластического бронхита. *Врач*. 2015;(7):8–12. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/en/25877305-2015-07-02>.
16. Молодцова В, Собченко С, Старевская С. Role of bronchofibroscopy in the treatment of plastic bronchitis. *Vrach*. 2015;(7):8–12. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/en/25877305-2015-07-02>.
17. Okada Y, Okada A, Narumiya H, Iiduka R, Katsura K. Bloody Bronchial Cast Formation Due to Alveolar Hemorrhage Associated with H1N1 Influenza Infection. *Intern Med*. 2017;56(20):2747–2751. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8137-16>.
18. Park JY, Elshami AA, Kang DS, Jung TH. Plastic bronchitis. *Eur Respir J*. 1996;9(3):612–614. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09030612>.
19. Patel N, Patel M, Inja R, Kravac A, Lechner AJ. Plastic Bronchitis in Adult and Pediatric Patients: A review of its Presentation, diagnosis, and treatment. *Missouri Medicine*. 2021;118(4):363–373. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373673/>.
20. Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, Matsui H, Harada Y, Uchida S. Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(5):1232–1233. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.05.067>.
21. Okada S, Muneuchi J, Nagatomo Y, Yokota C, Ohmura J, Yamamoto J et al. Successful Treatment of Protein-Losing Enteropathy and Plastic Bronchitis by Biphasic Cuirass Ventilation in a Patient with Failing Fontan Circulation. *Int Heart J*. 2018;59(4):873–876. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-285>.
22. Do P, Randhawa I, Chin T, Parsapour K, Nussbaum E. Successful Management of Plastic Bronchitis in a Child Post Fontan: Case Report and Literature Review. *Lung*. 2012;190(4):463–468. <https://doi.org/10.1007/s00408-012-9384-x>.
23. Werkhaven J, Holinger LD. Bronchial casts in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96(1):86–92. <https://doi.org/10.1177/000348948709600121>.
24. Larue M, Gossett JG, Stewart RD, Backer CL, Mavroudis C, Jacobs ML. Plastic Bronchitis in Patients With Fontan Physiology: Review of the Literature and Preliminary Experience With Fontan Conversion and Cardiac Transplantation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2012;3(3):364–372. <https://doi.org/10.1177/2150135112438107>.
25. Madsen P, Shah S, Rubin B. Plastic bronchitis: new insights and a classification scheme. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6(4):292–300. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2005.09.001>.
26. Rüegger CM, Bär W, Iseli P. Simultaneous atelectasis in human bocavirus infected monozygotic twins: was it plastic bronchitis? *BMC Pediatrics*. 2013;13:209. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-209>.
27. Wiggins J, Sheffield E, Jeffery PK, Geddes DM, Corrin B. Bronchial casts associated with hilar lymphatic and pulmonary lymphoid abnormalities. *Thorax*. 1989;44(3):226–227. <https://doi.org/10.1136/thx.44.3.226>.
28. Biko DM, DeWitt AG, Pinto EM, Morrison RE, Johnstone JA, Griffis H et al. MRI Evaluation of Lymphatic Abnormalities in the Neck and Thorax after Fontan Surgery: Relationship with Outcome. *Radiology*. 2019;291(3):774–780. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019180877>.
29. Dori Y, Keller MS, Rome JJ, Gillespie MJ, Glatz AC, Dodds K et al. Percutaneous lymphatic embolization of abnormal pulmonary lymphatic flow as treatment of plastic bronchitis in patients with congenital heart disease. *Circulation*. 2016;133(12):1160–1170. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019710>.
30. Иткин ГП, Иткин МГ. Лимфатическая система – забытая область? *Вестник травматологии и искусственных органов*. 2016;18(3):145–151. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-3-145-157>.
31. Itkin GP, Itkin MG. Lymphatic system: a forgotten area? *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18(3):145–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-3-145-157>.
32. Камалтынова ЕМ, Кривошеков ЕВ, Янулевич ОС, Кавардакова ЕС. Пластический бронхит, ассоциированный с корригированным пороком сердца у ребенка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(2):180–186. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-180-186>.
33. Kamaltynova EM, Krivoshchekov EV, Yanulevich OS, Kavardakova ES. Plastic bronchitis associated with corrected cardiac anomaly in a child. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(2):180–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-180-186>.
34. Wang Y, An S. Plastic bronchitis associated with influenza A virus in children with asthma. *J Int Med Res*. 2021;49(12):1–7. <https://doi.org/10.1177/03000605211065370>.
35. Griffiths ER, Kaza AK, Wyler von Ballmoos MC. Evaluating Failing Fontans for Heart Transplantation: Predictors of Mortality. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(2):558–564. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.03.085>.
36. Caruthers RL, Kempa M, Loo A, Gulbransen E, Kelly E, Erickson SR et al. Demographic characteristics and estimated prevalence of Fontan-associated plastic bronchitis. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(2):256–261. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0430-5>.
37. Humes RA, Mair DD, Porter CB, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Results of the modified Fontan operation in adults. *Am J Cardiol*. 1988;61(8):602–604. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90772-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90772-2).
38. Hess NR, Piercecchi C, Desai N, Fisher MR, Lee EN, Force SD. Successful Thoracic Duct Ligation for Plastic Bronchitis in an Adult. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(6):539–540. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.12.055>.
39. Mair DD, Hagler DJ, Julsrud PR, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Early and Late Results of the Modified Fontan Procedure for Double Inlet Left Ventricle: The Mayo Clinic Experience. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(7):1727–1732. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90511-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90511-7).
40. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol*. 2019;74(3):223–232. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.02.016>.
41. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26(3):240. <https://doi.org/10.1136/thx.26.3.240>.
42. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2016. 3474 p.
43. Norwood WJ Jr, Jacobs ML, Murphy JD. Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(6):1025–1030. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)90065-c](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90065-c).
44. Puga FJ. Modified Fontan Procedure for Hypoplastic Left Heart Syndrome After Palliation With the Norwood Operation. *JACC*. 1991;5(17):1150–1151. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90846-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90846-2).
45. Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li L, Hinck CA et al. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation. Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1700–1710. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.065>.
46. Schumacher KR, Singh TP, Kuebler J, Aprile K, O'Brien M, Blume ED. Risk Factors and Outcome of Fontan-Associated Plastic Bronchitis: A Case-Control Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000865. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000865>.
47. Ugaki S, Lord DJE, Sherwood MC, Winlaw DS. Lymphangiography is a diagnostic and therapeutic intervention for patients with plastic bronchitis after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(2):e47–49. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.04.051>.
48. Kirschen MP, Dori Y, Itkin M, Licht DJ, Ichord R, Vossough A. Cerebral Lipiodol Embolism after Lymphatic Embolization for Plastic Bronchitis. *J Pediatr*. 2016;176:200–203. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.036>.

44. Shah SA, Drinkwater DC, Christian KG. Plastic Bronchitis: Is Thoracic Duct Ligation a Real Surgical Option? *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6):2281–2283. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.07.004>.
45. Majdalany BS, Khayat M, Sanogo ML, Saad WE, Khaja MS. Direct trans-cervical endolymphatic thoracic duct stent-graft for plastic bronchitis. *Lymphology.* 2018;51(3):97–101. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422431/>.
46. Clinkscales W, Spence M, Gleysteen J, Hayes N, Izaguirre E, Wakefield D et al. Novel Use of Biphasic Cuirass Ventilation During Definitive Radiation Therapy: A Technical Report. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(3):e276–e281. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.08.003>.
47. Costello JM, Steinhorn D, McColley S, Gerber ME, Kumar SP. Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatrics.* 2002;109(4):e67. <https://doi.org/10.1542/peds.109.4.e67>.
48. Kumar A, Jat KR, Srinivas M, Lodha R. Nebulized N-Acetylcysteine for Management of Plastic Bronchitis. *Indian Pediatr.* 2018;55(8):701–703. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218522/>.
49. Xiong L, Rao X, Peng X, Zhang G, Liu H. Management of Plastic Bronchitis Using α -Chymotrypsin: A Novel Treatment Modality. *Cureus.* 2021;13(2):e13551. <https://doi.org/10.7759/cureus.13551>.
50. Manna SS, Shaw J, Tibby SM, Durward A. Treatment of plastic bronchitis in acute chest syndrome of sickle cell disease with intratracheal rDNase. *Arch Dis Child.* 2003;88(7):626–627. <https://doi.org/10.1136/adc.88.7.626>.
51. Heath L, Ling S, Racz J, Mane G, Schmidt L, Myers JL et al. Prospective, longitudinal study of plastic bronchitis cast pathology and responsiveness to tissue plasminogen activator. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(8):1182–1189. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-0058-x>.
52. Wakeham MK, Van Bergen AH, Torero LE, Akhter J. Long-term treatment of plastic bronchitis with aerosolized tissue plasminogen activator in a Fontan patient. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):76–78. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149320.06424.1D>.
53. Moser C, Nussbaum E, Cooper DM. Plastic Bronchitis and the Role of Bronchoscopy in the Acute Chest Syndrome of Sickle Cell Disease. *Chest.* 2001;120(2):608–613. <https://doi.org/10.1378/chest.120.2.608>.
54. Bellone A, Lascioli R, Raschi S, Guzzi L, Adone R. Chest physical therapy in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis: effectiveness of three methods. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(5):558–560. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(00\)90034-0](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(00)90034-0).
55. Chatburn RL. High-Frequency Assisted Airway Clearance. *Respir Care.* 2007;52(9):1224–1235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716388/>.
56. Gur I, Shapira S, Katalan S, Rosner A, Baranes S, Grauer E et al. Biphasic cuirass ventilation is better than bag-valve mask ventilation for resuscitation following organophosphate poisoning. *Toxicol Rep.* 2015;2:40–45. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2014.11.001>.
57. Gur I, Eisenkraft A, Bar-Yishay E. The Application of Biphasic Extrathoracic Cuirass-Assisted Ventilation in Normal Subjects Wearing Chemical – Biological – Radiological – Nuclear (CBRN) Gas Masks. *Mil Med.* 2017;182(3):e1801–e1805. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-16-00275>.
58. Kato K, Sato N, Takeda S, Yamamoto T, Munakata R, Tsurumi M et al. Marked Improvement of Extensive Atelectasis by Unilateral Application of the RTX Respirator in Elderly Patients. *Inter Med.* 2009;48(16):1419–1423. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1988>.
59. Cortina G, Best D, Deisenberg M, Chiletto R, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal collapse caused by enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(4):F370–F376. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-31242>.
60. Tonan M, Hashimoto S, Kimura A, Matsuyama H, Kinose H, Sawada M. Successful treatment of severe asthma-associated plastic bronchitis with extracorporeal membrane oxygenation. *J Anesth.* 2012;26(2):265–268. <https://doi.org/10.1007/s00540-011-1288-z>.
61. Nojima T, Naito H, Obara T, Tsukahara K, Nakao A. Plastic Bronchitis in a Five-Year-Old Boy Treated Using Extracorporeal Membrane Oxygenation; a Case Report. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e16. <https://doi.org/10.22037/aaem.v9i1.1014>.
62. Mori H, Shono A, Hirade R, Nikai T, Saito Y. Biphasic Cuirass Ventilation During Anesthesia for Tracheobronchial Stent Insertion or Removal by a Rigid Bronchoscope: A Case Report. *A&A Practice.* 2018;10(8):198–200. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000660>.
63. Almeida Borges J, Esquinas AM. Biphasic cuirass ventilation in the escalation of non-invasive ventilation in COVID-19: Case report and review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2023;93(4). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2023.2510>.
64. Klonin H, Bowman B, Peters M, Raffeeq P, Durward A, Bohn DJ et al. Negative pressure ventilation via chest cuirass to decrease ventilator-associated complications in infants with acute respiratory failure: a case series. *Respir Care.* 2000;45(5):486–490. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10813224/>.
65. Linton DM. Cuirass ventilation: a review and update. *Crit Care Resusc.* 2005;7(1):22–28. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16548815/>.
66. Ben-Abraham R, Gur I, Bar-Yishay E, Lin G, Blumenfeld A, Kalmovich B, Weinbroum AA. Application of a cuirass and institution of biphasic extrathoracic ventilation by gear-protected physicians. *J Crit Care.* 2004;19(1):36–41. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2004.02.007>.
67. Hino H, Suzuki Y, Ishii E, Fukuda M. Biphasic cuirass ventilation for treatment of an air leak after pneumothorax in a patient with nemaline myopathy: a case report. *J Anesth.* 2016;30(6):1087–1090. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2250-x>.
68. Barto TL, Maselli DJ, Daignault S, Stiglich J, Porter J, Kraemer C, Hansen G. Real-life experience with high-frequency chest wall oscillation vest therapy in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620932508. <https://doi.org/10.1177/1753466620932508>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Н. Горьяйнова, И.Н. Захарова

Концепция и дизайн исследования – А.Н. Горьяйнова, И.Н. Захарова

Написание текста – А.Н. Горьяйнова

Сбор и обработка материала – А.Н. Горьяйнова, М.А. Анцупова, Н.В. Лобань, В.В. Короид, М.А. Чурносорова, О.И. Елфимова, Н.В. Короид, Н.Е. Кузина

Обзор литературы – А.Н. Горьяйнова

Анализ материала – А.Н. Горьяйнова, И.Н. Захарова

Редактирование – А.Н. Горьяйнова, А.Н. Анцупова, Э.Р. Самитова, И.Н. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandra N. Goryainova, Irina N. Zakharova

Study concept and design – Aleksandra N. Goryainova, Irina N. Zakharova

Text development – Aleksandra N. Goryainova

Collection and processing of material – Aleksandra N. Goryainova, Margarita A. Antsupova, Natalia V. Loban, Vladislav V. Koroid, Maria A. Churnosova, Olga I. Elfimova, Natalia V. Koroid, Natalia E. Kuzina

Literature review – Aleksandra N. Goryainova

Translation into English – Aleksandra N. Goryainova

Material analysis – Aleksandra N. Goryainova, Irina N. Zakharova

Editing – Aleksandra N. Goryainova, Margarita A. Antsupova, Elmira R. Samitova, Irina N. Zakharova

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Горяйнова Александра Никитична, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; alex.goriaynowa@yandex.ru

Анцупова Маргарита Александровна, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; mancurova@inbox.ru

Самитова Эльмира Растямовна, заместитель главного врача, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; samitova_rudn@mail.ru

Лобань Наталья Викторовна, клинический фармаколог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; nv_loban@mail.ru

Короид Владислав Владимирович, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; korokos@list.ru

Чурносowa Мария Александровна, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; churnosowa.maria@yandex.ru

Елфимова Ольга Ивановна, врач-педиатр инфекционного отделения №3, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; m.d olenka@gmail.com

Короид Наталья Викторовна, заведующая инфекционным отделением №3, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; korokos@list.ru

Кузина Наталья Евгеньевна, врач-педиатр инфекционного отделения №3, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; n.e.kuzina@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksandra N. Goriaynova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Speransky Chair of Paediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; alex.goriaynowa@yandex.ru

Margarita A. Antsupova, Head of the Department of Intensive Care and Intensive Care for Infectious Patients, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; mancurova@inbox.ru

Elmira R. Samitova, Deputy Chief Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; samitova_rudn@mail.ru

Natalia V. Loban, Clinical Pharmacologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; nv_loban@mail.ru

Vladislav V. Koroid, Intensive Care Physician of the Intensive Care Unit for Infectious Patients, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; korokos@list.ru

Maria A. Churnosova, Intensive Care Physician of the Intensive Care Unit for Infectious Patients, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; churnosowa.maria@yandex.ru

Olga I. Elfimova, Pediatrician, Infectious Diseases Department No. 3, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; m.d.olenka@gmail.com

Natalia V. Koroid, Head of the Infectious Diseases Department No. 3, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; korokos@list.ru

Natalia E. Kuzina, Pediatrician, Infectious Diseases Department No. 3, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; n.e.kuzina@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Формирование микробиоты младенца: мать – плацента – плод – ребенок

И.Н. Захарова^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, И.В. Бережная¹, Е.В. Скоробогатова², Д.К. Дмитриева¹, М.А. Черняева³, Д.М. Курбакова³

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 25373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51

Резюме

Кишечная микробиота – один из основных компонентов, влияющих на состояние здоровья человека. Становление микрофлоры кишечника начинается уже во внутриутробном периоде, однако наиболее интенсивная колонизация ребенка микроорганизмами матери и окружающей среды происходит в интранатальном и постнатальном периодах. Начало формирования микробиоты закладывает система «мать – плацента – плод». Материнская микробиота начинает изменяться во время беременности для модификации метаболизма, благоприятного для плода, и продолжается в течение всей беременности, оказывая влияние и на зарождение собственной микробиоты плода. На развитие микробиома плода также влияет микробиом матки, околоплодных вод и пуповины, хотя ранее считалось, что эти органы стерильны, как и кишечник плода. В ходе многолетних исследований данные утверждения были опровергнуты и в т. ч. было доказано существование отдельного микробиома мекония, не совпадающего с микробиотой матери. Постнатальные факторы, такие как способ родоразрешения и тип вскармливания, также влияют на становление кишечной микробиоты. Естественные роды подвергают младенцев воздействию влагалищной микробиоты матери. При кесаревом сечении ребенок подвергается воздействию микробиоты окружающей среды, что нарушает естественную микробную колонизацию. Грудное молоко обладает собственным микробиомом, который может меняться и подстраиваться под потребности ребенка. Исключительно грудное вскармливание влияет на уровень колонизации *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, которые метаболизируют олигосахариды грудного молока, в качестве побочного продукта продуцируя короткоцепочечные жирные кислоты. Для поддержания уровня *Bifidobacterium* на достаточном уровне с целью формирования здоровой микробиоты может быть использована пробиотическая терапия. В данном обзоре представлены этапы и условия формирования микробиоты кишечника младенца, а также их взаимосвязь в процессе онтогенеза.

Ключевые слова: микробиота, роль бактерий, плацента, плод, онтогенез, новорожденные

Для цитирования: Захарова ИН, Бережная ИВ, Скоробогатова ЕВ, Дмитриева ДК, Черняева МА, Курбакова ДМ. Формирование микробиоты младенца: мать – плацента – плод – ребенок. *Медицинский совет.* 2024;18(1):269–275. <https://doi.org/10.21518/ms2024-002>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infant microbiota formation: mother – placenta – fetus – baby

Irina N. Zakharova^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Irina V. Berezhnaya¹, Ekaterina V. Skorobogatova², Diana K. Dmitrieva¹, Maria A. Chernyaeva³, Daria M. Kurbakova³

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia

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

³ Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163004, Russia

Abstract

Gut microbiota is one of the main components that influence human health status. The gut microflora begins to establish as early as the prenatal period, however, the most intensive colonization of the infant by maternal and environment microorganisms occurs during the intranatal and postnatal periods. The mother-placenta-fetus system lays the foundation for early formation of microbiota. The maternal microbiota starts changing during pregnancy in order to modify metabolism to make it more favourable to the fetus, and continues throughout pregnancy, influencing the incubation of the fetus's own microbiota. The development of the fetal microbiome is also affected by the microbiome of the uterus, amniotic fluid and umbilical cord, although these organs were previously thought to be sterile, like the fetal gut. Multi-year research findings refuted these assertions and proved the existence of a separate meconium microbiome, which does not coincide with the maternal microbiota. The postnatal factors, such as mode of delivery and type of infant feeding, also influence the development of the gut microbiota. Vaginal birth exposes infants to maternal vaginal microbiota. During cesarean section, infants are exposed to environmental microbiota, which disrupts natural microbial colonization. Breast milk has its own microbiome, which can

change and adapt to the infant needs. Exclusive breastfeeding affects *Bifidobacterium* and *Bacteroides* colonization rates, which metabolize breast milk oligosaccharides, producing short-chain fatty acids as a byproduct. Probiotic therapy can be used to maintain sufficient levels of *Bifidobacterium* to form a healthy microbiota. This review presents the stages and conditions for the formation of the infant's gut microbiota, as well as the relationship between them in the course of ontogenesis.

Keywords: microbiota, role of bacteria, placenta, fetus, ontogenesis, newborns

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Skorobogatova EV, Dmitrieva DK, Chernyaeva MA, Kurbakova DM. Infant microbiota formation: mother – placenta – fetus – baby. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):269–275. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-002>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом эволюционировал вместе с человеком на протяжении всей истории. Несмотря на достигнутые успехи в изучении микробиома, все еще отсутствуют (или минимальны) данные насчет формирования микробиома некоторых органов, например, несколько затруднительным представляется изучение внутриутробной флоры плода. Наиболее изученным считается микробиом кишечника, активно изучаются оси микробиома: «кишечник – мозг», «кишечник – кожа», «кишечник – почка», «кишечник – кость» и др. Проект «Микробиом человека» сообщает о выделении только из фекалий человека более 3 000 видов бактерий [1]. При этом микробиом остается уникальным для каждого человека. На настоящий момент достоверно известно, что человеческий микробиом выполняет множество важных функций – от участия непосредственно в процессе переваривания пищи до формирования иммунитета. Также микробиота оказывает действие на психологическое здоровье и психические состояния. Нарушения в формировании и созревании микробиоты кишечника могут привести к пожизненным патологическим состояниям, например воспалительным заболеваниям кишечника, бронхиальной астме, сахарному диабету 1-го типа [2]. Микробиота кишечника влияет на энергетический баланс человека, извлекая энергию из неперевариваемых компонентов питания. Соединяясь с мозгом посредством нейронных связей, микробиом производит или способствует производству химических веществ, используемых мозгом для регулирования основных физиологических процессов и психических функций, таких как обучение, память и настроение. Некоторые штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* производят гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [3], которая является доминирующим нейротрансмиттером, ингибирующим нервные импульсы. Другие виды бактерий, такие как *Enterococcus* и *Escherichia*, а также некоторые штаммы *Candida*, способствуют образованию серотонина.

ПРЕНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Система «мать – плацента – плод» закладывает начало формирования микробиоты будущего новорожденного. Нормальная вагинальная флора у беременных женщин состоит из *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Atopobium*, *Dialister* и *Mega-sphaera* [4]. Во время

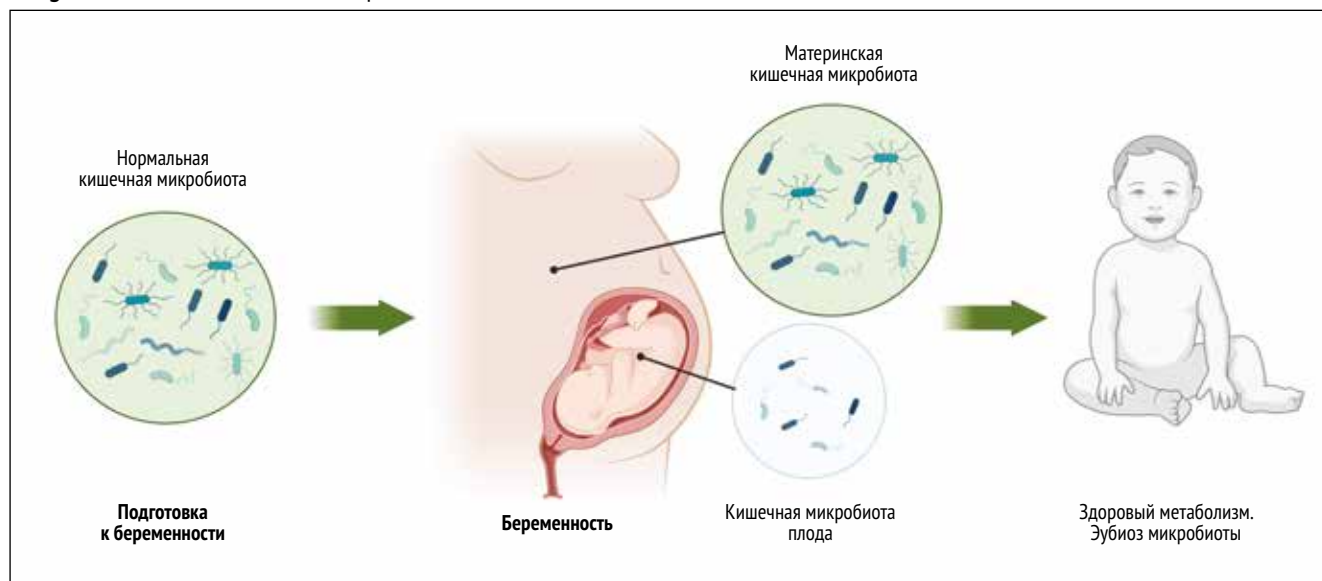
беременности материнский микробиом меняется. Отмечается увеличение бактериальной нагрузки, со второго триместра значительно изменяется кишечный микробиом: альфа-разнообразие уменьшается, увеличивается численность *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, а в третьем триместре снижается уровень продуцирующей бутират *Faecalibacterium* и повышается бета-разнообразие [5]. Перед родами снижаются титры *Lactobacillus*. Онтогенетический смысл изменений кишечной микробиоты в период беременности приспособительный: модификация направленности метаболизма, благоприятного для внутриутробно растущего плода [6].

Ранее считалось, что матка, а следовательно, и плод, и его кишечник полностью стерильны и собственным микробиомом не обладают. Плацента считалась барьером, предотвращающим контакт плода с материнским микробиомом. Однако в ходе исследований было обнаружено разнообразие микроорганизмов в меконии новорожденного ребенка, наличие собственного микробиома матки, околоплодных вод, пуповины и даже наличие в плаценте микропластика [7, 8]. Нестерильность мекония впервые была продемонстрирована в 2008 г. E. Jiménez на 21 новорожденных детях, преимущественно были выделены роды *Enterococcus* и *Staphylococcus*. Более того, авторы продемонстрировали, что при пероральном введении матери специфического штамма *Enterococcus faecium* он далее обнаруживался в микробном содержимом кишечника новорожденного [9]. Бактериальное разнообразие мекония в т. ч. зависит от срока гестации, и чем меньше гестационный возраст, тем ниже разнообразие и микробная колонизация [10]. Микроорганизмы обнаруживаются и в амниотической жидкости (рис. 1).

ОКОЛОПЛОДНЫЕ ВОДЫ В РАЗВИТИИ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Существование микробиоты околоплодных вод остается спорным вопросом. Традиционно обнаружение микроорганизмов в амниотической жидкости считалось неблагоприятным маркером инфекционного процесса, однако современные исследования как на мышиных, так и на человеческих моделях стойко демонстрируют наличие неинфекционной микробиоты в околоплодных водах. Например, в исследовании M. Collado в 2016 г. были проанализированы образцы фекалий матери, плаценты, околоплодных вод, молозива, мекония и фекалий младенцев у 15 пар «мать – ребенок», рассматривались

- **Рисунок 1.** Микробиота матери влияет на будущий микробиом плода
- **Figure 1.** Maternal microbiota impacts the future fetal microbiome



только доношенные дети, родившиеся путем планового кесарева сечения (для исключения переноса бактерий во время вагинальных родов). Образцы были проанализированы при помощи 16S рПНК-секвенирования. Наиболее распространенным типом микроорганизмов в околоплодных водах оказались протеобактерии с преобладанием *Enterobacter*, *Escherichia* и *Shigella*, вторым типом оказались *Propionibacterium*, и в менее чем в 1% встречались *Streptococcus* и *Staphylococcus*. *Lactobacillus* присутствовали в околоплодных водах в 1,5% от общего количества бактерий [11]. Таким образом, было продемонстрировано, что околоплодные воды содержат уникальные микробиомные сообщества, хотя само происхождение внутриутробных микроорганизмов все еще доподлинно неизвестно. Неясно, как осуществляется отбор определенных микробов в околоплодных водах; очевидным является взаимодействие между типичными факторами окружающей среды (например, pH, уровнем кислорода, источниками углерода), врожденным и приобретенным иммунитетом [6]. Высказывается предположение, что меконияльный микробиом происходит в т. ч. из проглоченных околоплодных вод [12]. Первое заглатывание околоплодных вод регистрируется уже на сроке 10 нед. гестации, а в последнем триместре плод может заглатывать до литра околоплодных вод в день [6].

РОЛЬ ПЛАЦЕНТЫ В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБИОТЫ ПЛОДА

Нормальное функционирование плаценты необходимо для роста и развития плода, а также для защиты плода от микробных патогенов. Установление состава собственного микробиома плаценты является несколько затруднительной задачей, т. к. микробное обсеменение плаценты длительное время считалось четким маркером инфекционного процесса. В настоящее время с помощью новейших методов секвенирования удалось установить,

что плацентарный микробиом характеризуется преобладанием протеобактерий по сравнению с другими участками тела и преимущественно состоит из непатогенной комменсальной микробиоты *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria*. Кроме того, в других исследованиях было обнаружено, что выделяемые из плаценты таксоны представляют собой виды, характерные скорее для полости рта, чем урогенитального тракта [13]. Например, *Fusobacterium nucleatum*, прикрепляясь к эпителиальным и эндотелиальным клеткам хозяина с помощью адгезина FadA, оказывает влияние на проницаемость и способен связывать сосудистый эндотелий. Кроме того, *Fusobacterium nucleatum*, вероятно, служит фактором стимуляции для *E. coli* – также широко распространенного таксона, выделенного из плаценты, а их совместное взаимодействие усиливало проницаемость эндотелия для *E. coli*. Это любопытное наблюдение коррелирует с известной связью заболеваний пародонта и риском преждевременных родов [14].

Исследование М. Stout в 2013 г. на 195 пациентах продемонстрировало наличие грамположительных и грамотрицательных бактерий в базальной пластинке. Внутриклеточные бактериальные включения обнаруживались в 26% случаев при самостоятельных родах в срок и в 54% случаев при преждевременных родах ($p = 0,02$), хориоамнионит встречался только у 17% пациентов. Проведенное исследование демонстрирует источником возможной внутриутробной колонизации базальную пластинку плаценты [15].

Особенности плаценты – анатомические, физиологические и иммунологические – направлены на предотвращение бактериальной колонизации. Однако микроорганизмы и вирусы способны преодолевать многоуровневую защиту, обеспечиваемую этими барьерами. Такими микроорганизмами являются *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Plasmodium spp.*, *Brucella spp.*, энтеровирусы, вирус краснухи, парвовирус [16].

СВЯЗЬ МЕЖДУ СПОСОБОМ РОДРАЗРЕШЕНИЯ И МИКРОБИОТОЙ НОВОРОЖДЕННОГО

Способ родоразрешения является одним из основополагающих факторов становления микробной флоры младенца [17]. Естественные роды подвергают младенцев воздействию микробов, которые колонизируют родовые пути матери. Это приводит к тому, что микробиота кишечника новорожденных аналогична микробиоте их матери и микрофлоре влагалища матери, где присутствует род *Bifidobacterium* – *B. longum* и *B. catenulatum* spp. Напротив, совпадения микробиоты матерей и детей, рожденных путем кесарева сечения, не наблюдалось. Микробиота была представлена *Enterobacter hormaechei*, *E. cancerogenus*; *Staphylococcus saprophyticus*, *S. lugdunensis*, *S. aureus*; *Streptococcus australis*; *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aegyptius*, *H. influenzae*, *H. haemolyticus* и *Veillonella dispar*, *V. parvula* [18]. Основным источником микроорганизмов для детей, рожденных путем кесарева сечения, является окружающая среда (операционный инструментарий, микрофлора родильного зала, палат, медицинского персонала и других новорожденных), что вместе с более длительными сроками пребывания в роддоме повышает риск инфицирования госпитальными штаммами (рис. 2) [19].

Кесарево сечение нарушает микробную колонизацию, что может привести к долгосрочным метаболическим

последствиям. Кроме того, существуют более высокие риски приобрести atopические заболевания в течение первых двух лет после рождения у детей, родившихся после кесарева сечения, по сравнению с детьми, рожденными естественным путем [20].

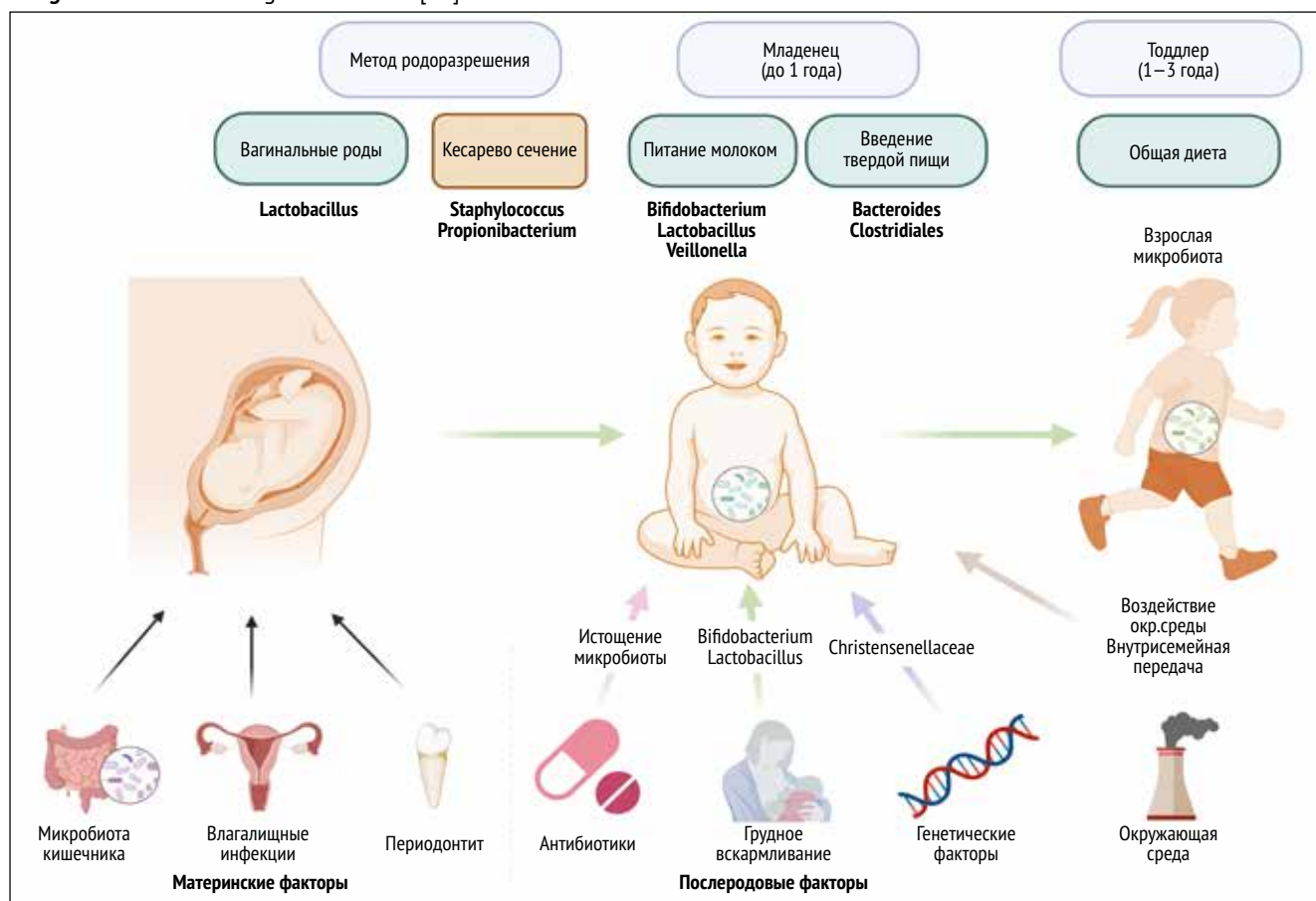
Микрофлора, характерная для первого дня жизни: *Leuconostoc citreum*, *Streptococcus mitis*, *Enterobacter* spp., *Lactococcus lactis*, на 2-й день жизни присоединяется *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter*, *S. mitis* и *Streptococcus salivarius*. Для 6-го дня жизни характерны *Clostridium difficile*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter*, *Enterobacter cloacae* и *E. coli* [19]. Микробный состав фекалий младенцев первой недели жизни значительно отличается от состава мекония, а на 3–4-й день жизни микробиота имеет значительное сходство с микробным составом молозива, что подтверждает вклад бактерий, содержащихся в грудном молоке, в становление и развитие кишечной флоры новорожденного [11, 21].

РОЛЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Исключительно грудное вскармливание рекомендуется Всемирной организацией здравоохранения минимум до 6 мес., а сохранение грудного вскармливания – до 2 лет¹ [22]. Грудное молоко – богатый источник

¹ Всемирная организация здравоохранения: питание детей грудного и раннего возраста. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.

- **Рисунок 2.** Формирование кишечной микробиоты [19]
- **Figure 2.** Formation of gut microbiota [19]



микроэлементов и макроэлементов, его состав меняется с ростом ребенка, подстраиваясь под новые пищевые потребности. Грудное молоко также обладает собственным изменяемым микробиомом. В нем доминируют стафило- и стрептококки, а также *Lactobacillaceae*, *Corynebacteriaceae* и др. [23]. Исключительно грудное вскармливание снижает распространенность этих бактерий (в пользу *Bifidobacteria* и *Bacteroides*) [24]. Еще одним важным элементом состава грудного молока являются олигосахариды: группа гликанов с лактозным основанием, линейными или разветвленными сахарами (глюкозы, галактозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозаминной кислоты или сиаловой кислоты). Вследствие того, что олигосахариды не расщепляются пищеварительными ферментами в кишечном тракте младенца, они могут достигать дистального отдела подвздошной и толстой кишки. Например, гликозилированные или фукозилированные олигосахариды имеют структуру, аналогичную гликозилированным фрагментам, которые присутствуют в кишечном эпителии. До идентификации их структуры считалось, что олигосахариды представляют собой гликопротеины или гликолипиды, секретируемые эпителием молочной железы. Это сходство позволяет им подавлять связывание определенных бактерий с эпителием, таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Campylobacter jejuni*, препятствуя адгезии бактерий к эпителиальным клеткам [25].

Bifidobacterium и *Bacteroides* метаболизируют олигосахариды и используют их в качестве источника энергии. Побочным продуктом данного процесса являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Таким образом, данный процесс можно рассматривать как способ формирования здорового микробиома, так и доставку КЦЖК в кишечник младенцев, у которых отсутствуют условия для переваривания клетчатки. Вследствие того, что единственным источником олигосахаридов является молоко, младенцы, получающие грудное молоко, в первые несколько недель имеют повышенное содержание облигатных анаэробов, таких как *Bacteroides* и *Bifidobacterium*, по сравнению с детьми, вскармливаемыми смесью. Продолжительность грудного вскармливания влияет на количество *Bifidobacterium* у младенцев [26]. Страны с более высокими показателями продолжительности грудного вскармливания имеют около 80–90% колонизации *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, тогда как у младенцев из стран с низкой средней продолжительностью грудного вскармливания наблюдалось около 0,7–14% *Bifidobacterium longum subsp. infantis* [25].

Дети, рожденные посредством кесарева сечения, дети на искусственном вскармливании и в некоторых случаях дети на грудном вскармливании особенно нуждаются в достаточном уровне *Bifidobacterium*. В таких случаях, для того чтобы скорректировать формирование микробиома в сторону зубиоза, на помощь могут прийти пробиотические препараты. Единственное в России сочетание комбинации штаммов *Bifidobacterium longum* CECT7894 и *Pediococcus pentosaceus* CECT8330, аналогичной штаммам зубиотической микробиоты, представлено пробиотическим препаратом Бифистим Бэби.

Bifidobacterium longum ингибирует условно-патогенные бактерии и эффективно подавляет их рост, не позволяя нарушить равновесие микробиоты. *Pediococcus pentosaceus* оказывает противовоспалительный эффект за счет индукции противовоспалительных цитокинов (IL-10) и проявляет высокоадгезивные качества на клетках кишечного эпителия, защищая от прикрепления нежелательной флоры. Синергетическое действие этих штаммов способствует формированию здоровой микрофлоры кишечника ребенка, облегчает и снижает частоту колик у младенцев, а также оказывает влияние на укрепление иммунитета [27]. Комбинация штаммов *Bifidobacterium longum* CECT7894 и *Pediococcus pentosaceus* CECT8330, как продемонстрировали клинические исследования, уменьшает симптомы функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и показывает эффективность при уменьшении выраженности младенческих колик, достоверно уменьшая время вызванного коликами плача на 2-й день терапии. На 7-е сут. приема время плача сокращалось на 70% [28, 29]. Пробиотический препарат Бифистим Бэби выпускается в удобных для приема у новорожденных каплях (6 капель 1 раз в день, курс приема 3–4 нед. или дольше), может применяться у детей с рождения и в т. ч. рекомендован к приему для пробиотического лечения младенческих колик.

Здоровая микробиота играет критически важную роль в развитии, созревании и дифференциации иммунной системы кишечника, что оказывает значительное влияние на физическое и умственное развитие ребенка. Патогенная микрофлора кишечника является потенциально опасным фактором для развития различных заболеваний как в желудочно-кишечном тракте, так и за его пределами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Созревание микробиоты желудочно-кишечного тракта – длительный и сложный процесс, который начинается внутриутробно и продолжается после рождения. Материнская вагинальная микрофлора, окружающая плод, является одним из факторов успешного вынашивания, а также развития врожденной иммунной системы новорожденного. Гастроинтестинальный тракт детей, рожденных естественным путем, частично заселяется микрофлорой матери, что способствует защите организма ребенка от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, снижает риски развития хронических заболеваний. Грудное молоко обладает высокой степенью усвояемости, содержит антитела против бактерий и вирусов, способствует формированию здорового микробиома младенца. Происхождение внутриутробной флоры все еще доподлинно не установлено. Требуются дальнейшие исследования для уточнения механизмов колонизации, а также изучения транспортных путей материнской кишечной флоры в молочную железу и к фетоплацентарному комплексу.



Поступила / Received 02.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2024
Принята в печать / Accepted 20.01.2024

Список литературы / References

- Saeed NK, Al-Beltagi M, Bediwy AS, El-Sawaf Y, Toema O. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol*. 2022;28(18):1875–1901. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i18.1875>.
- Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>.
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113(2):411–417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>.
- Смирнова НН, Новикова ВП, Куприенко НБ, Прокопьева НЭ, Хавкин АИ. Влияние микробиома репродуктивного тракта женщины на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(6):107–112. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-6-107-112>.
- Smirnova NN, Novikova VP, Kuprienko NB, Prokopyeva NE, Khavkin AI. Influence of female reproductive tract microbiome on prenatal and postnatal child development. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21(6):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-6-107-112>.
- Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>.
- Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Митиш МД, Потехина ТВ, Харитонова НА. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(1):29–38. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i1.1692>.
- Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, Potekhina TV, Kharitonova NA. Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders. *Current Pediatrics*. 2017;16(1):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i1.1692>.
- Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O et al. Plasticity: First evidence of microplastics in human placenta. *Environ Int*. 2021;146:106274. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274>.
- Nurieh-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>.
- Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;159(3):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>.
- Turunen J, Tejesvi MV, Paalanen N, Hekkala J, Lindgren O, Kaakinen M et al. Presence of distinctive microbiome in the first-pass meconium of newborn infants. *Sci Rep*. 2021;11(1):19449. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98951-4>.
- Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>.
- Ardissone AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, Murgas-Torrazza R et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090784>.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Fardini Y, Wang X, Témoin S, Nithianantham S, Lee D, Shoham M, Han YW. Fusobacterium nucleatum adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity. *Mol Microbiol*. 2011;82(6):1468–1480. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07905.x>.
- Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I, Bower C, Zhao Q et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):226.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.018>.
- Шипицына ЕВ. Микробиом плаценты: сдвиг парадигмы или несовершенство методологии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(5):436–448. <https://doi.org/10.15690/vramn1489>.
- Shipitsyna EV. Placental Microbiome: a Paradigm Shift or Flaw in the Methodology? *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):436–448. <https://doi.org/10.15690/vramn1489>.
- Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4):22. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0851-9>.
- Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(6):852. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.012>.
- Николаева ИВ. Формирование кишечной микрофлоры ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Детские инфекции*. 2011;3(3):39–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-kishechnoy-mikroflory-rebenka-i-faktory-vliyayuschie-na-etot-protsess>.
- Nikolaeva IV. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Children Infections*. 2011;3(3):39–42. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-kishechnoy-mikroflory-rebenka-i-faktory-vliyayuschie-na-etot-protsess>.
- Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22:250–253. <https://doi.org/10.1038/nm.4039>.
- Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):565–576. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.144>.
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7).
- Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171:647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>.
- Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, Tun HM, Brown BP, Pannaraj PS et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun*. 2018;9(1):4169. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06473-x>.
- Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(5):823. <https://doi.org/10.3390/nu12030823>.
- Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Stachowska L, Fraszczek-Tousty M, Tousty P, Łoniewska B. Breastfeeding Affects Concentration of Faecal Short Chain Fatty Acids During the First Year of Life: Results of the Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2022;9:939194. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.939194>.
- 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>.
- Astó E, Huedo P, Altadill T, Aguiló García M, Sticco M, Perez M, Espadaler-Mazo J. Probiotic Properties of Bifidobacterium longum KABP042 and Pediococcus pentosaceus KABP041 Show Potential to Counteract Functional Gastrointestinal Disorders in an Observational Pilot Trial in Infants. *Front Microbiol*. 2022;12:741391. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.741391>.
- Navarro-Tapia E, Sticco M, Astó E, Aguilo M, Vallefueco F, Espadaler J. Patient characteristics influencing infant colic amelioration under probiotic treatment. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(Suppl. 1):1–31. <https://doi.org/10.1159/000496759>.

Изображения для статьи созданы с помощью BioRender.com

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:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-irina@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dgkb-bashlyayevoy@zdrav.mos.ru

Дмитриева Диана Кирилловна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>; dmitrievadi@mail.ru

Черняева Мария Алексеевна, студент педиатрического факультета, Северный государственный медицинский университет; 163004, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0007-4376-5707>; mashachernyeva00@gmail.com

Курбакова Дарья Михайловна, студент педиатрического факультета, Северный государственный медицинский университет; 163004, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0002-2973-1256>; dde120600@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Head of Pediatrics Department, Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dgkb-bashlyayevoy@zdrav.mos.ru

Diana K. Dmitrieva, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitrievadi@mail.ru

Maria A. Chernyaeva, Student of the Faculty of Pediatrics, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163004, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>; dmitrievadi@mail.ru

Daria M. Kurbakova, Student of the Faculty of Pediatrics, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163004, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-2973-1256>; dde120600@mail.ru

Наследственные периодические лихорадки у детей

С.Б. Крутихина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7516-5756>, svetulkakru@gmail.com

М.А. Кудряшова, <https://orcid.org/0000-0001-7275-4344>, xvosel@yandex.ru

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

Резюме

Лихорадочные состояния у детей – актуальная проблема в педиатрии, т. к. они являются одним из частых симптомов по обращению за медицинской помощью. Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют из себя группу заболеваний, при которых лихорадка является одним из основных симптомов, отмечается определенная периодичность и длительность приступа. В основе аутовоспалительных заболеваний лежит развитие системного асептического воспаления, связанного с активацией врожденного иммунитета, при этом не отмечается повышения уровня аутоантител. Среди аутовоспалительных заболеваний самыми распространенными являются наследственные периодические лихорадки, к которым относятся семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency syndrome (HIDS/MKD), CAPS, Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)-синдромы и более редкие заболевания (дефицит естественных антагонистов рецепторов интерлейкинов). В основе патогенеза данной группы заболеваний лежит процесс ускоренного формирования супрамолекулярного белкового комплекса (инфламасомы), что в дальнейшем приводит к переходу неактивной формы ИЛ1 β в его активную форму. Клиническая картина данных заболеваний может быть сходна, включает в себя эпизоды лихорадки, боли в животе, артралгии, различные сыпи и др., повышение острофазовых показателей. Для данных заболеваний характерна определенная периодичность появления симптомов, обычно имеются промежутки без наличия симптоматики. Для семейной средиземноморской лихорадки характерна определенная этническая принадлежность (армяне, турки, арабы, евреи). Наиболее точным методом диагностики семейной средиземноморской лихорадки на сегодняшний день является молекулярно-генетическое исследование. Современная терапия направлена на профилактику приступов заболевания, но также важно использовать симптоматическую терапию для облегчения состояния ребенка при уже развившемся приступе. Современные подходы терапии включают как препараты, давно использующиеся в педиатрической практике (колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен), глюкокортикостероиды), так и «новые» генно-инженерные биологические препараты (блокаторы интерлейкинов, фактора некроза опухолей и др.).

Ключевые слова: лихорадка, ибупрофен, аутовоспалительные заболевания, семейная средиземноморская лихорадка, HIDS, MKD, CAPS, TRAPS

Для цитирования: Крутихина СБ, Кудряшова МА. Наследственные периодические лихорадки у детей. *Медицинский совет.* 2024;18(1):276–280. <https://doi.org/10.21518/ms2024-024>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hereditary periodic fevers in children

Svetlana B. Krutikhina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7516-5756>, svetulkakru@gmail.com

Mariya A. Kudryashova, <https://orcid.org/0000-0001-7275-4344>, xvosel@yandex.ru

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

Abstract

Fevers in children is a pressing challenge in paediatrics, as they are one of the most common symptoms people seek medical help. Autoinflammatory diseases (AIDs) constitute a group of diseases, where fever is one of the main symptoms, and fever attacks have a certain frequency and duration. Autoinflammatory diseases are rooted in the systemic aseptic inflammation associated with activation of the innate immune system, without elevated levels of autoantibodies. The most common autoinflammatory diseases include hereditary periodic fevers, among which are familial Mediterranean fever (FMF), HIDS/MKD, CAPS, TRAPS-syndromes and rarer diseases (deficiency of natural interleukin receptor antagonists). The pathogenesis of this group of diseases is based on the process of accelerated formation of a supramolecular protein complex (inflammasome), which subsequently leads to the transition of the inactive form of IL1 β into its active form. The clinical presentations of these diseases may be similar and include episodes of fever, abdominal pain, arthralgia, various rashes, etc., as well as an increase in acute phase parameters. These diseases are characterized by symptoms at certain intervals; they usually have intervals without showing any symptoms. Familial Mediterranean fever is characterized by a certain ethnic background (Armenians, Turks, Arabs, Jews). Today, molecular genetic testing is the most accurate method for diagnosing familial Mediterranean fever. Current therapy aims to prevent attacks of the disease, but it is also important to use symptomatic therapy to relieve the child's condition when an attack has already developed. Modern treatment strategies include both drugs that have long been used in paediatric practice (colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen), glucocorticosteroids) and novel genetically engineered biological drugs (interleukin antagonists and tumour necrosis factor inhibitors, etc.).

Keywords: fever, ibuprofen, auto-inflammatory diseases, family mediterranean fever, HIDS, MKD, CAPS, TRAPS

For citation: Krutikhina SB, Kudryashova MA. Hereditary periodic fevers in children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):276–280. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-024>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадочные состояния у детей – актуальная проблема в педиатрии, т. к. они являются одним из частых симптомов по обращению за медицинской помощью. Причины лихорадки у детей довольно разнообразны. Механизм развития лихорадки хорошо изучен: под влиянием экзогенных пирогенов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты) запускается каскад эндогенных пирогенов (интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон- α и др.), что приводит к накоплению простагландина E2 и воздействию его на гипоталамус [1]. Постановка диагноза при лихорадочных проявлениях может вызывать трудности у педиатра, т. к. необходимо исключить широкий спектр нозологий и провести ряд диагностических тестов. Часто возникают сложности диагностики при наличии длительных или рецидивирующих лихорадок.

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют из себя группу заболеваний, при которых лихорадка является одним из основных симптомов, и нередко клиническая картина «мимикрирует» под более распространенные инфекционные заболевания.

Основными проявлениями АВЗ являются [2]:

- периодичность обострений (есть временные промежутки, когда клинические проявления отсутствуют);
- определенная длительность обострений;
- похожее течение обострений;

- развитие серозита (почти при любой форме аутовоспаления);
- артралгии или артрит;
- отсутствие аутоантител;
- частое развитие амилоидоза (с поздней верификацией);
- повышение уровня лабораторных маркеров воспаления;
- встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин;
- положительный семейный анамнез, возможен этнический характер;
- есть моногенные варианты;
- высокая эффективность анти-интерлейкин-1- (анти-ИЛ-1) терапии (по сравнению с анти-ФНО- α -терапией).

Современная классификация АВЗ включает широкий спектр нозологий и постоянно пополняется (табл. 1)¹ [2].

В основе АВЗ лежит развитие системного асептического воспаления, связанного с активацией врожденного иммунитета. При наличии генетического дефекта запускается процесс ускоренного формирования супрамолекулярного белкового комплекса (инфламасомы), не соответствующего реальным угрозам организму, что в дальнейшем приводит к переходу неактивной формы ИЛ1 β в его активную форму. ИЛ1 β является ключевой фигурой в развитии системного воспалительного процесса [3].

Группа наследственных периодических лихорадок является одной из самых распространенных среди АВЗ. Данные заболевания дебютируют в детском возрасте и характеризуются рецидивирующими эпизодами лихорадки. Лихорадки при АВЗ имеют некую периодичность, между приступами симптомов, как правило, не наблюдается [4].

¹ Проект Eurofever-классификация. Available at: <https://www.printo.it/eurofever/diseases>.

● **Таблица 1.** Классификация аутовоспалительных заболеваний

● **Table 1.** Classification of autoinflammatory diseases

Группа аутовоспалительных заболеваний	Нозология
Наследственные периодические лихорадки (типичное нарушение функции инфламмасом)	• Семейная средиземноморская лихорадка • Синдром гипер-IgD (HIDS или MKD – дефицит мевалонаткиназы) • CAPS (криопирин-ассоциированные периодические синдромы) • TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО-α) • Дефицит естественных антагонистов рецепторов (DIRA-рецепторов ИЛ-1; DITRA-рецепторов ИЛ-36)
Пиогенные заболевания кожи и костей (возможное участие инфламмасом и других механизмов)	• ХРМО (хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит) • Синдром SAPHO (синовит + акне + пустулез + гиперостоз и остит) • Синдром PAPA (пиогенный артрит + гангренозная пиодермия + кистозное акне)
Гранулематозные заболевания (нарушение активации NFkB и передачи сигналов посредством ИЛ-10)	• Болезнь Крона с ранним началом заболевания • Синдром Блау/саркоидоз с ранним началом заболевания (детский гранулематозный артрит)
Идиопатические синдромы + иные нозологические единицы (неясный патогенез, возможно участие инфламмасом)	• Синдром PFAPA (периодическая лихорадка, фарингит, лимфаденопатия, афты) • Синдром Шницлер • Болезнь Стилла (системный ювенильный идиопатический артрит) • Моногенные формы васкулита (DADA2, STING-ассоциированный васкулит с началом в младенчестве (SAVI))

Наиболее часто в клинической практике встречается *семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ)*, особенно данное заболевание распространено в этносах средиземноморского региона (армяне, турки, арабы, евреи), для Российской Федерации наиболее «эндемичными» районами являются республики Северного Кавказа [5]. За счет интенсивной миграции населения из стран Средиземноморья данное заболевание встречается теперь в странах Северной Африки, Греции, на Крите, Франции, Германии, США и Японии [6]. Развитие клинической картины связано с мутацией гена *MEFV*, кодирующего белок пирин. Он представляет собой иммунорегуляторную молекулу, состоящую из 781 аминокислоты, и участвует в формировании инфламмосомы. Белок в основном экспрессируется в гранулоцитах и дендритных клетках, а также в серозных и синовиальных фибробластах [7].

Основным проявлением ССЛ являются эпизоды лихорадки длительностью 12–72 ч, впоследствии в клинической картине может отмечаться появление абдоминальных болей и болей в груди, связанных с развитием асептического перитонита. Боли обычно интенсивные, иногда имитируют картину «острого живота», с чем связаны оперативные вмешательства у таких пациентов. Также абдоминальные боли нередко сопровождаются изменением частоты стула, рвотой [5]. Боли в груди связаны с асептическим плевритом и/или перикардитом. На фоне лихорадки нередко дети отмечают артралгии и миалгии, в некоторых случаях возможно развитие моноартрита [8]. При длительном течении заболевания при отсутствии терапии риск развития амилоидоза составляет 25–30% [3].

Синдром гипер-IgD связан с дефицитом мевалонаткиназы из-за мутации в гене *MVK*, что приводит к дефициту геранилгеранилпирофосфата (GGPP), данный метаболит участвует в пренилировании внутриклеточных G-белков. Дефицит GGPP приводит к избыточной активности прокаспазы, синтезу предшественника интерлейкина-1 (ИЛ-1) бета [9]. Данная патология характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки в течение 5–7 дней, болями в животе, увеличением лимфатических узлов, пятнисто-папулезной сыпью, артритом или артралгиями. Также могут отмечаться тошнота, рвота, диарея, язвочки во рту, гепатоспленомегалия, возможны явления фарингита [2]. Лабораторно характерно повышение уровней острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA), IgD и IgA в крови, мевалоновой кислоты или мевалонового лактона в моче. Риск развития амилоидоза достаточно низкий – 3%, у 12% пациентов возможно развитие синдрома активации макрофагов [10].

TRAPS-синдром связан с мутацией в гене *TNFRSF1A*, мутантный рецептор фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) не способен достичь клеточной мембраны и остается в эндоплазматическом ретикулуме, происходит активация моноцитов и макрофагов и увеличивается продукция провоспалительных цитокинов. Проявляется заболевание периодическими эпизодами лихорадки длительностью 1–3 нед., болями в животе, ангулярными кожными высыпаниями, периорбитальным отеком,

конъюнктивитом, артритом. Фасцит – особенное проявление TRAPS-синдрома, характеризуется выраженными миалгиями без повышения активности креатинфосфокиназы (КФК), сопровождается болезненной эритемой [11].

CAPS-синдромы включают 3 формы, которые ранее считались самостоятельными заболеваниями, но на сегодняшний день рассматриваются как форма одного заболевания, различающегося по выраженности клинической симптоматики:

- семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU)
- синдром Макла – Уэлса (Muckle – Wells Syndrome – MWS)
- хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/хроническое младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID).

Основная причина – мутации в гене *NLRP3*, который кодирует семейство рецепторов, подобных нуклеотид-связывающему домену олигомеризации (NOD), содержащему пириновый домен. Основными проявлениями заболевания являются лихорадка, крапивница, артралгии/артриты, повышение острофазовых показателей, при этом четкой периодичности эпизодов может и не быть. Наиболее тяжелой формой заболевания считается CINCA/NOMID [12].

Для дифференциальной диагностики наследственных периодических лихорадок между собой проектом EUROFEVER разработаны диагностические критерии (табл. 2)².

Так как большинство лабораторных острофазовых показателей изменяются одинаково вне зависимости от нозологической единицы наследственных периодических лихорадок, то для точной диагностики необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутантного гена.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Терапия данной группы пациентов включает в себя препараты, направленные на профилактику приступов, и симптоматические средства для облегчения состояния ребенка во время лихорадочного эпизода. Первым препаратом, который показал свою эффективность у пациентов с ССЛ, был колхицин. На сегодняшний день он остается основным препаратом для профилактики развития приступов у этих пациентов в дозе 0,5–2 мг/сут. Также колхицин показал некоторую эффективность у пациентов с TRAPS-синдромом [13].

Препараты из группы глюкокортикостероидов (ГКС) могут применяться у пациентов с наследственными периодическими лихорадками, но ограничены в применении наличием большого количества побочных эффектов. У пациентов с ССЛ данные препараты используются при затяжной фебрильной миалгии в виде пероральной

² Проект Eurofever, диагностические критерии. Available at: https://www.printo.it/eurofever/periodic_fever.

● **Таблица 2.** Диагностические критерии наследственных периодических лихорадок
 ● **Table 2.** Diagnostic criteria for hereditary periodic fevers

Средиземноморская лихорадка (ССЛ)		Гипер-IgD-синдром / синдром дефицита мевалонкиназы (HIDS/MKD)		Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS)		Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)	
Наличие	Балл	Наличие	Балл	Наличие	Балл	Наличие	Балл
- Эпизод < 2 дней - Боли в груди - Боли в животе - Этнос Вост. Средиземноморья - Этнос Сев. Средиземноморья	9 13 9 22 7	- Возраст начала < 2 лет - Афтозный стоматит - Генерализованная лимфаденопатия - Спленомегалия - Болезненность л/у - Диарея (всегда/часто)	10 11 8 13 37 20	- Периорбитальный отек - Продолжительность эпизода > 6 дней - Мигрирующая сыпь - Миалгии - Семейные случаи	21 19 18 6 7	- Уртикарии - Нейросенсорная тугоухость - Конъюнктивит	25 25 10
Отсутствие		Отсутствие		Отсутствие		Отсутствие	
- Афтозный стоматит - Уртикарии - Шейная лимфаденопатия - Продолжительность эпизодов > 6 дней - Пограничное значение	9 15 10 13 >60	- Боль в груди - Пограничное значение	11 >42	- Рвота - Афтозный стоматит - Пограничное значение	14 15 >43	- Фарингит - Абдоминальная боль - Пограничное значение	25 15 >52

терапии или рекомендовано внутривенное введение [14]. Глюкокортикоиды у пациентов с TRAPS-синдромом рекомендуются либо в виде краткосрочных курсов, либо в качестве поддерживающей терапии. Пациентам с HIDS/MKD и CAPS показаны краткосрочные высокие дозы ГКС для купирования приступов [15].

Наиболее современной группой препаратов являются генно-инженерные биологические препараты [16]. Блокаторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра, рилонцепт) являются основной группой с наилучшей эффективностью у данной группы пациентов. Блокаторы ИЛ-1 в настоящее время рекомендуются при ССЛ в случае резистентности к колхицину [14]. У пациентов с CAPS блокаторы ИЛ-1 являются первой линией терапии [16]. Блокаторы ФНО- α (эта-нерцепт) показали свою эффективность у пациентов с TRAPS-синдромом и при HIDS/MKD [17, 18]. В литературе также есть описание опыта применения блокаторов ИЛ-6 (тоцилизумаб) и JAK-ингибиторов [19, 20].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются в качестве симптоматического лечения отдельно или в дополнение к базовой терапии. У некоторых пациентов с ССЛ с выраженными миалгиями и артралгиями и затяжной фебрильной миалгией НПВП показали свою эффективность [21]. Также отмечено, что пациенты с TRAPS, ассоциированными с мутациями R92Q, лучше отвечают на терапию комбинации колхицина и НПВП [13]. В педиатрической практике наиболее безопасным и эффективным

препаратом из группы НПВП является ибупрофен, который обладает жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим действием. Ибупрофен форте имеет дозировку 40 мг/мл, время действия препарата составляет 8 ч, что позволяет давать препарат реже, но при этом облегчая состояние ребенка при эпизоде периодической лихорадки. Разрешен Ибупрофен форте детям с 1 года, для удобства применения в разных возрастных группах препарат выпускается в виде суспензии с клубничным или апельсиновым вкусом. Для детей младше 1 года (с 3 мес. до 4 лет) возможно использовать препарат Ибупрофен в дозировке 20 мг/мл, который также выпускается в форме суспензии с приятным клубничным или апельсиновым вкусом [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что пациенты с наследственными периодическими лихорадками имеют схожую клиническую картину, что порой затрудняет диагностику этих заболеваний между собой. Также эти заболевания могут проходить под маской инфекционной или острой хирургической патологии. При своевременно поставленном диагнозе и правильно подобранной терапии данные пациенты имеют благоприятный прогноз.

Поступила / Received 25.12.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 08.01.2024
 Принята в печать / Accepted 31.01.2024

Список литературы / References

- Захарова ИН, Османов ИМ, Творогова ТМ, Горайнова АН, Дмитриева ЮА, Воробьева АС, Коройд НВ. Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить? *Медицинский совет*. 2020;(10):151–162. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-151-162>. Zakharova IN, Osmanov IM, Tvorogova TM, Goryainova AN, Dmitrieva YuA, Vorobyeva AS, Koroid NV. Long-term fever in a child: what is the reason, how to examine, treat or not treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):151–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-151-162>.
- Сомова ТМ. Аутовоспалительное заболевание – синдром гипериммуноглобулинемии D. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):141–145. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-141-145>.
- Somova TM. Autoinflammatory disease – syndrome of hyperimmunoglobulinemia D. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):141–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-141-145>.
- Салугина СО, Федоров ЕС, Агафонова ЕМ. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125–132. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-125-132>. Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-125-132>.

4. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-125-132>.
Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-125-132>.
5. Крутихина СБ, Горелов АВ, Яблокова ЕА, Тюрин ЕН, Мелешкина АВ, Чебышева СН, Савватеева ОА. Семейная средиземноморская лихорадка у детей: современные методы диагностики и подходы к терапии болевого абдоминального синдрома. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(2):76–82. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-2-76-82>.
Krutikhina SB, Gorelov AV, Yablokova EA, Tyurina EN, Meleshkina AV, Chebysheva SN, Savvateeva OA. Familial mediterranean fever in children: modern methods of diagnosis and approaches to the treatment of abdominal pain syndrome. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(2):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-2-76-82>.
6. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9584. <https://doi.org/10.3390/ijms24119584>.
7. Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, Gumucio DL. Lipopolysaccharide-Induced Expression of Multiple Alternatively Spliced MEFV Transcripts in Human Synovial Fibroblasts: A Prominent Splice Isoform Lacks the C-Terminal Domain That Is Highly Mutated in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3679–3689. <https://doi.org/10.1002/art.20600>.
8. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and Management of Familial Mediterranean Fever: Integrating Medical Genetics in a Dedicated Interdisciplinary Clinic. *Genet Med*. 2011;13(3):263–269. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31820e27b1>.
9. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6360. <https://doi.org/10.3390/ijms22126360>.
10. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0091-7>.
11. Федоров ЕС, Салугина СО, Соболева МК. Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции. *Современная ревматология*. 2015;9(1):60–65. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-60-65>.
Fedorov ES, Salugina SO, Soboleva MK. A familial case of TRAPS in a Russian population. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(1):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-60-65>.
12. Shu Z, Zhang Y, Han T, Li Y, Piao Y, Sun F et al. The genetic and clinical characteristics and effects of Canakinumab on cryopyrin-associated periodic syndrome: a large pediatric cohort study from China. *Front Immunol*. 2023;14:1267933. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1267933>.
13. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the eurofever registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–685. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201268>.
14. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G et al. EULAR recommendations for the management of familial mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>.
15. Stahl S, Graslund T, Eriksson Karlstrom A, Frejd FY, Nygren PA, Lofblom J. Affibody molecules in biotechnological and medical applications. *Trends Biotechnol*. 2017;35(8):691–712. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.04.007>.
16. Kullenberg T, Lofqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(8):1499–1506. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew208>.
17. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, Kone-Paut I et al. International retrospective chart review of treatment patterns in severe FMF, TRAPS and MKD/HIDS. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):578–586. <https://doi.org/10.1002/acr.23120>.
18. Nedjai B, Quillinan N, Coughlan RJ, Church L, McDermott MF, Hitman GA et al. Lessons from anti-TNF biologics: infliximab failure in a TRAPS family with the T50M mutation in TNFRSF1A. *Adv Exp Med Biol*. 2011;691:409–419. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6612-4_43.
19. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041–3052. <https://doi.org/10.1172/JCI98814>.
20. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD. Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):103–105. <https://doi.org/10.1097/O1.RHU.0000442576.41537.de>.
21. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):114–117. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17949564>.
22. 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://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2013/3/030040-36602013322>.
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://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2013/3/030040-36602013322>.

Информация об авторах:

Крутихина Светлана Борисовна, к.м.н., ассистент 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; svetulkakru@gmail.com

Кудряшова Мария Алексеевна, к.м.н., ассистент 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; xvosel@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana B. Krutikhina, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Pediatric Diseases 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; svetulkakru@gmail.com

Mariya A. Kudryashova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Pediatric Diseases 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; xvosel@yandex.ru

Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста

А.Ю. Седова¹, А.Б. Малахов^{1,2}, М.Д. Шахназарова¹, Н.Г. Колосова^{1✉}, kolosovan@mail.ru, А.М. Таран¹, А.В. Манукян³, М.М. Мегерян³, А.В. Шишова⁴, Н.В. Алексакова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская, д. 19, стр. 2

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1

³ Подольская детская больница; 142100, Россия, Московская область, Подольск, ул. Кирова, д. 38

⁴ Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, проспект Шереметевский, д. 8

Резюме

Введение. Актуальность изучения внебольничной пневмонии у детей связана с ее высокой распространенностью, несмотря на своевременную профилактику и эффективные подходы к терапии респираторных заболеваний. Факторы, влияющие на тяжесть течения пневмонии, многообразны и включают коморбидную патологию, ранний возраст ребенка, состояние иммунной системы и др.

Цель. Выявить и ранжировать факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста.

Материалы и методы. В данной статье представлены результаты проведенного ретроспективного анализа 291 истории болезни детей от 3 мес. до 7 лет с внебольничной пневмонией. Тяжелое течение внебольничной пневмонии имели 83 ребенка, из них 63 пациента были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациента с внебольничной пневмонией составил 33 мес. Чаще заболевали дети из семьи с двумя детьми и более. В среднем дети госпитализировались на 4–5-е сут. заболевания. Сопутствующие заболевания у детей с внебольничной пневмонией встречались достаточно часто и нередко осложняли течение пневмонии. По результатам нашего исследования более чем у 70% детей отсутствовала вакцинация против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа. Нами были установлены достоверные линейные связи между наличием бронхиальной обструкции и такими осложнениями внебольничной пневмонии, как дыхательная недостаточность, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (отношение шансов (ОШ) 7,1; коэффициент Крамера 0,40; взаимосвязь 0,005). Показано, что пациенты, получавшие амбулаторно антибактериальную терапию, реже требовали перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Заключение. Факторами риска тяжелого течения внебольничной пневмонии, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии явились: мужской пол, возраст младше 2 лет, отсутствие вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа, сочетание бронхиальной обструкции с течением внебольничной пневмонии, наличие патологии лор-органов, отсутствие антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, а также наличие тяжелого состояния уже при поступлении, требующего госпитализации из приемного отделения в отделение реанимации и интенсивной терапии в 1-е сут.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, факторы риска, вакцинация, антибактериальная терапия

Для цитирования: Седова АЮ, Малахов АБ, Шахназарова МД, Колосова НГ, Таран АМ, Манукян АВ, Мегерян ММ, Шишова АВ, Алексакова НВ. Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(1):282–292. <https://doi.org/10.21518/ms2024-015>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors for severe community-acquired pneumonia in infants and preschool children

Alyona Y. Sedova¹, Alexander B. Malakhov^{1,2}, Marina D. Shakhnazarova¹, Natalia G. Kolosova^{1✉}, kolosovan@mail.ru, Andrey M. Taran¹, Anastasia V. Manukian³, Manuel M. Megeryan³, Anastasia V. Shishova⁴, Natalia V. Aleksakova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

³ Podolsk Children's Hospital; 38, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142100, Russia

⁴ Ivanovo Medical Academy; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of studying community-acquired pneumonia in children is associated with its high prevalence, despite timely prevention and effective approaches to the treatment of respiratory diseases. Factors influencing the severity of pneumonia are diverse and include comorbid pathology, early age of the child, the state of the immune system, etc.

Objective. To identify and rank risk factors for severe community-acquired pneumonia in infants and preschool children.

Materials and methods. This article presents the results of a retrospective analysis of 291 medical histories of children from 3 months to 7 years with community-acquired pneumonia. 83 children had severe CAP, of which 63 patients were hospitalized in the ICU.

Results and discussion. The average age of a patient with community-acquired pneumonia was 33 months. Children from families with two or more children fell ill more often. On average, children were hospitalized for 4–5 days of illness. Concomitant diseases in children with CAP were quite common and often complicated the course of pneumonia. According to the results of our study, more than 70% of children were not vaccinated against pneumococcus, Haemophilus influenzae and influenza. We established significant linear relationships between the presence of bronchial obstruction and complications of CAP such as respiratory failure and transfer to the ICU (odds ratio (OR) 7.1; Cramer coefficient 0.40; relationship 0.005). It was shown that patients who received outpatient antibiotic therapy were less likely to require transfer to the ICU.

Conclusion. Risk factors for severe community-acquired pneumonia and hospitalization in the ICU were: male gender, age under 2 years, lack of vaccination against pneumococcus, Haemophilus influenzae and influenza, combination of bronchial obstruction with CAP, presence of ENT pathology, lack of antibacterial therapy during prehospital stage, as well as the presence of a serious condition already upon admission.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, risk factors, vaccination, antibacterial therapy

For citation: Sedova AY, Malakhov AB, Shakhnazarova MD, Kolosova NG, Taran AM, Manukyan AV, Megeryan MM, Shishova AV, Aleksakova NV. Risk factors for severe community-acquired pneumonia in infants and preschool children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):282–292. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-015>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в детской популяции. Ежегодно в мире регистрируется около 150 млн случаев пневмонии у детей дошкольного возраста¹. Тяжелое течение пневмонии наблюдается в 7–13% случаев и обуславливает до 11–20 млн госпитализаций ежегодно [1–3]. В Российской Федерации (РФ) за 2022 г. уровень заболеваемости пневмонией среди детей до 14 лет составил 128 476 на 100 тыс. населения. При этом в РФ за последние несколько лет отмечен рост случаев ВП у детей. В 2016 г. пневмонии диагностированы у 611 тыс. детей (+ 24% по сравнению с 2015 г.), в 2018 г. – 721 тыс. (+ 19% за год), в 2020 г. – 2,7 млн (+ 258%, резкий прирост связан с пандемией новой коронавирусной инфекции), в 2021 г. – 1,6 млн случаев².

Дыхательная недостаточность, плеврит, пневмоторакс, абсцесс легкого, деструкция легких и инфекционно-токсический шок – грозные и достаточно частые осложнения пневмоний, приводящие к неблагоприятному исходу. Развитие данных состояний наиболее характерно для детей раннего и дошкольного возраста (более 80% случаев), что обусловлено незрелостью иммунной системы и анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания в этом периоде [4, 5].

В настоящее время по тяжести течения выделяют нетяжелые и тяжелые пневмонии. Данная классификация тяжести пневмоний рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Клиническими рекомендациями по внебольничной пневмонии у детей 2021 г.; она считается оптимальной с точки зрения организации

эффективной медицинской помощи и маршрутизации пациентов на догоспитальном этапе³ [3, 6].

Нетяжелое течение пневмонии характеризуется отсутствием дыхательной недостаточности (ДН) или ДН 1-й степени, а также неосложненным течением.

Критериями *тяжелого* течения пневмонии в соответствии с клиническими рекомендациями являются кашель / одышка в сочетании с хотя бы одним из следующих симптомов:

- центральный цианоз или сатурация < 90% (без дополнительных дотаций O₂);
- дыхательная недостаточность 2-й и более степени;
- нарушения сознания;
- наличие осложнений (деструктивная пневмония, плеврит и пр.);
- отказ от груди / отказ от воды (любых жидкостей – соков, компотов и пр.).

Причины, обуславливающие прогрессирование заболевания в тяжелое течение, до сих пор до конца не ясны. По данным зарубежных и отечественных исследований предполагается, что тяжесть течения пневмонии может быть связана с множеством факторов: эпидемиологических, демографических или микробиологических. Наличие коморбидной патологии (хронические заболевания респираторной системы, иммунодефицит, белково-энергетическая недостаточность, врожденные пороки развития легких) расценивается как фактор риска развития тяжелого течения внебольничной пневмонии (ТТВП) [7]. У ранее здоровых детей риск развития ТТВП увеличивается при возрасте до 2 лет, длительной продолжительности догоспитальной лихорадки, боли в грудной клетке при поступлении в стационар, высоком уровне сывороточных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ), а также железодефицитной анемии [8–11]. Малазийскими учеными в результате ретроспективного анализа более 300 историй болезни детей с ВП от 2 до

¹ WHO Global Health Estimates, 2019. Available at: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>.

² Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Режим доступа: <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij/territory>.

³ Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities: evidence summaries. WHO, 2014. http://www.who.int/maternal_child_adolescent.

16 лет было отмечено, что сокращение продолжительности грудного вскармливания и подверженность курению родителей увеличивают вероятность развития осложнений ВП. Также факторами риска тяжелого течения ВП могут быть: поздняя госпитализация, отсутствие приема антибактериальных препаратов и назначение ибупрофена в качестве жаропонижающего на амбулаторном этапе [12, 13].

Выявление детей, угрожаемых по более ТТВП и развитию осложнений, на амбулаторном этапе или в первые сутки госпитализации может позволить выделить группу пациентов, требующих дополнительного обследования и тщательного наблюдения, а также определить сроки начала интенсивной терапии. Более того, выявление модифицируемых факторов риска может быть полезным в разработке мер профилактики для снижения влияния бремени болезни на систему здравоохранения и детскую смертность в РФ.

Таким образом, учитывая значимый вклад респираторной патологии в структуру заболеваемости и смертности среди детей дошкольного возраста, актуальным направлением является определение факторов риска развития ТТВП у детей раннего и дошкольного возраста.

Цель – выявить и ранжировать факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 291 пациента в возрасте от 3 мес. до 7 лет с диагнозом внебольничной пневмонии, находившегося на стационарном лечении на базе ГБУЗ МО «Подольская детская городская больница» за 3 года (2020–2022 гг.). Критериями включения являлись: рентгенографически подтвержденная ВП, возраст младше 7 лет, отсутствие хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Критериями исключения были: отказ родителей пациента от участия в исследовании, возраст старше 7 лет. Из 291 пациента тяжелое течение ВП имели 83 ребенка, из них состояние 63 пациентов требовало пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Диагноз тяжелого течения ВП основывался на клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВП у детей [3]. Анализируемые данные включали демографическую информацию о пациенте, анамнезы жизни и заболевания, сроки выполнения и результаты лабораторной и инструментальной диагностики (ОАК, СРБ, бактериология мокроты, рентген / компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК)), догоспитальную и госпитальную антибактериальную терапию (сроки, способ доставки, одновременный прием нескольких а/б препаратов), системную глюкокортикостероидную (ГКС) терапию, ингаляционную глюкокортикостероидную (ИГКС) и бронхолитическую терапию. Для уточнения социально-демографических данных и раннего анамнеза жизни проведен опрос родителей по телефону по подготовленным нами опросникам. В опросе приняли участие 100 родителей пациентов из 291, остальные отказались от участия в анкетировании.

Проведен всесторонний статистический анализ категориальных показателей тяжести заболевания, а также количественных и потенциальных факторов. Для анализа были использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-Карло. Для статистического описания количественных показателей оценивали средние и медианные значения с 95%-ми ДИ, проверяли согласие распределения с нормальным законом. Сравнение групп с разными уровнями показателей тяжести заболевания по количественным показателям выполнены с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Сравнение количественных признаков в 3 группах, выделенных по уровню ДН, выполнено на основе непараметрического критерия Краскела – Уоллиса, с апостериорными попарными сравнениями по DSCF критерию. Сравнение групп по бинарным и категориальным признакам выполнялось с помощью критерия Фишера для таблиц 2 x 2 или точного критерия Фишера – Фримана – Холтона для таблиц $r \times c$. Доверительные интервалы медианных значений рассчитаны методом бутстрап, наблюдаемые p-значения рассчитаны перестановочным (точным) методом. Для оценки силы связи количественного фактора с показателем тяжести заболевания использовался бисериальный коэффициент корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследуемых детей с диагнозом ВП варьировал от 0 до 7 лет, средний возраст составил 33 месяца жизни (2,75 года). Всего обследован 291 ребенок, мальчиков – 170 (58,4%), девочек – 121 (41,6%).

Чаще ВП заболевали дети из семей, где ребенок был не единственным (семьи с двумя и более детьми; $n = 158$; 54,3%). Надо отметить, что практически в половине семей, имеющих несколько детей, старшие или младшие дети посещали детские дошкольные образовательные учреждения (ДДОУ) или школу (табл. 1).

● **Таблица 1.** Демографические данные пациентов с внебольничной пневмонией

● **Table 1.** Demographic characteristics of patients with community-acquired pneumonia

Признак		Число пациентов с 95% ДИ*, $n = 291$	
		Абсолютное, n	Относительное, %
Количество детей в семье, n	1	133 (ДИ 117–150)	45,7 (ДИ 40,0–51,4)
	2	129 (ДИ 113–146)	44,3 (ДИ 38,7–50,1)
	3	20 (ДИ 13–30)	6,9 (ДИ 4,4–10,2)
	4	9 (ДИ 4–16)	3,1 (ДИ 1,5–5,6)
Наличие других детей в семье, посещающих ДДОУ**/школу	нет	147 (ДИ 130–164)	50,5 (ДИ 44,8–56,2)
	да	144 (ДИ 127–161)	49,5 (ДИ 43,8–55,2)

Примечание. *ДИ – доверительный интервал. **ДДОУ – детское дошкольное образовательное учреждение.

В основном дети госпитализировались экстренно, бригадой скорой медицинской помощи (СМП). Часть из них уже получали амбулаторно антибактериальную терапию, у остальных лечение было симптоматическим. Период от начала заболевания до госпитализации составлял от 1 до 30 дней, но чаще всего дети госпитализировались на 4–6-е сут. заболевания (среднее M с 95% ДИ [5 (5:6) дней], медиана Me с 95% ДИ [4 (4:5) дней]).

Как правило, начало заболевания было острым ($n = 206$; 71,3%). Исходно в клинической картине пациентов с ВП преобладали слабость, лихорадка (субфебрильная у 106, 36,5%, фебрильная у 185, 63,5%), одышка, кашель, тахикардия. Объективный осмотр пациентов при поступлении в стационар выявил аускультативные изменения у 234 пациентов (81%): локальное ослабление дыхания с отсутствием хрипов – у 66 (23%), локальные влажные среднепузырчатые и/или мелкопузырчатые хрипы – у 156 (54%), крепитация – у 11 (4%). У остальных детей дыхательных шумов не отмечалось. Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия при первичном осмотре, из них десатурация отмечалась у 58 (20%) больных: сатурация 90–94% у 41 (14,1%), 85–89% у 14 (4,8%) и уровень сатурации ниже 85% отмечался лишь у 3 (1%) заболевших. ДН отмечалась у 58 (20%) больных: 1-й степени – у 26 (9%), 2-й и 3-й степени – у 32 (11%). В 1-е сут. госпитализации 63 ребенка (21%) были экстренно переведены в ОРИТ в связи с нарастающей ДН.

Рентгенография органов грудной клетки была выполнена всем обследуемым детям в 1-е сут. госпитализации (100%). При этом долевые пневмонии составили большую часть ($n = 147$; 51%), двусторонние полисегментарные пневмонии диагностированы у 108 детей (37,1%), сегментарные пневмонии – у 36 (12,4%). Исследование развернутого общего анализа крови проводилось также у всех поступивших детей с диагнозом ВП (100%), из них лейкоцитоз наблюдался у 56 (19%) больных и варьировал от 15 до $53,7 \times 10^9/\text{л}$. Среднее значение M с 95% ДИ составило 20,37 тыс. [18,47 : 22,38 тыс.], а медиана Me с 95% ДИ 17,3 тыс. [16,4 : 19,9 тыс.].

Патологии лор-органов часто сопровождали течение ВП у госпитализированных детей в острой форме или в виде обострения хронического заболевания (аденоидиты, рекуррентное течение ларингитов, аллергические и вазомоторные риниты). Заболевания лор-органов были выявлены у 74 детей (69,6%) из 117, чьи родители

приняли участие в анкетировании. Наиболее часто выявлялся отит (как сопутствующее заболевание) и аденоидит (как обострение хронического заболевания у детей с ВП) (табл. 2).

Среди госпитализированных пациентов часто болеющие дети (острые респираторные инфекции (ОРИ) более 6 раз за последний год) встречались крайне редко (5 из 188 опрошенных), в основном за последний год дети переносили респираторные инфекции не более 3 раз в год ($n = 158$; 84%), редко – 4–6 раз в год ($n = 30$; 16%). Однако достаточно часто ($n = 55$; 29,3%) встречались дети с рекуррентным течением обструктивного бронхита (табл. 3).

Нами были собраны сведения о вакцинации детей с ВП против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа как основных возбудителей ВП у детей раннего и дошкольного возраста. Согласно данным медицинской документации (прививочные сертификаты, амбулаторные карты), меньше трети пациентов с ВП были вакцинированы против пневмококковой инфекции ($n = 75$; 28,6%) и против гемофильной палочки ($n = 67$; 25,6%). Число детей, вакцинированных против гриппа, было незначительным ($n = 8$; 3,1%) (табл. 4).

Проведен анализ раннего анамнеза жизни ребенка и осложненного течения беременности как возможных факторов риска тяжелого течения ВП. Учитывались следующие показатели: осложненное течение беременности (ОРИ и заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), во время беременности, эклампсия/преэклампсия, гестационный сахарный диабет, артериальная

● **Таблица 2.** Наличие патологии лор-органов у детей с внебольничной пневмонией

● **Table 2.** Presence of ENT pathology in children with community-acquired pneumonia

Признак	Число пациентов с 95% ДИ*, $n = 117$	
	Абсолютное, n	Относительное, %
Без лор-патологии	43 (ДИ 33–53)	36,8 (ДИ 28,4–45,7)
Ринит	14 (ДИ 8–22)	12,0 (ДИ 7,0–18,8)
Ларингит	9 (ДИ 5–16)	7,7 (ДИ 3,9–13,6)
Аденоидит	27 (ДИ 19–37)	23,1 (ДИ 16,2–31,3)
Отит	24 (ДИ 16–33)	20,5 (ДИ 14,0–28,5)

Примечание. *ДИ – доверительный интервал.

● **Таблица 3.** Повторные эпизоды ОРИ и бронхиальной обструкции у пациентов с внебольничной пневмонией

● **Table 3.** Repeated episodes of ARI and bronchial obstruction in patients with community-acquired pneumonia

Признак		Число пациентов с 95% ДИ*, $n = 188$	
		Абсолютное, n	Относительное, %
Повторные эпизоды бронхиальной обструкции в течение года	0–2 эпизода	133 (ДИ 120–145)	70,7 (ДИ 64,0–76,9)
	≥ 3 эпизодов	55 (ДИ 43–68)	29,3 (ДИ 23,1–36,0)
Повторные эпизоды ОРИ** в течение года	1–3 эпизода	158 (ДИ 147–167)	84,0 (ДИ 78,3–88,7)
	≥ 4 эпизодов	30 (ДИ 21–41)	16,0 (ДИ 11,3–21,7)

Примечание. *ДИ – доверительный интервал. **ОРИ – острая респираторная инфекция.

● **Таблица 4.** Сведения об иммунизации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа у пациентов с внебольничной пневмонией

● **Table 4.** Information on immunization against pneumococcus, Haemophilus influenzae and influenza in patients with community-acquired pneumonia

Признак		Число пациентов с 95% ДИ, n = 262	
		Абсолютное, n	Относительное, %
Вакцинации против пневмококка	Нет	187 (ДИ 172–201)	71,4 (ДИ 65,7–76,6)
	Да	75 (ДИ 61–90)	28,6 (ДИ 23,4–34,3)
Вакцинации против гемофильной палочки	Нет	195 (ДИ 181–208)	74,4 (ДИ 68,9–79,4)
	Да	67 (ДИ 54–81)	25,6 (ДИ 20,6–31,1)
Вакцинация против гриппа	Нет	254 (ДИ 247–258)	96,9 (ДИ 94,3–98,5)
	Да	8 (ДИ 4–15)	3,1 (ДИ 1,5–5,7)

Примечание. * ДИ – доверительный интервал.

гипертензия), задержка роста и развития плода, гипоксия плода во время беременности и/или родов, количество баллов по шкале Апгар, необходимость в реанимационных мероприятиях в первые сутки после родов, в том числе нахождение новорожденного на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность грудного вскармливания, физическое развитие на первом году жизни. Статистически значимых различий частоты встречаемости разных уровней длительности грудного вскармливания не выявлено (точная двусторонняя значимость критерия Хи-квадрат Фишера равна 0,238), т. е. нет оснований считать, что среди пациентов преобладают дети с более или менее длительным периодом грудного вскармливания (или наоборот). У таких параметров, как течение беременности у матери, задержка роста и развития плода, гипоксия плода во время беременности и/или родов, количество баллов по шкале Апгар, необходимость в реанимационных мероприятиях в первые сутки после родов, статистически значимые различия частот отдельных уровней признака отсутствуют (значения двустороннего точного критерия Фишера 0,860, 0,639, 0,863 соответственно). То есть по этим параметрам

также нет оснований считать, что тот или иной уровень признака встречается среди данных пациентов чаще.

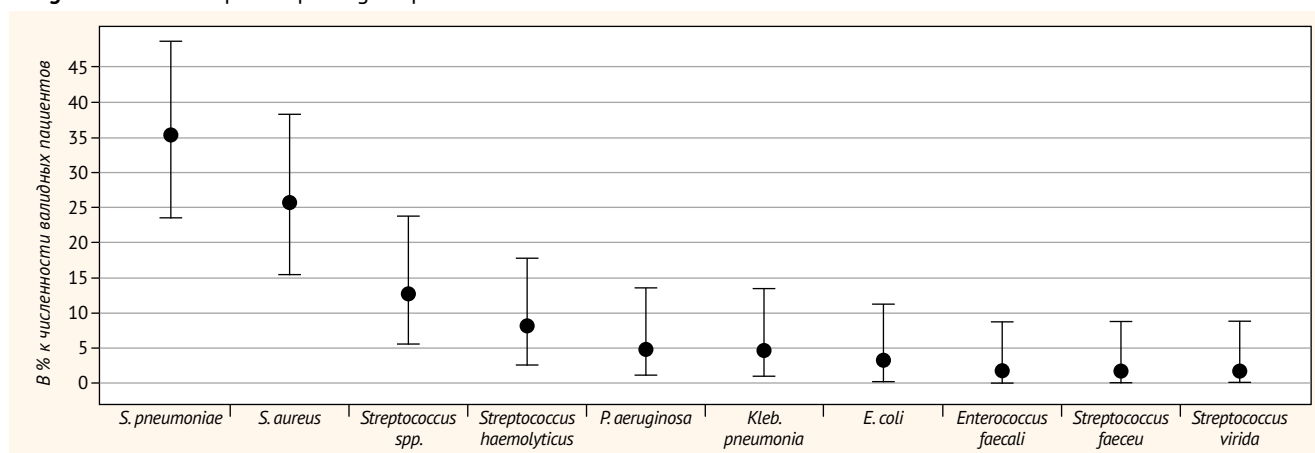
Также анализировалась роль амбулаторной терапии в течении внебольничной пневмонии и ее влияние на тяжесть течения заболевания и длительность госпитализации. Учитывалась жаропонижающая и антибактериальная терапия. Частота использования ибупрофена и парацетамола на амбулаторном этапе была примерно одинаковой и не влияла на тяжесть течения заболевания или необходимость в переводе в ОРИТ. Так, количество детей, получавших ибупрофен, составило 68 человек (50,7%), а парацетамол – 66 человек (49,3%). Статистически значимые различия частот отдельных уровней признака отсутствовали (значения двустороннего точного критерия Фишера 0,860; 0,639; 0,863 соответственно). Таким образом, нет оснований считать, что тот или иной уровень признака встречался среди данных пациентов чаще и приводил к более тяжелому течению заболевания и/или госпитализации в ОРИТ. Антибактериальную терапию на этапе амбулаторного лечения 217 пациентов (74,8%) из 290 (100%) не получали. Из 73 (25,2%) пациентов, получавших антибиотиков до госпитализации, чаще всего назначался амоксициклав (n = 36; 12,4%), реже – цефалоспорины III поколения (n = 27; 9,3%) и очень редко макролиды (n = 10; 3,4%). Надо отметить, что все дети, получавшие а/б терапию амбулаторно, были госпитализированы в связи с ее недостаточной эффективностью. В связи с этим, в один из «откликов» тяжелого течения пневмонии была включена антибактериальная терапия, а именно наличие смены а/б, одновременный прием нескольких препаратов, наличие а/б терапии на амбулаторном этапе лечения. Полученные результаты представлены далее в следующем разделе.

Также проведен анализ данных бактериологического исследования мокроты. В связи с ранним возрастом обследуемых детей сбор мокроты был затруднен, всего из 290 пациентов посев мокроты был проведен у 62 (21,3%) человек (рис. 1).

Доля *S. pneumoniae* (n = 62; 36%) статистически значимо выше остальных долей, кроме доли *S. aureus* (n = 16; 26%). Статистически значимо не различаются доли *Streptococcus spp* (n = 8; 13%) и *Streptococcus haemolyticus* (n = 5; 8%).

● **Рисунок 1.** Спектр выделенных возбудителей в мокроте

● **Figure 1.** Isolated sputum pathogen spectrum



ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ

Прогностически значимым фактором риска более тяжелого течения пневмонии явилось наличие бронхиальной обструкции у ребенка с ВП. Результаты показывают, что имеется статистически значимая на уровне 0,005 прямая взаимосвязь между пневмонией, сопровождающейся бронхиальной обструкцией, и переводом в ОРИТ. Встречаемость пневмонии с бронхиальной обструкцией в группе госпитализированных в реанимацию была в 3,7 раза выше, чем в группе не нуждавшихся в реанимационных мероприятиях. Результаты представлены на рис. 2А.

Пациенты, получавшие амбулаторно антибактериальную терапию, реже требовали перевода в ОРИТ в связи с нарастающей ДН на фоне течения ВП. Связи между группой применявшихся антибактериальных препаратов (цефалоспорины, макролиды или защищенные пенициллины) и риском госпитализации в реанимацию не выявлено.

Выявлена статистически значимая на уровне 0,005 взаимосвязь между наличием / отсутствием антибактериальной терапии амбулаторно и госпитализацией в ОРИТ. При отсутствии антибактериальной терапии доля госпитализированных в реанимацию выше, чем при ее наличии. Связь между типом амбулаторной антибактериальной терапии и пребыванием в реанимации статистически значима на уровне 0,05. Статистически значимых отличий в частоте госпитализацией в ОРИТ при разных типах антибактериальных средств нет (рис. 2В,С).

При анализе влияния «дня заболевания» на риск госпитализации в ОРИТ – значимой взаимосвязи получено не было. В среднем пациенты госпитализировались на 3-и–4-е сут. заболевания как при нетяжелом течении ВП, так и при тяжелом, требующем нахождения в ОРИТ, течении заболевания.

Так как степень ДН имела прямую корреляцию с тяжелым течением внебольничной пневмонии и риском перевода в ОРИТ, следующим «показателем» для анализа факторов риска тяжелого течения ВП явилась дыхательная недостаточность.

Основными прогностически важными факторами риска развития ДН 1-й степени и выше явились ранний возраст детей и лейкоцитоз. Средний возраст детей, госпитализированных в ОРИТ, составил 24 мес., в отличие от среднего возраста заболевших пневмонией детей (33 мес.). Медианный возраст на момент госпитализации статистически значимо (на уровне 0,05) различался в группах без ДН и с ДН 1-й степени и выше: в группе без ДН медианный возраст выше, чем в группе с ДН. Других статистически значимых различий не обнаружено. Лейкоцитоз статистически значимо (на уровне 0,005) различался только в группах без ДН и с ДН 2-й степени: в группе без ДН медианный лейкоцитоз ниже, чем в группе с ДН 2-й степени (табл. 5).

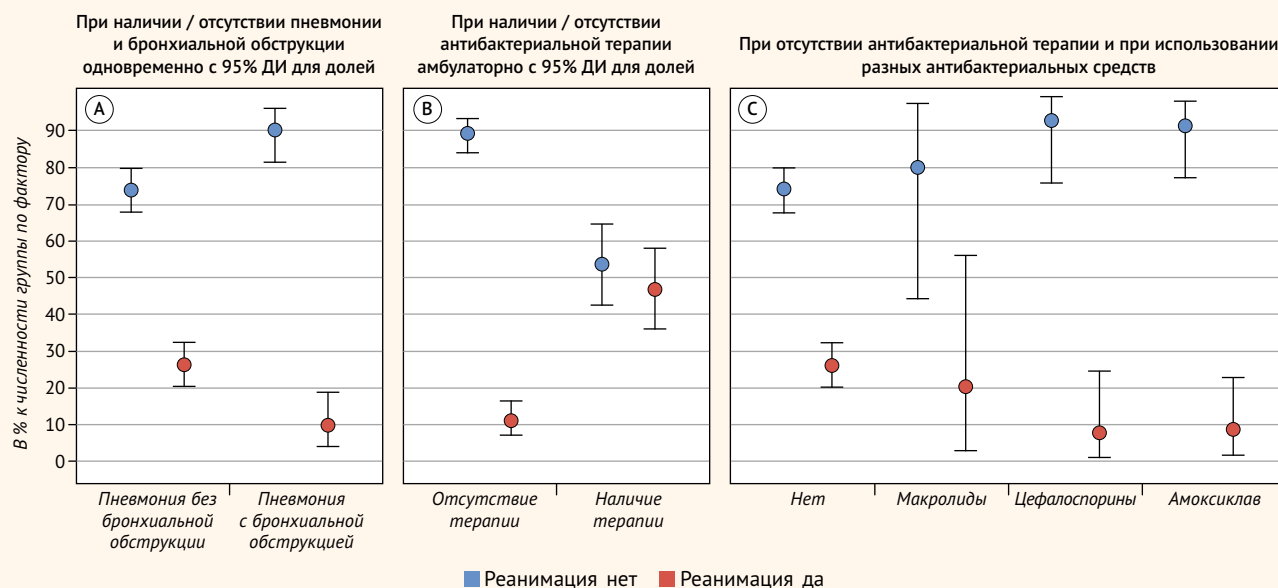
Медианные значения суток госпитализации в группах с разным уровнем ДН статистически значимо не различались, т. е. взаимосвязи между сутками госпитализации и ДН обнаружено не было.

Таким образом, имеются взаимосвязи с уровнем ДН и возраста на момент госпитализации, а также лейкоцитоза, но различия количественных признаков проявляются не во всех группах ДН. Связь лейкоцитоза и госпитализации в реанимацию присутствует, но слабая. Для более точных выводов необходима большая выборка пациентов.

Учитывая увеличение количества резистентных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам в последние годы, актуальным направлением остается анализ факторов, влияющих на «наличие переключения / смены» антибактериальных препаратов во время госпитализации, особенно у тяжелых больных. Однако наши результаты показали, что никакие из приведенных

● **Рисунок 2.** Частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии

● **Figure 2.** ICU admission rate



● **Таблица 5.** Попарные апостериорные сравнения количественных признаков в группах с разным уровнем дыхательной недостаточности

● **Table 5.** Post-hoc pairwise comparisons of quantitative characteristics in the groups with different levels of respiratory disturbance

Группа	Медианное значение с 95% ДИ*	Сравниваемые группы	Разность медиан с 95% ДИ*	Скорректированная значимость	График медианных значений с 95% ДИ*
Возраст на момент госпитализации, мес.					
0	36 (ДИ 34–36)	0 и 1	12 (ДИ 2–21)	0,020	
1	24 (ДИ 0–35)	0 и 2	10 (ДИ 0–15)	0,091	
2	24 (ДИ 12–36)	1 и 2	0 (ДИ 12–8)	0,842	
Лейкоцитоз					
0	16,8 (ДИ 15,6–18,6)	0 и 1	-2 (ДИ 7...-1)	0,274	
1	20,5 (ДИ 15,9–22,5)	0 и 2	6 (ДИ 2–8)	0,004	
2	23,0 (ДИ 18,7–26,5)	1 и 2	-3 (ДИ 10...-6)	0,636	

Примечание. * ДИ – доверительный интервал.

категориальных факторов не влияют на наличие переключения а/б препаратов (для каждого фактора наблюдаемое р-значение точного критерия >0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий ретроспективный анализ показал, что средний возраст пациента с ВП составил 33 мес. (2,7 года), что, скорее всего, обусловлено началом организации детей в ДДОУ. Чаще заболевали дети из семьи с двумя детьми и более, а старшие дети в таких семьях посещали детские сады или школы. Родители обычно связывали начало заболевания с распространением инфекции от другого ребенка в семье, посещающего детское образовательное учреждение.

Чаще всего дети госпитализировались экстренно, бригадой СМП, в связи с развившейся ДН или высокой лихорадкой, плохо купирующейся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС). Период от начала заболевания до госпитализации составлял от 1 до 30 дней; в среднем дети госпитализировались на 4–5-е сут. заболевания. У большинства детей (свыше 80%) на амбулаторном этапе не проводились общий анализ крови (ОАК) и рентген ОГК, даже при наличии жалоб на высокую лихорадку, кашель и острое начало заболевания. Многие дети уже получали антибактериальную терапию (АБТ) амбулаторно, несмотря на отсутствие данных лабораторной и инструментальной диагностики, подтверждающих высокую вероятность течения

бактериальной инфекции. Часто антибактериальные препараты назначались вообще без проведения какой-либо лабораторной диагностики, а их назначение обосновывалось только клиническими симптомами (высокая лихорадка, острое начало). Обычно дети, получавшие АБТ, госпитализировались в стационар в связи с отсутствием эффективности проводимой терапии или даже отрицательной динамикой на фоне лечения антибиотиками (появление одышки, слабость, отказ от еды и воды). На наш взгляд, это могло быть обусловлено нерациональным выбором антибактериального препарата и режима его дозирования: применялись низкие дозы, либо расчет производился по возрасту, а не по массе тела ребенка; иногда препаратами выбора были макролиды, несмотря на отсутствие достоверных данных о наличии атипичного возбудителя и клинических рекомендаций по ВП от 2021 г., где антибактериальными препаратами первого ряда являются защищенные пенициллины и/или цефалоспорины (при отсутствии аллергических реакций или непереносимости данных а/б у пациента) [3]. Некоторые родители начинали АБТ самостоятельно и вообще не обращались за медицинской помощью.

Сопутствующие заболевания у детей с ВП встречались достаточно часто и нередко осложняли течение пневмонии. Так, среди исследуемых пациентов нередко встречалась патология лор-органов: чаще всего гнойные отиты (как сопутствующее заболевание), на втором месте по частоте встречаемости оказались аденоидиты, риниты и риносинуситы (как сопутствующее заболевание

и/или обострение хронического на фоне течения ВП). Почти у трети опрошенных детей отмечалось рекуррентное течение обструктивного бронхита ($n = 55$; 29,3%), что у ребенка с ВП оценивается как прогностический фактор более тяжелого течения ВП.

На сегодняшний день основными возбудителями ВП у детей дошкольного и раннего возраста считаются пневмококк и гемофильная палочка [3, 5]. Поэтому основным методом профилактики и снижения заболеваемости ВП является вакцинация против данных патогенов. В связи с этим, при проведении ретроспективного анализа историй болезни мы уделили особое внимание наличию вакцинации у детей. По результатам нашего исследования более чем у 70% детей отсутствовала вакцинация против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа.

Согласно результатам нашего анализа основными возбудителями ВП у детей раннего и дошкольного возраста явились *S.pneumonia* (36%), и *S.aureus* (26%). Полученные результаты находят подтверждение как в зарубежных, так и в отечественных публикациях. Так, по данным систематического анализа за 2001–2015 гг. G. Ning, X. Wang et al., самыми частыми возбудителями ВП явились: *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Streptococcus pneumoniae* (5,2%), *Escherichia coli* (5,2%), *Staphylococcus aureus* (3,9%), *Haemophilus influenza* (3,6%) и *Haemophilus parainfluenzae* (3,3%) [14]. Французские коллеги представили результаты проспективного когортного исследования: у 52% обследуемых возбудителем ВП являлся *Staphylococcus aureus*, кроме того, часто выявлялся метилл-резистентный стафилококк, который часто приводит к развитию деструктивных пневмоний [15]. Безусловно, такие результаты подтверждают важность и необходимость вакцинации уже имеющимися вакцинами против пневмококковой и гемофильной инфекций и подтверждают актуальность проблемы разработки новых вакцин.

Данные сопоставления влияния раннего анамнеза жизни ребенка и течения беременности матери на тяжесть течения ВП и риск госпитализации в ОРИТ не оказались значимыми. Такие факторы риска, как течение беременности у матери, задержка роста и развития плода, гипоксия плода во время беременности и/или родов, количество баллов по шкале Апгар, необходимость в реанимационных мероприятиях в первые сутки после родов, не показали статистически значимых различий.

Бронхообструктивный синдром может возникнуть при ВП микоплазменной, хламидийной или вирусной этиологии, либо при микст-инфекциях. По данным ретроспективного анализа отечественных авторов, у 48,5% наблюдаемых детей ВП протекала с бронхиальной обструкцией [16]. Эти данные подтверждаются в нашем исследовании: установлены достоверные линейные связи между наличием бронхиальной обструкции и такими осложнениями ВП, как дыхательная недостаточность, перевод в ОРИТ (отношение шансов (ОШ) 7,1; коэффициент Крамера 0,40; взаимосвязь 0,005). Частота пневмонии с бронхиальной обструкцией в группе госпитализированных в реанимацию в 3,7 раза выше, чем в группе детей, не нуждавшихся в интенсивной терапии. Бронхиальная

обструкция у большинства детей имела затяжной характер (5 дней) и требовала применения системных ГКС.

Показано, что пациенты, получавшие амбулаторно АБТ, реже требовали перевода в ОРИТ. Взаимосвязи между применением конкретной группы антибиотиков (цефалоспорины, макролиды или защищенные пенициллины) и риском госпитализации в реанимацию не выявлено (ОШ 3,3; коэффициент Крамера 0,17; критерий Фишера 0,003; взаимосвязь 0,005).

Также установлены корреляционные связи между уровнем лейкоцитоза (свыше 20 тыс.) и риском развития ДН 2-й степени и выше, а также между ранним возрастом, риском развития ДН и госпитализацией в ОРИТ: medianный возраст на момент госпитализации (24 мес. жизни и младше) статистически значимо на уровне 0,05 различается в группах без ДН и с ДН 1-й степени и выше. При анализе других факторов риска тяжелого течения ВП сильных корреляционных связей обнаружено не было.

Согласно исследованиям некоторых зарубежных авторов, при использовании ибупрофена в качестве жаропонижающего на догоспитальном этапе, риск госпитализации и более тяжелого течения пневмонии повышается. Так, по данным K. Krenke, M. Krawiec et al. [17], терапия ибупрофеном на догоспитальном этапе достоверно чаще встречалась у пациентов с осложненной ВП ($p < 0,001$, $p = 0,02$ и $p = 0,003$ соответственно). Предварительная кумулятивная доза ибупрофена, превышающая 78,3 мг/кг (средняя доза для всей группы), была связана с 2,5-кратным увеличением отношения шансов (ОШ) осложнений ВП [ОШ 2,54 ДИ (1,31–4,94); $p = 0,008$]. В других материалах приводятся данные о повышении риска развития парапневмонического плеврита у детей с ВП при использовании ибупрофена в качестве основного жаропонижающего препарата [18].

В нашей работе эти данные не нашли подтверждения: связи между частотой использования ибупрофена и парацетамола на амбулаторном этапе и тяжестью течения ВП не обнаружено.

Таким образом, факторами риска тяжелого течения ВП у детей раннего и дошкольного возраста, на которых необходимо акцентировать внимание и учитывать при поступлении в стационар в первые сутки госпитализации, являлись:

- мужской пол;
- возраст младше 24 мес. жизни;
- отсутствие вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки и гриппа;
- течение ВП в сочетании с бронхиальной обструкцией;
- наличие патологии лор-органов;
- отсутствие проводимой АБТ на догоспитальном этапе;
- наличие тяжелого состояния при поступлении, требующего госпитализации из приемного отделения в ОРИТ в 1-е сут. (ДН, одышка, тахикардия, снижении сатурации).

Стоит отметить, что похожие факторы риска фатальной ВП были выделены при ретроспективном анализе прогностически значимых факторов риска фатальных пневмоний у взрослых, проведенном в 2020 г. отечественными коллегами [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными путями, которые позволят избежать тяжелого течения внебольничной пневмонии или снизить количество возможных осложнений, являются строгое следование клиническим рекомендациям и активные профилактические мероприятия (приверженность здоровому образу жизни, вакцинация против гриппа, пневмококка и гемофильной палочки, организация детей в ДДОУ не раньше 3 лет жизни), диагностика и лечение хронических заболеваний.

Модифицировать влияние факторов риска на тяжесть ВП может правильно подобранная терапия. В частности, противовоспалительная терапия при пневмонии, назначенная дополнительно к АБТ, является патогенетически обоснованным инструментом снижения тяжести заболевания и ускорения выздоровления, ввиду присутствия индуцированной возбудителем ярко выраженной, острой воспалительной реакции в слизистой бронхов и легочной ткани. Имеются данные об эффективности применения противовоспалительного препарата аммония глицирризината (Реглисам) в комплексном лечении детей с ВП. Уже с 3-го дня лечения отмечен быстрый регресс выраженности основных респираторных симптомов пневмонии (дневного/ночного кашля, отхождения мокроты), к 5–6-му дню у 50–60% детей симптом кашля был полностью купирован, у оставшейся доли пациентов фиксировалась его минимальная выраженность. К 7-му дню лечения у всех пациентов было зафиксировано эффективное восстановление дренажной функции легких, характеризовавшееся отсутствием выделения мокроты [19]. Таким образом, применение аммония глицирризината позволило значимо сократить длительность присутствия и купирования симптомов пневмонии, ускорить темпы восстановления и улучшения общего самочувствия детей. Кроме того, учитывая роль бронхиальной обструкции как значимого фактора тяжелого течения внебольничной пневмонии, немаловажным аспектом возможности назначения аммония глицирризината, являются данные его успешного применения у детей с рецидивирующими обструктивными бронхитами [20]. Назначение аммония глицирризината у данной группы пациентов пролонгированным 3-месячным курсом в период высокой заболеваемости ОРВИ способствует сокращению на 25% частоты и тяжести обструктивного бронхита,

на 50% снижению длительности использования бронхолитической терапии и ИГКС, уменьшению средней продолжительности одного эпизода ОРВИ и сокращению на треть доли пациентов, нуждающихся в применении системных антибиотиков. Механизм противовоспалительного действия аммония глицирризината осуществляется за счет ингибирования фосфолипазы А2, и, как следствие, уменьшения образования метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов). Аммония глицирризинат дополнительно оказывает мукоактивный эффект в виде улучшения работы мерцательного эпителия, облегчая выведение мокроты из респираторного тракта, а также нормализации секреции бронхиальных желез, снижая вязкость патологического бронхиального секрета. Молекула аммония глицирризината способна образовывать комплексы с антимикробными препаратами, повышая их биодоступность, в связи с чем, применение аммония глицирризината в сочетании с антибактериальной терапией повышает ее эффективность [21–23]. Таким образом, аммония глицирризинат может быть включен как в схемы комплексного лечения пневмонии, так и в профилактические схемы в эпидсезон ОРВИ среди групп пациентов, склонных к затяжному / осложненному течению ОРВИ.

Несмотря на имеющиеся недочеты в ведении пациентов с ВП, показатель летальности среди них имеет тенденцию к снижению за последние несколько лет, также уменьшился процент детей с осложненным течением ВП, что можно связать с улучшением приверженности врачей клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВП, а также своевременной госпитализации пациентов с подозрением или верифицированной ВП.

Однако проблема тяжелого и осложненного течения ВП остается актуальной, поскольку высокая социально-экономическая и медицинская значимость этого заболевания требует информированности лечащих врачей как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах, о значимости прогностических факторов, лабораторных и инструментальных данных, идентификации возбудителя у пациентов с ВП с целью оптимизации оказания медицинской помощи и снижения смертности при ВП у детей.



Поступила / Received 07.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2024

Принята в печать / Accepted 24.01.2024

Список литературы / References

1. Fritz CQ, Edwards KM, Self WH, Grijalva CG, Zhu Y, Arnold SR et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Bacteremic Pneumonia in Children. *Pediatrics*. 2019;144(1):e20183090. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3090>.
2. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004;82(12):895–903. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15654403/>.
3. Бакрадзе МД, Баранов АА, Вишнева ЕА, Кузнецова ЕА, Куличенко ТВ, Лашкова ЮС и др. Внебольничная пневмония. Дети: клинические рекомендации. 2021 г. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Клинические%20рекомендации_Пневмония_1.06.2021.pdf.
4. Tuğcu GD, Özsezen B, Türkylmaz İ, Pehlivan Zorlu B, Eryılmaz Polat S, Özkaya Parlakay A, Cinel G. Risk factors for complicated community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e15386. <https://doi.org/10.1111/ped.15386>.
5. Генне НА. Внебольничная пневмония у детей: клиническое руководство. М.: МедКом-Про; 2020. 80 с. Режим доступа: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Vnebolnichnaya.pdf>.
6. Dean P, Florin TA. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(4):323–334. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy046>.
7. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020;396(10253):786–798. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31550-6).

8. Elemraïd MA, Thomas MF, Blain AP, Rushton SP, Spencer DA, Gennery AR, Clark JE. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(7):721–726. <https://doi.org/10.1002/ppul.23041>.
9. Huang CY, Chang L, Liu CC, Huang YC, Chang LY, Huang YC et al. Risk factors of progressive community-acquired pneumonia in hospitalized children: a prospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(1):36–42. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.06.009>.
10. Le Bourgeois M, Ferroni A, Lereux-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr.* 2016;175:47–53.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.025>.
11. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 2018;12(1):253–261. <https://doi.org/10.1111/crj.12524>.
12. Ooi JM, Eg KP, Chinna K, Nathan AM, de Bruyne JA, Thavagnanam S. Predictive risk factors for complicated pneumonia in Malaysian children. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(4):406–410. <https://doi.org/10.1111/jpc.14213>.
13. Elemraïd MA, Thomas MF, Blain AP, Rushton SP, Spencer DA, Gennery AR, Clark JE. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(7):721–726. <https://doi.org/10.1002/ppul.23041>.
14. Ning G, Wang X, Wu D, Yin Z, Li Y, Wang H, Yang W. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(11):2742–2750. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1371381>.
15. Gillet Y, Tristan A, Rasigade JP, Saadatian-Elahi M, Bouchiat C, Bes M et al. Prognostic factors of severe community-acquired staphylococcal pneumonia in France. *Eur Respir J.* 2021;58(5):2004445. <https://doi.org/10.1183/13993003.2004445-2020>.
16. Юлиш ЕИ, Сорока ЮА, Чернышева ОЕ, Клевцова ИА, Левченко СА, Фоменко ТА и др. Особенности бронхообструктивного синдрома при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста. *Здоровье ребенка.* 2010;5(26):27–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-bronhoobstruktivnogo-sindroma-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-detey-rannego-vozrasta>.
Yulish YE, Soroka YA, Chernysheva OE, Klevtsova IA, Levchenko SA, Fomenko TA et al. Features of broncho-obstructive syndrome in community-acquired pneumonia in infants. *Child's Health.* 2010;5(26):27–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-bronho-obstruktivnogo-sindroma-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-detey-rannego-vozrasta>.
17. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 2018;12(1):253–261. <https://doi.org/10.1111/crj.12524>.
18. Meganathan P, Awasthi S. Predicting Complicated Parapneumonic Effusion in Community Acquired Pneumonia: Hospital Based Case-Control Study. *Indian J Pediatr.* 2019;86(2):140–147. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2769-y>.
19. Василькова ДС, Ульянова ЛВ, Есакова НВ, Пищальников АЮ, Абрамовских ОС. Новые возможности противовоспалительной терапии в комплексном лечении внебольничной пневмонии. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(4):25–31. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-25-31>.
20. Василькова ДС, Ульянова ЛВ, Есакова НВ, Пищальников АЮ, Абрамовских ОС. New possibilities of anti-inflammatory therapy in the complex treatment of community-acquired pneumonia. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(4):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-25-31>.
21. Камаев АВ, Трусова ОВ, Макарова ИВ, Коростовцев ДС. Исследование клинической эффективности аммония глицирризината у детей дошкольного возраста из группы высокого риска формирования бронхиальной астмы. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(4):104–111. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-104-111>.
22. Камаев АВ, Трусова ОВ, Макарова ИВ, Коростовцев ДС. Study of ammonium glycyrrhizinate clinical effectiveness in preschool age children of high risk for asthma. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2018;13(4):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-104-111>.
23. Maione F, Minosi P, Di Giannuario A, Raucchi F, Chini MG, De Vita S et al. Long-Lasting Anti-Inflammatory and Antinociceptive Effects of Acute Ammonium Glycyrrhizinate Administration: Pharmacological, Biochemical, and Docking Studies. *Molecules.* 2019;24(13):2453. <https://doi.org/10.3390/molecules24132453>.
24. Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y, Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(4):310–315. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.005>.
25. Shi T, Chen C, Huang L, Fan H, Lu G, Yang D et al. Risk factors for mortality from severe community-acquired pneumonia in hospitalized children transferred to the pediatric intensive care unit. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(6):577–583. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.06.005>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Б. Малахов, А.Ю. Седова

Концепция и дизайн исследования – А.Б. Малахов, А.Ю. Седова

Написание текста – А.Ю. Седова, М.Д. Шахназарова, Н.В. Алексакова

Сбор и обработка материала – А.М. Таран, А.Ю. Седова, М.М. Мегерян, А.В. Манукян

Обзор литературы – А.Ю. Седова, А.М. Таран

Перевод на английский язык – А.Ю. Седова

Анализ материала – А.Б. Малахов, А.В. Шишова

Статистическая обработка – А.Ю. Седова

Редактирование – Н.Г. Колосова, М.Д. Шахназарова, А.Б. Малахов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Б. Малахов, Н.Г. Колосова

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander B. Malakhov, Alyona Y. Sedova

Study concept and design – Alexander B. Malakhov, Alyona Y. Sedova

Text development – Alyona Y. Sedova, Marina D. Shakhnazarova, Natalia V. Aleksakova

Collection and processing of material – Andrey M. Taran, Alyona Y. Sedova, Manuel M. Megeryan, Anastasia V. Manukian

Literature review – Alyona Y. Sedova, Andrey M. Taran

Translation into English – Alyona Y. Sedova

Material analysis – Alexander B. Malakhov, Anastasia V. Shishova

Statistical processing – Alyona Y. Sedova

Editing – Natalia G. Kolosova, Marina D. Shakhnazarova, Alexander B. Malakhov

Approval of the final version of the article – Alexander B. Malakhov, Natalia G. Kolosova

Информация об авторах:

Седова Алена Юрьевна, врач-пульмонолог, аспирант 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, Большая Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0381-6702>; alyonakhiger@yandex.ru

Малахов Александр Борисович, д.м.н., профессор 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, Большая Пироговская, д. 19, стр. 2; главный внештатный детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы и Министерства здравоохранения Московской области, руководитель отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>; alexis4591m@mail.ru

Шахназарова Марина Далгатовна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3512-5455>; marinashakh@mail.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, Большая Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>; kolosovan@mail.ru

Таран Андрей Михайлович, студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0638-8953>; andrey.taran.2013@mail.ru

Манукян Анастасия Валериевна, заместитель главного врача по медицинской части, Подольская детская больница; 142100, Россия, Московская область, Подольск, ул. Кирова, д. 38; <https://orcid.org/0009-0003-0973-6882>; anastasiia.manukian@mail.ru

Мегерян Мануэл Максимович, главный врач, Подольская детская больница; 142100, Россия, Московская область, Подольск, ул. Кирова, д. 38; manuelm@mail.ru

Шишова Анастасия Владимировна, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета, Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, проспект Шереметевский, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-0471-0790>; shishova@inbox.ru

Алексакова Наталья Владимировна, врач ультразвуковой диагностики, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0000-8090-1877>; venja06@mail.ru

Information about the authors:

Alyona Y. Sedova, Pulmonologist, Postgraduate Student of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0381-6702>; alyonakhiger@yandex.ru

Alexander B. Malakhov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Freelance Pediatric Pulmonologist of the Moscow Department of Health and the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Pediatric Department, Research Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>; alexis4591m@mail.ru

Marina D. Shakhnazarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3512-5455>; marinashakh@mail.ru

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>; kolosovan@mail.ru

Andrey M. Taran, Student at the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0638-8953>; andrey.taran.2013@mail.ru

Anastasia V. Manukian, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Podolsk Children's Hospital; 38, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142100, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0973-6882>; anastasiia.manukian@mail.ru

Manuel M. Megeryan, Chief Physician, Podolsk Children's Hospital; 38, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142100, Russia; manuelm@mail.ru

Anastasia V. Shishova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Pediatric Faculty, Ivanovo Medical Academy; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0471-0790>; shishova@inbox.ru

Natalia V. Aleksakova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Head of the Ultrasound Diagnostics Department of the Sechenov Center for Maternity and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8090-1877>; venja06@mail.ru

Аппендикс – «приложение к двенадцати метрам кишечника или кладовая микробиоты»?

И.Н. Захарова¹, И.М. Османов², С.А. Коровин^{1✉}, korovinsa@mail.ru, С.А. Оробинский², Я.В. Оробинская¹, И.В. Бережная¹, А.Д. Гостюхина¹

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

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

Резюме

Острый аппендицит является наиболее часто встречающейся хирургической патологией в педиатрической практике. Оперативные вмешательства у детей с острым и осложненным аппендицитом выполняются по экстренным показаниям в различные сроки заболевания. В настоящее время лапароскопическая аппендэктомия стала «золотым стандартом» экстренной хирургической помощи детям. Совершенствование технологических приемов оперативных вмешательств и протоколов послеоперационного ведения минимизировали осложнения у детей до 5–7%. В настоящее время предметом обсуждения являются вопросы аргументации выполнения «попутных аппендэктомий» при минимальных макроскопических изменениях червеобразного отростка у детей с неспецифическим брыжеечным лимфаденитом, кишечными инвагинациями, конкрементами в просвете червеобразного отростка, обоснования показаний и сроков для оперативных вмешательств при хроническом аппендиците. Долгое время аппендикс считался «ненужным» органом, просто рудиментом, оставшимся в процессе эволюции человека. За последние два столетия велась большая работа по исследованию аппендикса. Строение червеобразного отростка уникально. Он имеет узкий просвет, обильную мукозо-ассоциированную лимфоидную ткань и ценный микробный состав. Недавно была выдвинута гипотеза о том, что аппендикс имеет иммуномодулирующие функции и служит убежищем для микробиоты, предоставляя комменсальные бактерии для восстановления кишечника после перенесенных инфекций или проведения антибактериальной терапии. Есть исследования, свидетельствующие о том, что после удаления аппендикса возрастает риск воспалительных заболеваний кишечника, включая язвенный колит. Однако механизмы этой причинно-следственной связи остаются неясными. В данной статье мы рассматриваем современные данные о микробиоме аппендикса и связи между аппендиксом и язвенным колитом.

Ключевые слова: дети, аппендикс, микробиом, иммунокорректирующая функция, язвенный колит

Для цитирования: Захарова ИН, Османов ИМ, Коровин СА, Оробинский СА, Оробинская ЯВ, Бережная ИВ, Гостюхина АД. Аппендикс – «приложение к двенадцати метрам кишечника или кладовая микробиоты»? *Медицинский совет.* 2024;18(1):293–301. <https://doi.org/10.21518/ms2024-004>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Appendix: “an appendage to a twelve-meter gut or a storehouse for microbiota”?

Irina N. Zakharova¹, Ismail M. Osmanov², Sergey A. Korovin^{1✉}, korovinsa@mail.ru, Sergey B. Orobinsky², Yana V. Orobinskaya¹, Irina V. Berezhnaya¹, Anastasia D. Gostyukhina¹

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

² Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyeva; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Acute appendicitis is the most common surgical pathology in paediatric practice. Surgical interventions in children with acute and complicated appendicitis are performed when urgently indicated at various stages of the disease. Laparoscopic appendectomy has become the current “gold standard” for providing emergency surgery care to children. Improvements in surgical techniques and post-operative protocols have reduced complications in children to 5–7%. The current discussion topics include the issues of argumentation of “incidental appendectomies” to be performed in minimal macroscopic changes in the vermiform appendix in children with nonspecific mesenteric lymphadenitis, intestinal indigestion, appendiceal lithiasis, justifications for indications and timing for surgical interventions in chronic appendicitis. The appendix has long been considered an “unnecessary” organ, just vestigial structures left over in the process of human evolution. Over the past two centuries, much work has been done to study the appendix. The structure of the vermiform appendix is unique. It has a narrow lumen, abundant mucosa-associated lymphoid tissue and valuable microbial composition. It has recently been hypothesized that the appendix has immunomodulatory functions and serves as a “safe house” for the microbiota, providing commensal bacteria that may restore the gut after infections or antibiotic therapy. Some studies suggest that removal of the appendix increases the risk of inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis. However, mechanisms underlying such causal relationship remain unclear. This article considers current knowledge when addressing the appendix microbiome and the relationship between the appendix and ulcerative colitis.

Keywords: children, appendix, microbiome, immunocorrective function, ulcerative colitis

For citation: Zakharova IN, Osmanov IM, Korovin SA, Orobinsky SB, Orobinskaya YaV, Berezhnaya IV, Gostyukhina AD. Appendix: "an appendage to a twelve-meter gut or a storehouse for microbiota"? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):293–301. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-004>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аппендэктомия является одной из наиболее распространенных неотложных хирургических операций у детей и взрослых во всем мире. Общая заболеваемость составляет от 3 до 6 на 1 000 детей [1]. «Золотым стандартом» в экстренной хирургической помощи детям стала лапароскопическая аппендэктомия. Применение данного метода значительно снизило число послеоперационных осложнений у детей до 5–7% [2]. Актуальным остается вопрос о целесообразности выполнения аппендэктомии при минимальных макроскопических изменениях червеобразного отростка у детей с неспецифическим брыжеечным лимфаденитом, илеоцекальными инвагинациями и конкрементами в просвете червеобразного отростка ввиду малой доказательной базы [3].

Несмотря на то что за последние два столетия было сделано много открытий, связанных с аппендиксом и аппендэктомией, физиологическая функция червеобразного отростка и патогенез аппендицита до конца не изучены. Согласно данным Ассоциации детских хирургов, в детском возрасте аппендицит развивается быстрее, а деструктивные изменения в отростке, приводящие к аппендикулярному перитониту, возникают значительно чаще, чем у взрослых. Эти закономерности наиболее выражены у детей первых лет жизни, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями детского организма, влияющими на характер клинической картины заболевания и в некоторых случаях требующими особого подхода к решению тактических и лечебных задач.

Острый аппендицит может возникнуть в любом возрасте, включая новорожденных, однако пик заболеваемости приходится на возраст 9–12 лет [4]. Недавний метаанализ показал тенденцию к увеличению заболеваемости аппендицитом в промышленно-развитых странах [5]. Аппендицит определяется как воспаление червеобразного отростка. Европейская ассоциация эндоскопической хирургии (EAES) разделяет острый аппендицит на 2 вида – неосложненный и осложненный [6]. Неосложненным является острый аппендицит без признаков перфорации, абсцесса или флегмоны; осложненный аппендицит возникает в результате разрыва червеобразного отростка с последующим образованием абсцесса или флегмоны [7].

В 1880 г. Роберт Лоусон Тейт впервые поставил диагноз «аппендицит» и удалил аппендикс хирургическим путем, а в 1886 г. Реджинальд Хибер Фитц опубликовал исследование об аппендиците и назвал процедуру аппендэктомией. Позднее, в 1889 г., Тейт вскрыл и дренировал воспаленный аппендикс, не удаляя его. А в 1981 г. появился новый «золотой стандарт»

в хирургическом лечении острого и хронического аппендицита – лапароскопическая аппендэктомия, которую впервые выполнил Курт Семм [8].

Аппендэктомия является методом выбора при неосложненном остром аппендиците во всех возрастных группах [9]. Существует несколько предполагаемых причин развития аппендицита. Наиболее распространенным объяснением является внутрипросветная обструкция в результате лимфоидной гиперплазии, попадания инородных тел, скопления паразитов или разрастание опухолей. Это приводит к скоплению кишечного секрета и растяжению просвета аппендикса, что нарушает капиллярный кровоток и ослабляет эпителиальный слизистый барьер, потенциально делая возможным бактериальную инвазию в стенку аппендикса [10]. Появляется все больше доказательств того, что механическая обструкция вряд ли может быть основной причиной всех случаев аппендицита [11]. Несмотря на то что первое подробное исследование аппендиколита было проведено еще в 1966 г., сведения об аппендикулярных конкрементах скудны [12]. Обструкция просвета аппендикса, вызванная аппендиколитом, лимфоидной гиперплазией или отеком, считалась основной причиной аппендицита, а избыточный бактериальный рост рассматривался как следствие [13, 14]. Несмотря на неопределенность в отношении последовательности событий, ведущих к развитию аппендицита, в настоящее время предполагается, что микробиом играет центральную роль в патогенезе развития воспаления. Этот факт подтверждает то, что во многих публикациях задокументировано успешное консервативное лечение неосложненного аппендицита антибиотиками в детском и взрослом возрасте [15]. Также было высказано предположение, что аппендикс может функционировать как резервуар для комменсальных бактерий, что позволяет повторно заселять микробиом кишечника после таких нарушений, как диарея, антибиотикотерапия и т.д. [16].

Не стоит забывать, что червеобразный отросток структурно является высокоиммунологическим органом и, как сообщается, обладает важной иммунологической функциональностью [17]. Понимание патофизиологии и факторов, способствующих рецидивирующему аппендициту, имеет жизненно важное клиническое значение для оценки оптимальных парадигм лечения неосложненного острого аппендицита.

Данная статья представляет собой краткое изложение текущей литературы, посвященной изучению микробиома аппендикса, причин развития аппендицита и возможной взаимосвязи аппендэктомии с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Во многих исследованиях подтверждено микробное разнообразие и роль бактерий

в развитии воспаления. Также предполагается, что частота ВЗК уменьшается после аппендэктомии по поводу острого аппендицита до постановки диагноза и наоборот.

АППЕНДИКС – «УБЕЖИЩЕ» ДЛЯ КОММЕНСАЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ ФЛОРЫ

Иммунология аппендикса

Червеобразный отросток находится рядом с илеоцекальным клапаном, на стыке тонкой и толстой кишки [18]. Как известно, он не играет роли в пищеварении, а занимает промежуточное положение [19]. Эта уникальная структура, одновременно соединенная с просветом кишки, защищена от фекального потока и его патогенного потенциала. Эволюция такого расположения могла быть вызвана потребностью в иммунной поддержке и защите кишечного микробиома [20].

Рассматривая гистологическую структуру аппендикса, видно, что его стенка, подобно толстой кишке, состоит из слизистой, подслизистой, наружной мышечной и серозной оболочки (рис. 1). Однако внутри этих слоев количество и функции клеток различаются. Это имеет важное значение в понимании того, как аппендикс может обеспечивать иммунный ответ [21].

Особенностью подслизистого слоя является наличие лимфоидных фолликулов. Их обычно называют лимфоидной тканью, ассоциированной с кишечником (Gastro-Associated Lymphoid Tissue – GALT). Аппендикс, обогащенный GALT, чьи свойства сходны с пейеровыми бляшками, представляет собой вторичный лимфоидный орган, который играет важную роль в обнаружении и удалении патогенов [22]. Рассматривая строение самого лимфоидного фолликула, отмечено заметное обилие В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов в мантийной области. В зародышевом центре обнаружены фолликулярные дендритные клетки (FDC) и центроциты, а в дистальной части имеются участки с высокой долей CD4⁺/CD8⁺-клеток, что указывает на то, что подслизистая оболочка может участвовать в распознавании антигена и вызывать иммунный ответ [23].

Что касается слизистой оболочки, она состоит из столбчатого эпителия с энтероцитами и бокаловидными клетками. Наряду с макрофагами, в собственной пластинке обнаруживается большое количество плазматических, NKT-клеток и активированных Т- и В-лимфоцитов,

продуцирующих иммуноглобулин IgA и IgG, которые специфичны для аппендикса и играют важную роль в качестве эффекторов в иммунных реакциях на микробы [24]. Ранее сообщалось, что выработка антител, а именно IgA, осуществляется для секреторного или слизистого поверхностного иммунитета [25]. IgA представляет собой наиболее многочисленный класс антител в просвете кишечника человека, прикрепляясь к комменсальным бактериям с низким сродством, он контролирует их численность и состав, а также выступает в качестве основной линии защиты эпителия кишечника от токсинов и внешних патогенов [26]. В модели мышей с аппендэктомией наблюдалось отсроченное и сниженное накопление IgA-клеток, наблюдаемых в толстой кишке, что приводило к изменениям состава кишечной фекальной микробиоты [27]. Такое наблюдение можно объяснить тем, что основной функцией секреторного IgA именно в аппендиксе является стимуляция агглютинации бактерий. Муцин улавливает эти агглютинированные бактерии в слое слизи, образуя биопленки.

Биопленки

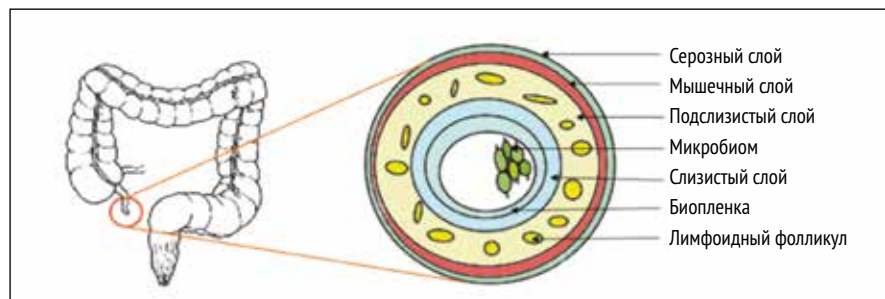
Биопленки определяются как прикрепленные друг к другу колонии бактерий, растущие во внеклеточном матриксе, и в настоящее время считаются нормальным компонентом кишечной флоры [28]. Биопленка состоит из двух частей, одна из которых представляет собой тонкий слой рыхлого муцина, перекрывающий более толстый компонент [23]. Второй слой лежит непосредственно на эпителиальных клетках кишечника, нерастворим и помогает обеспечить барьер для предотвращения проникновения патогенов через слизистую оболочку кишечника [29].

У человека биопленки наиболее распространены в аппендиксе. К концу толстой кишки их количество, непрерывность и плотность уменьшаются [30]. Данное наблюдение было зарегистрировано с помощью электронной микроскопии в нормальном кишечнике крысы, бабуина и человека. D. Palestrant et al. в 2004 г. исследовали бактериальные колонии, и их наблюдения показали, что, помимо образования механического барьера, части биопленки сбрасываются, что позволяет бактериям перемещаться [31]. Считается, что отслоение частей самой биопленки облегчает (повторное) заселение полезных бактерий [32]. Это наблюдение ярко продемонстрировано во время заболеваний, вызывающих диарею. Обо-

рот энтероцитов и, следовательно, отслоение биопленки ускоряется, в результате чего стенка кишечника теряет свой защитный барьер [33]. Единственное место с относительно небольшим контактом с фекалиями, защищенное от диарейного клиренса, – это аппендикс [34].

Поэтому вызывает большой интерес то, что червеобразный отросток, возможно, регулярно повторно заселяет толстую кишку при возникновении временных нарушений кишечного микробиома. В отчетах

- **Рисунок 1.** Схематическое изображение слоев аппендикса с лимфоидными тканями и комменсальными микробами
- **Figure 1.** A schematic illustration of the appendix layers with their lymphoid tissues and commensal microbes



задокументировано, что кишечный микробиом (помимо диарейных заболеваний) может подвергаться ежедневным неблагоприятным воздействиям. Это происходит на фоне психологических (стресс), диетических воздействий или даже при кратковременном приеме антибиотиков [35]. Такие нарушения могут поддерживать бактериальные механизмы, которые дестабилизируют сбалансированную микробиоту, приводя к дисбактериозу кишечника. Опираясь на исследование С.М. Guinane et al. 2013 г., можно говорить, что аппендикс содержит большое разнообразие кишечных микробов, в т. ч. «полезных бактерий», включая роды *Bacteroides*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Вполне вероятно, что эти бактерии присутствуют в биопленках на эпителиальном слое аппендикса и могут служить резервуаром для пополнения популяций, которые были уничтожены в кишечнике (рис. 2) [36]. Этот механизм можно рассматривать аналогично пересадке микробиоты толстой кишки, используемой для восстановления здоровой флоры при рецидивирующих инфекциях, поддерживая идею о том, что рецидив может быть связан с истощенным микробиомом [37].

Учитывая высокую плотность бактерий в аппендиксе и его предполагаемую функцию «убежища», это может указывать на то, что биопленка играет решающую иммунологическую роль в содействии развитию нормальной

(кишечной) иммунной системы. Следовательно, потенциальная роль аппендикса в гомеостазе и патогенезе заболеваний, вероятно, опосредована микробами и иммунитетом. Эта деятельность открыла возможности для улучшения здоровья путем тщательного изучения или поощрения благотворного воздействия на микробиом.

РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОБИОТЫ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА

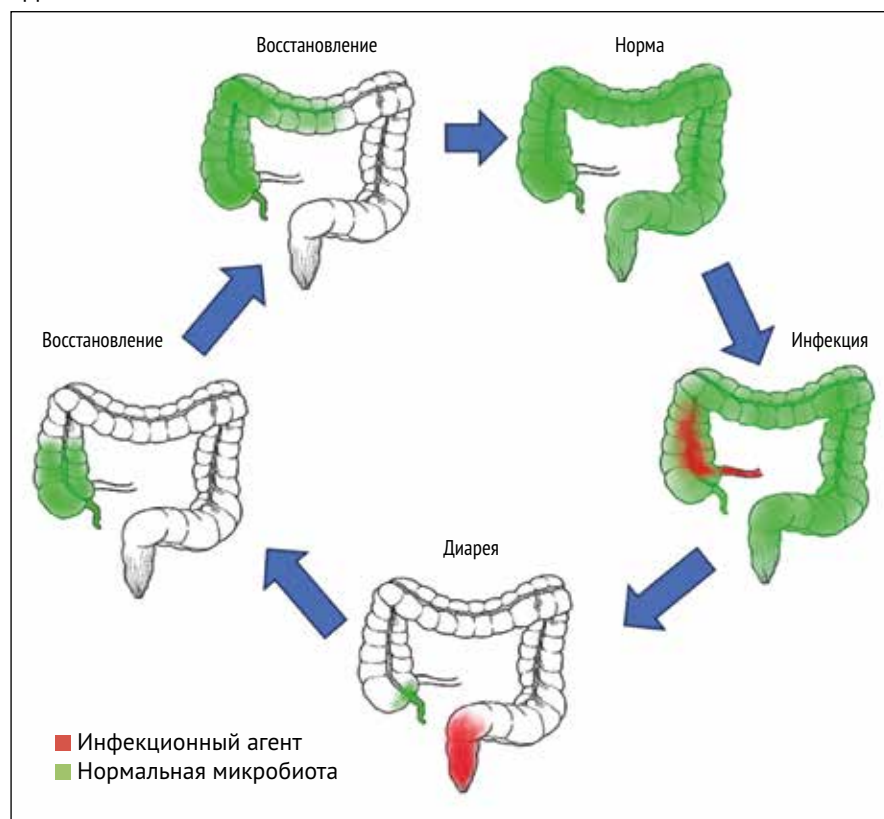
Несмотря на то что сейчас существует множество исследований, в которых изучался состав кишечного микробиома, для червеобразного отростка доступно не так много данных. Основной интерес большинства исследований был сосредоточен на различиях в микробиомах здоровых и воспаленных аппендиксов как у детей, так и у взрослых.

В 2000 г. N.J. Carr et al. заявили, что в генезе аппендицита возможна инвазия его внутрипросветными бактериями [39]. В 2022 г. A. de Costa A. et al. в своем обзоре также указывают на то, что нарушение первого слоя эпителиального барьера и слоев слизи приводит к воспалительным последствиям, что может позволить оппортунистическую колонизацию ниши аппендикса [40]. В ранних исследованиях использовался метод культивирования *in vitro*, при котором большинство видов желудочно-кишечных микробов было невозможно выявить. Именно поэтому в настоящее время этот метод не подходит для описания сложного микробного состава в червеобразном отростке. К счастью, возможности расширились, и в более поздних исследованиях для оценки микробного разнообразия проводились исследования микробиоты аппендикса на основе секвенирования 16S рДНК бактериальных компонентов [41].

До сих пор существует спор о преобладающих возбудителях. Некоторые авторы считают, что *Escherichia coli* и анаэробный *Clostridium perfringens* являются самыми распространенными. Другие указывают на преобладание *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* или *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.* и альфа- и гамма-гемолитических стрептококков [42].

В проспективное когортное исследование, проведенное S. Vanhatalo et al., было включено 308 пациентов с неосложненным и осложненным аппендицитом. *Bacteroides fragilis* и *Escherichia UNK* появились как преобладающие виды независимо от тяжести аппендицита.

● **Рисунок 2.** Цикл выздоровления от диарейных заболеваний, поддерживаемый червеобразным отростком
● **Figure 2.** The cycle of recovery from diarrheal illness as supported by the vermiform appendix



Примечание: на схеме полезные бактерии (зеленые) быстро выводятся при диарее вместе с патогенными бактериями (красные), оставляя в пищеварительном тракте гораздо меньше бактерий, чем обычно (обозначено белыми областями). После этой «чистки» бактерии, выделенные из аппендикса, инокулируют толстую кишку, инициируя повторный рост флоры толстой кишки [38].

Aggregatibacter segnis и *Streptococcus UNK* преобладали только при неосложненном аппендиците, в то время как *Fusobacterium*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bacteroides faecis*, *Bacteroides dorei* – только при осложненном [43]. Схожие данные были получены S. Munakata et al., которые изучали микробиоту 12 пациентов, перенесших аппендэктомия. В их исследовании основными компонентами микробиома аппендикса были *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacterium*, *Synergistetes* и *Actinobacteria*. [44]. Образцы, взятые у 20 детей с острым аппендицитом в исследовании Y. Bi et al., также показали разнообразие *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [45].

В дополнение к этому была выдвинута теория о том, что ректальные мазки могут быть информативными при выявлении связанных с аппендицитом изменений в микробиоме [46]. В систематическом обзоре 11 поперечных исследований с использованием методов секвенирования нового поколения характеризовали микробиоту аппендикса при остром воспалении и без него. J. Antonsen et al. пришли к выводу, что в сравнении с ректальными мазками количество *Fusobacterium* в микробиоте аппендикса увеличивается, а α -разнообразие снижается (табл.). Примечательным открытием является то, что гистологически нормальные образцы аппендэктомии содержали небольшое количество *Fusobacterium*, которые обычно не наблюдались в образцах здоровых фекалий [47]. Это еще раз указывает на то, что аппендикс представляет собой уникальную микробную нишу, отличную от толстой кишки, которая поддерживает рост *Fusobacterium*. Предполагается, что при наличии специфических генетических факторов и факторов окружающей среды *Fusobacterium* популяции расширяются и вносят свой вклад в патогенез острого аппендицита [48].

Для более точного сравнения C.M. Guinane et al. использовали образец фекалий и сравнивали микробный состав с соответствующим образцом аппендикса на уровне типа, семейства и рода. На уровне типа образец стула содержал *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Однако в образце аппендикса того же пациента в дополнение к вышеупомянутым 4 типам была значительная доля последовательностей из типа *Fusobacteria*, а низкий процент прочтений был отнесен к типам *Deferribacteres*, *Verrucomicrobia* и *Viridiplantae*. Изучение субпопуляций ясно показало, что в образце аппендикса больше разнообразия, чем в образце кала [36]. Скорее всего, здесь играет роль несколько факторов. Потенциальным объяснением является различие образцов. Аппендикс обычно состоит из целых участков и включает ассоциированные со слизистой оболочкой инвазивные бактерии, в то время как ректальные мазки показывают только образцы внутрипросветных бактерий. Кроме того, аппендикс содержит местную микробиоту в месте воспаления, защищенном от фекального потока, в то время как прямая кишка анатомически удалена [50].

Особый интерес вызывает численность *Fusobacterium nucleatum* – орального возбудителя. Во многих исследованиях сообщается, что его увеличение напрямую связано с тяжестью заболевания [51, 52]. S.M.L. The et al.

нашли *Fusobacterium nucleatum* примерно у трети всех пациентов в их исследовании. Тенденция к увеличению была при осложненном аппендиците, и это был не единственный оральный возбудитель. Опираясь на ранние исследования, они сообщили о повышенном присутствии *Parvimonas micra*. Совокупность этих результатов может указывать на потенциальную роль оральных патогенов в патогенезе острого аппендицита [53].

Микробиом полости рта состоит из более чем 770 специфических бактерий, в основном это представители типов *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, тогда как в микробиоме кишечника в основном преобладают типы *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [54]. В связи с этим были предприняты попытки изучить бактерии ротовой полости, которые обычно обнаруживаются в аппендиксе и реже – в кишечнике человека. С этим интересом связан тот факт, что миграция оральных патогенов, таких как *Fusobacterium nucleatum*, в нижний отдел желудочно-кишечного тракта может стать причиной воспаления, поскольку этой миграции не препятствует кислая среда желудка [55]. Было выдвинуто предположение, что микробиота полости рта у детей с аппендицитом может отличаться от таковой у детей без него. Чтобы проверить эту гипотезу, исследовали слюну у 22 пациентов с острым аппендицитом и образцы слюны у 12 пациентов, перенесших холецистэктомию без аппендэктомии. α -разнообразие было сходным во всех группах выборки, за исключением пациентов после интервальной аппендэктомии, у которых было снижено разнообразие бактерий слюны. Независимо от этого, *Fusobacteria*, особенно *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum* и *Fusobacterium varium*, были намного выше в образцах острого аппендицита. Более того, исследователи обнаружили, что образцы при остром аппендиците были лишены последовательностей некоторых видов, таких как *Bacteroides* [56]. T. Hattori et al. показали, что *Escherichia coli* и *Bacteroides* часто выделяли из просвета аппендикса, однако их частота была одинаковой у пациентов с острым аппендицитом или без него [57]. Противоречивые результаты были получены в другом исследовании, в котором анализировалась последовательность генов микробиоты в просветной жидкости у 22 детей, перенесших аппендэктомию, где образцы с аппендицитом также содержали повышенное количество

● **Таблица.** Сравнение процентного содержания бактерий кишечника и червеобразного отростка [49]

● **Table.** Comparative analysis of % bacterial communities in the gut and appendix [49]

Группы бактерий	Аппендикс	Кишечник	Различие в составе
<i>Firmicutes</i>	30–75%	35%	Схожий
<i>Bacteroidetes</i>	4–12%	25%	Снижение
<i>Actinobacteria</i>	3–11%	9%	Схожий
<i>Proteobacteria</i>	37–46%	1%	Преобладание
<i>Fusobacteria</i>	1–29%	0%	Преобладание

видов *Fusobacteria*, но обилие *Bacteroides spp.* заметно снижалось по сравнению с образцами без аппендицита. В дополнение к этому было выявлено присутствие других видов, таких как *Porphyromonas*, *Parvimonas* и *Gemella* [58]. S.J. Oh et al. выявили значительные различия в микробиоме аппендикса между острым аппендицитом и случайно удаленным. Значительная разница отмечалась в типах *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Были также значительные различия между группами внутри филума *Proteobacteria*. К ним относятся повышенное разнообразие семейств *Burkholderiaceae*, *Moraxellaceae* и *Campylobacteraceae* и неизвестного рода из семейства *Burkholderiaceae*, а также родов *Acinetobacter* и *Campylobacter*. Уровни *Campylobacter jejuni* были повышены в тканях аппендикса у субъектов с острым аппендицитом по сравнению с контрольной группой со здоровыми аппендиксами [59]. Неожиданным открытием стало высокое обилие *Fusobacteria* в аппендиксе у 4 из 8 пациентов с интервальной аппендэктомией, у которых мазки были взяты через 2–3 мес. Удивительно, но микробиота аппендикса в этих случаях сильно напоминала образцы больных аппендицитом, перенесших срочную операцию. Это открытие подтверждает представление об аппендиксе как о «резервуаре» кишечных микробов во время острых нарушений и антибиотикотерапии. Клиническая значимость этого наблюдения неясна, но существует вероятность того, что пациенты с персистирующим воспалением популяции *Fusobacteria* после антибактериальной терапии первой линии могут подвергаться риску последующего рецидива заболевания [60].

АППЕНДЭКТОМИЯ И ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Влияние аппендэктомии на развитие язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) является предметом дискуссий на протяжении более 30 лет. До сих пор нет доказательств защитной или повреждающей роли червеобразного отростка при этих заболеваниях, а в некоторых исследованиях даже сообщается о полном отсутствии какого либо влияния [61]. Первый отчет, предполагающий корреляцию между аппендэктомией и ВЗК, был опубликован в 1987 г. В этом крупном исследовании «случай – контроль» у пациентов с ЯК была обнаружена значительно более низкая частота аппендэктомии по сравнению со здоровым контролем [62]. Интересно то, что более поздние исследования обращают внимание на тот факт, что снижение частоты ЯК после аппендэктомии наблюдалось преимущественно у пациентов в возрасте до 20 лет [63]. В настоящее время результаты сравнения показывают достаточно противоречивые данные [64].

Самое недавнее исследование, в котором был проведен скрининг шведской национальной когорты из более чем 63 000 пациентов с ЯК, показало, что аппендэктомия в молодом возрасте, до развития заболевания, связана с более низким риском колэктомии. Напротив, удаление червеобразного отростка по поводу аппендицита после развития язвенного колита связано с более тяжелым течением заболевания и более высокой частотой

колэктомии [65]. В эксперименте на мышах была показана взаимосвязь развития ВЗК и аппендэктомии. Аппендэктомия без аппендицита повышала частоту дисплазии толстой кишки и повышала риск колоректальной неоплазии с последующей колэктомией. Однако аппендэктомия по поводу аппендицита улучшала течение ВЗК, снижалась частота развития и осложнений [66]. В еще одной «мышинной» модели S. Welsh et al. показывают, что аппендэктомия до постановки диагноза «ЯК» снижает риск колэктомии в будущем, но значимость теряется, когда аппендэктомия выполняется после начала заболевания. Большинство (от 71 до 100%) пациентов с рефрактерным ЯК избегают колэктомии после терапевтической аппендэктомии при 3-летнем наблюдении [67]. Таким образом, кажется, что аппендэктомия, выполненная по поводу аппендицита в молодом возрасте и только в этих конкретных условиях, защищает от развития ЯК [68].

Поскольку микробы и иммунная система очень тесно связаны в кишечнике, трудно полностью разделить эти два фактора при обсуждении патогенеза ВЗК [69]. Некоторые патогены, связанные с ВЗК, включают *Mycobacterium avium*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacteraceae* и др. Интересно, что у пациентов с ЯК снижается количество бокаловидных клеток, продуцирующих муцин, что приводит к истончению слизистого слоя толстой кишки и нарушению слизистой оболочки с изменениями микробного состава даже в невовлеченном терминальном отделе подвздошной кишки [70]. В результате бактерии могут проникать в эпителиальные клетки и стимулировать иммунитет клеток хозяев у генетически восприимчивых людей [71]. Кроме того, J.P. Motta et al. показали, что кишечные биопленки разрушаются при язвенном колите (возможно, это связано с более тонким слизистым слоем, наблюдаемым в толстой кишке). Это может привести к рассеиванию патобионтов, которые затем могут проникнуть в эпителиальные клетки кишечника и вызвать воспаление толстой кишки. Предполагается, что как раз именно аппендикс может заселять толстую кишку патобионтами (вместо комменсалов), подпитывая воспаление, а его удаление может предотвратить расселение патобионтов [72]. Помимо возможной причинно-следственной связи с *Fusobacterium varium*, бактерии, которые сильно коррелируют с началом ЯК, еще не выделены [73]. Хотя дисбактериоз часто наблюдается у пациентов с ЯК, этот дисбиоз варьирует у разных людей [74].

В противовес этому, если рассматривать аппендикс как лимфоидный орган, различные типы иммунных клеток, в т. ч. антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки и макрофаги), Т-хелперы (Th), регуляторные Т-клетки (Treg) и естественные Т-киллеры (NKT), играют важную роль в патогенезе язвенного колита посредством индукции, регуляции и подавления воспаления. В этот воспалительный процесс вовлечены провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF)-α, интерлейкин (IL)-6, IL-9, IL-13 и IL-33. Активированные CD4+Т-клетки, продуцирующие медиаторы

воспаления и цитокины, играют решающую роль в патогенезе язвенного колита. Действительно, считалось, что клетки Th2 и их цитокины, в частности IL-4, влияют на развитие язвенного колита [75]. Учитывая очевидную роль аппендикса как лимфоидного органа в поддержании микробиоты, можно ожидать, что его удаление будет иметь пагубные последствия [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный литературный обзор обобщает ранее полученные данные о микробиоте червеобразного отростка и представляет доказательства различий бактериальных

сообществ между больными и здоровыми аппендиксами. В отечественной литературе исследования микробиоты аппендикса и ее вариации при различных заболеваниях (острый аппендицит, ВЗК) не являются основополагающими и остаются недостаточно изученными. Учитывая современные зарубежные данные об участии аппендикса во множестве физиологических и патологических процессах, представляется необходимым сосредоточить будущие исследования на значении и разнообразии микробиома в аппендиксе при разных клинических формах.

Поступила / Received 29.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2024

Принята в печать / Accepted 20.01.2024



Список литературы / References

- Jumah S, Wester T. Non operative management facute appendicitis in children. *Pediatr Surg Int*. 2023;39(1):11. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05284-y>.
- Лысов АЕ, Гяглов ВМ, Павлова ТВ, Сниткин НА, Тулинов АИ, Тома АН, Черников АН. Опыт лапароскопической аппендэктомии при остром аппендиците у детей. *Актуальные проблемы медицины*. 2013;154(11):77–79. Режим доступа: https://bsuedu.ru/bsu/science/public/bsu-science-journal/detail.php?IBLOCK_ID=106&SECTION_ID=572&ELEMENT_ID=241554.
- Lysov AE, Gaglov VM, Pavlova TV, Snitkin NA, Tulinov AI, Toma AN, Chernikov AN. Experience of laparoscopic appendectomy in acute appendicitis in children. *Challenges in Modern Medicine*. 2013;154(11):77–79. (In Russ.) Available at: https://bsuedu.ru/bsu/science/public/bsu-science-journal/detail.php?IBLOCK_ID=106&SECTION_ID=572&ELEMENT_ID=241554.
- Esposito C, Calvo AI, Castagnetti M, Alicchio F, Suarez C, Giurin I, Settini A. Open versus laparoscopic appendectomy in the pediatric population: a literature review and analysis of complications. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012;22(8):834–839. <https://doi.org/10.1089/lap.2011.0492>.
- Разумовский АЮ, Дронов АФ, Смирнов АН, Голованов МА. *Острый аппендицит у детей: клинические рекомендации*. М.; 2013. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/острый-аппендицит-у-детей-рекомендации-рф/15770>.
- Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW et al. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. *Ann Surg*. 2017;266(2):237–241. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002188>.
- Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc*. 2016;30(11):4668–4690. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5245-7>.
- Perez KS, Allen SR. Complicated appendicitis and considerations for interval appendectomy. *JAAPA*. 2018;31(9):35–41. <https://doi.org/10.1097/01JAA.0000544304.30954.40>.
- Mel'nikov I, Radojčić B, Grebeldinger S, Radojčić N. History of surgical treatment of appendicitis. *Med Pregl*. 2009;62(9–10):489–492. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20391748>.
- Gorter RR, The SML, Gorter-Stam MAW, Eker HH, Bakx R, van der Lee JH, Heij HA. Systematic review of nonoperative versus operative treatment of uncomplicated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2017;52(8):1219–1227. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.04.005>.
- Engin O, Muratli A, Ucar AD, Tekin V, Calik B, Tosun A. The importance of fecaliths in the aetiology of acute appendicitis. *Chirurgia (Bucur)*. 2012;107(6):756–760. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294954>.
- Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol*. 2000;4(1):46–58. [https://doi.org/10.1016/s1092-9134\(00\)90011-x](https://doi.org/10.1016/s1092-9134(00)90011-x).
- Forbes GB, Lloyd-Davies RW. Calculous disease of the vermiform appendix. *Gut*. 1966;7(6):583–592. <https://doi.org/10.1136/gut.7.6.583>.
- Felber J, Gross B, Rahrish A, Waltersbacher E, Trips E, Schröttner P et al. Bacterial pathogens in pediatric appendicitis: a comprehensive retrospective study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1027769. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1027769>.
- Bhaskar K, Clarke S, Moore LSP, Hughes S. Bacterial peritonitis in paediatric appendicitis: microbial epidemiology and antimicrobial management. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00591-1>.
- Maita S, Andersson B, Svensson JF, Wester T. Nonoperative treatment for nonperforated appendicitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(3):261–269. <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04610-1>.
- Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015;386(10000):1278–1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00275-5).
- Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol*. 2016;186(1):1–9. <https://doi.org/10.1111/cei.12821>.
- Mohammad AA. The human vermiform appendix: morphological and anatomical review. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med*. 2023;31(5):990–995. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-5-990-995>.
- Wczyśła K. Appendix somewhat different – Excerpts from the history, controversies of the present and view to the future. *Chirurgie (Heidelb)*. 2022;93(6):610–621. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00104-021-01556-w>.
- Smith HF, Fisher RE, Everett ML, Thomas AD, Bollinger RR, Parker W. Comparative anatomy and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix. *J Evol Biol*. 2009;22(10):1984–1999. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2009.01809.x>.
- Ross MH, Pawlina W. *Histology: a text and atlas with correlated cell and molecular biology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Senda T, Dogra P, Granot T, Furuhashi K, Snyder ME, Carpenter DJ et al. Microanatomical dissection of human intestinal T-cell immunity reveals site-specific changes in gut-associated lymphoid tissues over life. *Mucosal Immunol*. 2019;12(2):378–389. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0110-8>.
- Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol*. 2016;186(1):1–9. <https://doi.org/10.1111/cei.12821>.
- Ishimoto Y, Tomiyama-Miyaji C, Watanabe H, Yokoyama H, Ebe K, Tsubata S et al. Age-dependent variation in the proportion and number of intestinal lymphocyte subsets, especially natural killer T cells, double-positive CD4+ CD8+ cells and B220+ T cells, in mice. *Immunology*. 2004;113(3):371–377. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01961.x>.
- Hanson NB, Lanning DK. Microbial induction of B and T cell areas in rabbit appendix. *Dev Comp Immunol*. 2008;32(8):980–991. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2008.01.013>.
- Armstrong H, Alipour M, Valcheva R, Bording-Jorgensen M, Jovel J, Zaidi D et al. Host immunoglobulin G selectively identifies pathobionts in pediatric inflammatory bowel diseases. *Microbiome*. 2019;7(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0604-3>.
- Li Y, Liu J, Liu G, Pan Z, Zhang M, Ma Y et al. Murine Appendectomy Model of Chronic Colitis Associated Colorectal Cancer by Precise Localization of Caecal Patch. *J Vis Exp*. 2019;(150):e59921. <https://doi.org/10.3791/59921>.
- Macfarlane S. Microbial biofilm communities in the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3):142–143. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31816207df>.
- Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):15064–150649. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803124105>.
- Randal Bollinger R, Barbas AS, Bush EL, Lin SS, Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *J Theor Biol*. 2007;249(4):826–831. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.08.032>.
- Palestrant D, Holzknecht ZE, Collins BH, Parker W, Miller SE, Bollinger RR. Microbial biofilms in the gut: visualization by electron microscopy and by

- acridine orange staining. *Ultrastruct Pathol.* 2004;28(1):23–27. <https://doi.org/10.1080/01913120490275196>.
32. Abelson M, McLaughlin J. Of biomes, biofilm and the ocular surface. *Rev Ophthalmol.* 2012;19(5):52–54. Available at: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/of-biomes-biofilm-and-the-ocular-surface>.
 33. Murphy K, Travers P, Janeway C, Walport M. *J aneway's immunobiology*. 8th ed. New York: Garland Science; 2012. 868 p.
 34. Laurin M, Everett ML, Parker W. The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture. *Anat Rec (Hoboken).* 2011;294(4):567–579. <https://doi.org/10.1002/ar.21357>.
 35. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, Soares JW. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2018;9:2013. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013>.
 36. Guinane CM, Tadrous A, Fouhy F, Ryan CA, Dempsey EM, Murphy B et al. Microbial composition of human appendices from patients following appendectomy. *mBio.* 2013;4(1):e00366–12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00366-12>.
 37. Heindl SE, Tsouklidis N. Appendectomy as a Potential Predisposing Factor for the Development of Recurrent and Fulminant Clostridium Difficile. *Cureus.* 2020;12(8):e10091. <https://doi.org/10.7759/cureus.10091>.
 38. Laurin M, Everett ML, Parker W. The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture. *Anat Rec (Hoboken).* 2011;294(4):567–579. <https://doi.org/10.1002/ar.21357>.
 39. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol.* 2000;4(1):46–58. [https://doi.org/10.1016/s1092-9134\(00\)90011-x](https://doi.org/10.1016/s1092-9134(00)90011-x).
 40. de Costa A. The appendix-mucosal immunity and tolerance in the gut: consequences for the syndromes of appendicitis and its epidemiology. *ANZ J Surg.* 2022;92(4):653–660. <https://doi.org/10.1111/ans.17522>.
 41. Antonsen J, Winther-Jensen M, Krogsbøll LT, Jess T, Jorgensen LN, Allin KH. Non-culture-based studies of the appendiceal microbiota: a systematic review. *Future Microbiol.* 2023;18:205–216. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0194>.
 42. Kakar M, Reinis A, Kroica J, Engelis A, Brooks R, Asare L et al. Microbiota Assessment of Pediatric Simple and Complex Acute Appendicitis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9):1144. <https://doi.org/10.3390/medicina58091144>.
 43. Vanhatalo S, Munukka E, Kallonen T, Sippola S, Grönroos J, Haijanen J et al. Appendiceal microbiome in uncomplicated and complicated acute appendicitis: A prospective cohort study. *PLoS ONE.* 2022;17(10):e0276007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276007>.
 44. Munakata S, Tohya M, Matsuzawa H, Tsuchiya Y, Amemiya K, Hagiwara T et al. Analysis of appendectomy samples identified dysbiosis in acute appendicitis. *Biosci Microbiota Food Health.* 2021;40(2):92–97. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2020-051>.
 45. Bi Y, Yang Q, Li J, Zhao X, Yan B, Li X, Cui H. The Gut Microbiota and Inflammatory Factors in Pediatric Appendicitis. *Dis Markers.* 2022;2022:1059445. <https://doi.org/10.1155/2022/1059445>.
 46. Jackson HT, Mongodin EF, Davenport KP, Fraser CM, Sandler AD, Zeichner SL. Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e95414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095414>.
 47. Antonsen J, Winther-Jensen M, Krogsbøll LT, Jess T, Jorgensen LN, Allin KH. Non-culture-based studies of the appendiceal microbiota: a systematic review. *Future Microbiol.* 2023;18:205–216. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0194>.
 48. Salö M, Marungruang N, Roth B, Sundberg T, Stenström P, Arnbjörnsson E et al. Evaluation of the microbiome in children's appendicitis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(1):19–28. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2639-x>.
 49. Salö M, Marungruang N, Roth B, Sundberg T, Stenström P, Arnbjörnsson E et al. Evaluation of the microbiome in children's appendicitis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(1):19–28. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2639-x>.
 50. The SML, de Meij TGI, Budding AE, Bakx R, van der Lee JH, Poort L et al. The potential of rectal swabs to differentiate simple and complex appendicitis in children with a microbiota-based test. *Eur J Pediatr.* 2022;181(12):4221–4226. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04627-0>.
 51. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with Fusobacterium nucleatum/necrophorum. *Gut.* 2011;60(1):34–40. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.191320>.
 52. Rauthan K, Joshi S, Kumar L, Goel D, Kumar S. Functional annotation of uncharacterized proteins from Fusobacterium nucleatum: identification of virulence factors. *Genomics Inform.* 2023;21(2):e21. <https://doi.org/10.5808/gi.22065>.
 53. The SML, Bakx R, Budding AE, de Meij TGI, van der Lee JH, Bunders MJ et al. Microbiota of Children With Complex Appendicitis: Different Composition and Diversity of The Microbiota in Children With Complex Compared With Simple Appendicitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(10):1054–1060. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002434>.
 54. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *J Dent Res.* 2020;99(9):1021–1029. <https://doi.org/10.1177/0022034520924633>.
 55. Blod C, Schlichting N, Schölin S, Suttikus A, Peukert N, Stingu CS et al. The oral microbiome-the relevant reservoir for acute pediatric appendicitis? *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(2):209–218. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2948-8>.
 56. Rogers MB, Brower-Sinning R, Firek B, Zhong D, Morowitz MJ. Acute Appendicitis in Children Is Associated With a Local Expansion of Fusobacteria. *Clin Infect Dis.* 2016;63(1):71–78. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw208>.
 57. Hattori T, Yuasa N, Ikegami S, Nishiyama H, Takeuchi E, Miyake H et al. Culture-based bacterial evaluation of the appendix lumen in patients with and without acute appendicitis. *J Infect Chemother.* 2019;25(9):708–713. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.03.021>.
 58. Zhong D, Brower-Sinning R, Firek B, Morowitz MJ. Acute appendicitis in children is associated with an abundance of bacteria from the phylum Fusobacteria. *J Pediatr Surg.* 2014;49(3):441–446. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.06.026>.
 59. Oh SJ, Pimentel M, Leite GGS, Celly S, Villanueva-Millan MJ, Lacsina I et al. Acute appendicitis is associated with appendiceal microbiome changes including elevated Campylobacter jejuni levels. *BMI Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000412. <https://doi.org/10.1136/bmijast-2020-000412>.
 60. Rogers MB, Brower-Sinning R, Firek B, Zhong D, Morowitz MJ. Acute Appendicitis in Children Is Associated With a Local Expansion of Fusobacteria. *Clin Infect Dis.* 2016;63(1):71–78. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw208>.
 61. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C et al. Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015;64(7):1063–1071. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307410>.
 62. Gilat T, Hachoen D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(8):1009–1024. <https://doi.org/10.3109/00365528708991950>.
 63. de Saussure P, Clerson P, Prost PL, Truong Tan N, Bouhnik Y, Gil-Rich. Appendectomy, smoking habits and the risk of developing ulcerative colitis: a case control study in private practice setting. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31(5):493–497. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(07\)89417-6](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(07)89417-6).
 64. Deng P, Wu J. Meta-analysis of the association between appendiceal orifice inflammation and appendectomy and ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(7):401–410. <https://doi.org/10.17235/reed.2016.4176/2015>.
 65. Myrelid P, Landerholm K, Nordenvall C, Pinkney TD, Andersson RE. Appendectomy and the Risk of Colectomy in Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(8):1311–1319. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.183>.
 66. Harnoy Y, Bouhnik Y, Gault N, Maggiori L, Sulpice L, Cazals-Hatem D et al. Effect of appendectomy on colonic inflammation and neoplasia in experimental ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2016;103(11):1530–1538. <https://doi.org/10.1002/bjs.10209>.
 67. Welsh S, Sam Z, Seenan JP, Nicholson GA. The Role of Appendectomy in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(4):633–646. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac127>.
 68. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):163–169. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.301>.
 69. Peloquin JM, Nguyen DD. The microbiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models. *Anaerobe.* 2013;24:102–106. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.04.006>.
 70. Alipour M, Zaidi D, Valcheva R, Jovel J, Martínez I, Sergi C et al. Mucosal Barrier Depletion and Loss of Bacterial Diversity are Primary Abnormalities in Paediatric Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2016;10(4):462–471. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv223>.
 71. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev.* 2017;16(4):416–426. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.013>.
 72. Motta JP, Allain T, Green-Harrison LE, Groves RA, Feener T, Ramay H et al. Iron Sequestration in Microbiota Biofilms As A Novel Strategy for Treating Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(7):1493–1502. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy116>.
 73. Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Okayasu I. Fusobacterium varium localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(8):849–853. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02834.x>.
 74. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(5):968–984. <https://doi.org/10.1002/ibd.21866>.
 75. Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018;30(1):1–10. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2018-0036>.
 76. Andreu-Ballester JC, Pérez-Griera J, Ballester F, Colomer-Rubio E, Ortiz-Tarín I, Peñarroja Otero C. Secretory immunoglobulin A (IgA) deficiency in serum of patients with GALTectomy (appendectomy and tonsillectomy). *Clin Immunol.* 2007;123(3):289–297. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.02.004>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Захарова, И.М. Османов, С.А. Коровин
 Концепция и дизайн исследования – С.А. Коровин
 Написание текста – Я.В. Оробинская, С.Б. Оробинский
 Сбор и обработка материала – А.Д. Гостюхина
 Обзор литературы – И.Н. Захарова, С.А. Коровин, И.В. Бережная
 Перевод на английский язык – И.Н. Захарова, С.А. Коровин
 Анализ материала – И.Н. Захарова, И.М. Османов, С.А. Коровин, И.В. Бережная
 Статистическая обработка – И.Н. Захарова, С.А. Коровин
 Редактирование – С.А. Коровин
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.А. Коровин

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Zakharova, Ismail M. Osmanov, Sergey A. Korovin
 Study concept and design – Sergey A. Korovin
 Text development – Sergey B. Orobinsky, Yana V. Orobinskaya
 Collection and processing of material – Anastasia D. Gostyukhina
 Literature review – Irina N. Zakharova, Sergey A. Korovin, Irina V. Berezhnaya
 Translation into English – Irina N. Zakharova, Sergey A. Korovin
 Material analysis – Irina N. Zakharova, Ismail M. Osmanov, Sergey A. Korovin, Irina V. Berezhnaya
 Statistical processing – Irina N. Zakharova, Sergey A. Korovin
 Editing – Sergey A. Korovin
 Approval of the final version of the article – Sergey A. Korovin

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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; kafedra25@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор, главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8030-9926>; korovinsa@mail.ru

Оробинский Сергей Борисович, врач – детский хирург, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0008-6504-1969>; orobinskij.s@yandex.ru

Оробинская Яна Владимировна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>; yanashbook@mail.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Гостюхина Анастасия Дмитриевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; kafedra25@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Sergey A. Korovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8030-9926>; korovinsa@mail.ru

Sergey B. Orobinsky, Pediatric surgeon, Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyaeva; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-6504-1969>; orobinskij.s@yandex.ru

Yana V. Orobinskaya, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>; yanashbook@mail.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Anastasia D. Gostyukhina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

Валидация русскоязычной версии опросника оценки зависимости от социальных сетей (Social Media Disorder Scale, SMDS) у подростков

С.Ю. Терещенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, legise@mail.ru

Л.С. Эверт^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>, lidiya_evert@mail.ru

Ю.Р. Костюченко¹, <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>, axmeldinova@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

² Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова; 655017, Россия, Абакан, проспект Ленина, д. 92, стр. 1

Резюме

Введение. Актуальной медико-социальной проблемой в настоящее время является необходимость разработки национально-адаптированных версий опросника для оценки зависимости от социальных сетей, что обусловлено лавинообразным ростом распространенности этого явления, особенно в подростково-молодежной среде, нередко ассоциированного с расстройствами нервно-психического и соматического спектра.

Цель. Валидация англоязычного опросника для оценки зависимости от социальных сетей (Social Media Disorder Scale, SMDS), основанного на 9 критериях, включающих психопатологические аспекты увлеченности сайтами социальных сетей.

Материалы и методы. После процедур прямого и обратного перевода опросника психометрическая валидация теста осуществлялась на русскоязычной выборке 3074 подростков 11–19 лет (46,1% мальчиков и 53,9% девочек, медиана возраста 14 (13–16) лет) – учащихся 10 учебных заведений Красноярска. Оценка внешней валидности опросника SMDS-RU проведена с использованием Шкалы интернет-зависимости Чен (CIAS) для оценки наличия интернет-зависимого поведения и опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ) для анализа психического здоровья испытуемых.

Результаты. Экспираторный и конфирматорный факторный анализ продемонстрировал хорошую согласованность компонентов теста. Результаты конфирматорного факторного анализа подтвердили его однофакторную структуру (CFI = 0,9, TLI = 0,9, RMSEA = 0,06), приемлемое значение показателя альфа Кронбаха (Cronbach's Alpha = 0,7) показывает его достаточную внутреннюю согласованность и надежность. Внешняя валидность опросника SMDS-RU подтверждена установленными ассоциациями с результатами теста «Шкала интернет-зависимости Чен» (CIAS) и опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ) Р. Гудмана. Тест-ретестовая надежность при замере с интервалом 6 мес. также продемонстрировала приемлемые результаты: коэффициент корреляции Спирмена между суммами баллов двух замеров составил 0,66, $p < 0,001$.

Заключение. Русскоязычный вариант разработанного для подростков опросника зависимости от социальных сетей (SMDS-RU) обладает достаточной информативностью, надежностью, внутренней и внешней валидностью и может активно использоваться в российской подростковой популяции.

Ключевые слова: подростки, онлайн-общение, проблемное использование социальных сетей, зависимость от социальных сетей, валидация

Для цитирования: Терещенко СЮ, Эверт ЛС, Костюченко ЮР. Валидация русскоязычной версии опросника оценки зависимости от социальных сетей (Social Media Disorder Scale, SMDS) у подростков. *Медицинский совет.* 2024;18(1):302–311. <https://doi.org/10.21518/ms2023-491>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Validation of the Russian version of the Social Media Disorder Scale (SMDS) questionnaire in adolescents

Sergey Yu. Tereshchenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, legise@mail.ru

Lidiya S. Evert^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>, lidiya_evert@mail.ru

Yuliya R. Kostyuchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>, axmeldinova@mail.ru

¹ Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Katanov Khakass State University; 92, Bldg. 1, Lenin Ave., Abakan, 655000, Russia

Abstract

Introduction. An urgent medical and social problem at present is the need to develop nationally adapted versions of the questionnaire for assessing dependence on social networks, which is due to the avalanche-like increase in the prevalence of this phenomenon, especially among adolescents and youth, and often associated with disorders of the neuropsychic and somatic spectrum.

Aim. Validation of the English-language Social Media Disorder scale (SMDS) questionnaire based on 9 criteria, including psychopathological aspects of engagement with social networking sites.

Materials and methods. After the procedures of direct and reverse translation of the questionnaire, the psychometric validation of the test was carried out on a Russian-speaking sample of 3074 adolescents aged 11–19 years (46.1% of boys and 53.9% of girls, median age 14 (13–16) years) – students of 10 educational institutions in Krasnoyarsk. The external validity of the SMDS-RU questionnaire was assessed using the following methods: Chen Internet Addiction Scale (CIAS) – to assess the presence of Internet addicted behavior; the Strengths and Challenges Questionnaire (SDQ) – to analyze the mental health of the subjects.

Results. Exploratory and confirmatory factor analyzes demonstrated good agreement between the test components. The results of confirmatory factor analysis confirmed its single-factor structure (CFI = 0.9, TLI = 0.9, RMSEA = 0.06), an acceptable Cronbach's Alpha value (Cronbach's Alpha = 0.7) indicates its sufficient internal consistency and reliability. The external validity of the SMDS-RU questionnaire was confirmed by established associations with the results of the Chen Internet Addiction Test (CIAS) and the Strengths and Challenges Questionnaire (SDQ) by R. Goodman. Test-retest reliability when measured at 6-month intervals also demonstrated acceptable results: the Spearman correlation coefficient between the sums of scores of two measurements was 0.66, $p < 0.001$.

Conclusion. The Russian-language version of the Social Network Addiction Questionnaire (SMDS-RU) developed for teenagers has sufficient information content, reliability, internal and external validity and can be actively used in the Russian adolescent population.

Keywords: adolescents, online communication, problematic use of social networks, social network addiction, validation

For citation: Tereshchenko SYu, Evert LS, Kostyuchenko YuR. Validation of the Russian version of the Social Media Disorder Scale (SMDS) in adolescents. *Meditsinskiy Sovet* 2024;18(1):302–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-491>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Два последних десятилетия характеризуются лавинообразным ростом распространенности использования интернета во всех социальных группах, особенно среди подростков и молодых взрослых. У некоторых пользователей интернета, преимущественно подросткового и молодого взрослого возраста, возникает феномен интернет-зависимости или проблемного/компульсивного использования интернета, характеризующийся потерей контроля над пребыванием в сети, навязчивой тягой к различного вида интернет-деятельности, что зачастую становится причиной формирования широкого круга психосоциальных и психосоматических проблем [1, 2]. Интернет-зависимость – это глобальное явление, которое вызывает большой интерес у исследователей, врачей, учителей, родителей и общественных групп [3].

В последние годы в нашу жизнь прочно вошли ноутбуки и смартфоны, и ограничение использования этих устройств невозможно. Использование социальных сетей росло в геометрической прогрессии, охватив около 1/3 населения мира. Социальные сети стали частью нашей жизни, даже среди детей и подростков. Количество мультимедийных устройств и доступ в интернет быстро увеличиваются. Подростки подключаются к интернету самостоятельно, обращаются к социальным сетям, в основном «ВКонтакте», Instagram¹, TikTok, YouTube, «Одноклассники», чаты Telegram [4].

Problematic Social Media Use (PSMU, проблемное использование социальных сетей) – поведенческая зависимость, специфичная форма проблемного использования интернета, связанная с неконтролируемым использованием социальных сетей и характерная прежде всего для современных подростков и молодых взрослых – первых

поколений, полностью выросших в эпоху тотальной цифровизации общества. Общеизвестных и официальных критериев диагностики PSMU в настоящее время не существует. Европейская исследовательская группа European Network for Problematic Usage of the Internet предлагает следующее определение [5]: PSMU – персистирующее состояние потери контроля при использовании социальных сетей, проявляющееся:

- нарушением контроля над взаимодействием с социальными сайтами (например, в плане времени, частоты, продолжительности использования);
- преобладанием времени, проведенного в социальных сетях, над другими жизненными интересами и занятиями;
- негативными последствиями: использование социальных сетей приводит к значительному дистрессу или ухудшению в личных, семейных, социальных, образовательных, профессиональных видах деятельности или других важных сферах функционирования;
- продолжением или усилением использования социальных сетей, несмотря на негативные последствия (например, плохая успеваемость в школе, негативное влияние на здоровье, социальная изоляция, межличностные конфликты, пренебрежение своими обязанностями);
- длительностью: использование социальных сетей может быть непрерывным или эпизодическим и повторяющимся, но проявляется в течение длительного периода (не менее 12 мес.).

Хотя критерии диагностики PSMU формально не установлены, существующие методы валидации с помощью опросников основываются на интерполяции классических симптомов химических и нехимических видов аддиктивного поведения [6]. В настоящее время существует консенсус в отношении диагностических критериев, позволяющий четко отграничить патологическую составляющую аддикции от нормального повседневного использования интернета подростками: клинический диагноз PSMU, как и генерализованная

¹ Упомянутые в тексте соцсети Instagram/«Инстаграм», Facebook/«Фейсбук» (принадлежат Meta, которая признана экстремистской и запрещена в РФ), TikTok и Twitter/«Твиттер» – запрещенные на территории Российской Федерации организации.

интернет-зависимость, должен включать в себя шесть явных признаков [7]:

- значимость (salience, such as behavioral, cognitive, and emotional preoccupation): рост значимости социальной сети для подростка в его системе интересов и ценностей; использование социальной сети приводит к позитивному изменению эмоционального состояния;
- компульсивность и потеря контроля (compulsivity and loss of control): навязчивое (компульсивное) стремление использования социальной сети, потеря контроля времени, чрезмерное использование социальной сети (особенно при одновременном сокращении выделяемого времени для других видов деятельности);
- толерантность (tolerance): необходимость тратить все больше времени на общение в социальной сети, в том числе для купирования эпизодов дисфории;
- симптомы отмены (withdrawal/abstinence): изменение настроения (абстиненция) при отсутствии доступа в социальную сеть (депрессия, тревога, агрессивность);
- конфликт, негативные последствия (conflict, impaired role performance): потеря предыдущих интересов и увлечений в результате чрезмерного пребывания в социальной сети; потеря образовательных, культурных, спортивных и других возможностей в результате чрезмерного использования социальной сети; споры и ложь в отношении использования социальной сети; продолжение использования социальных сетей, несмотря на негативные последствия;
- обострения: быстрый возврат к использованию сети после абстиненции, безуспешные самостоятельные попытки контролировать использование социальной сети (рецидивы).

До настоящего времени усилия многих исследователей были сосредоточены на изучении потенциальной связи между использованием социальных сетей и проблемами как психического, так и соматического здоровья пользователей. Современная биопсихосоциальная модель формирования поведенческих зависимостей, постулирующая участие большого количества биологических, психологических и социальных факторов в формировании аддиктивного поведения, вполне может быть применима к PSMU. Подростковый период в развитии головного мозга характеризуется различными по времени траекториями формирования лимбической системы и префронтальных корковых отделов. Затянувшееся развитие префронтальной коры по сравнению с лимбической системой в течение подросткового периода приводит к ослабленному торможению со стороны корковых отделов в отношении нижележащих подкорковых структур и повышенной импульсивности, что способствует высокому риску формирования аддиктивного поведения.

Целый ряд нейромедиаторов может быть вовлечен в нейробиологические механизмы формирования интернет-зависимости у подростков, например, окситоцин – гормон доверия, социальной связи и эмоциональной привязанности, играющий исключительно важную роль в установлении непосредственных социоземональных контактов в подростковой среде. Поскольку

психологический стресс является важной этиологической причиной формирования патологических аддикций, убедительной выглядит гипотеза антистрессорного эффекта окситоцина как возможного защитного фактора [8].

Наличие генетического компонента формирования интернет-зависимости было убедительно показано близнецовыми исследованиями на примере различных популяций, однако к настоящему времени конкретные гены, вовлеченные в механизмы такой наследуемости, точно не идентифицированы.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К ФОРМИРОВАНИЮ PSMU

Современная биопсихосоциальная модель формирования поведенческих зависимостей, постулирующая участие большого количества биологических, психологических и социальных факторов в формировании аддиктивного поведения, вполне может быть применима к PSMU [7, 9]. Большой вклад в понимание психологических основ формирования интернет-зависимого поведения внесли труды отечественных психологов В.Л. Малыгина, В.П. Штейнова, Г.У. Солдатовой, И.В. Абакумова, Ю.Д. Бабаева, Е.П. Белинской, А.Е. Войскунского, А.Е. Жичкина, Д.В. Иванова, Д.И. Кутюгина, В.Л. Силаева, О.Г. Филатова, Д.В. Зотовой, В.А. Розанова и др. [10–12]. Подробный обзор вклада отечественной психологии приведен в работе Н.В. Кочеткова [13].

Некоторые психологические особенности подросткового периода могут стать причиной возникновения различных видов компьютерной зависимости, в том числе от социальных сетей. Среди этих особенностей часть авторов называет высокую сензитивность к любым внешним влияниям, перестройку ранее сложившихся психологических структур, изменения в формировании нравственных представлений и социальных установок, особо остро переживаемые проблемы в общении со сверстниками и др. [14].

Предполагается, что корневые характеристики личности, такие как экстравертность и интровертность, могут вовлекаться в формирование PSMU разными способами: если экстраверты с высокой самооценкой используют социальные сети для расширения уже существующих социальных связей, то интроверты с низкой самооценкой и низкой удовлетворенностью жизнью, высоким уровнем одиночества ищут дополнительные социальные контакты в русле теории компенсации [7, 15]. В обоих случаях как для экстравертов, так и для интровертов мотивом для использования социальных сетей является увеличение социального капитала. Дополнительными личностными характеристиками, которые могут выступать в качестве факторов риска формирования PSMU, являются нарциссизм и невротизм [7]. Установлено, что добросовестность, экстраверсия, невротизм и одиночество (социальное, семейное и романтическое) являются сильными значимыми предикторами зависимости от социальных сетей [16].

Импульсивность как измерение самоконтроля, контроля действий, количества времени, проведенного

в соцсети, связана с зависимостью от нее. В частности, высокий уровень импульсивности, большее количество времени, проводимого в Facebook², женский пол и использование приложений Facebook для смартфонов являются предикторами зависимости от данной коммуникационной платформы [17].

К настоящему времени проведено большое количество исследований для изучения патогенеза интернет-зависимости с использованием различных нейровизуализирующих техник, включая различные варианты структурной магнитно-резонансной томографии головного мозга (voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, functional magnetic resonance imaging) и позитронной магнитной резонансной томографии (positron emission tomography, single photon emission computed tomography). Посредством указанных методик был выявлен ряд структурных изменений головного мозга, ассоциированных с интернет-зависимостью [18, 19]:

- снижение плотности серого вещества в различных участках, включая префронтальный, орбитофронтальный, корковые слои и дополнительную моторную область [20];
- аномальную функциональную активность отделов головного мозга, связанных с зависимостью от вознаграждений [21];
- активацию сенсорно-моторной синхронизации с одновременным снижением аудиовизуальной синхронизации [22];
- активацию отделов головного мозга, связанных с формированием непреодолимых желаний и импульсивностью;
- увеличение метаболизма глюкозы в отделах головного мозга, ассоциированных с импульсивностью, зависимостью от вознаграждений и стремлением к повторению пережитых соматических ощущений [23];
- увеличение секреции дофамина с последующим снижением доступности дофаминовых рецепторов в стриарной области [24].

Кроме того, анализ потенциалов электроэнцефалограммы, ассоциированных с событием (event-related potentials), показал снижение времени реакции, что может быть ассоциировано с нарушением произвольной регуляции [25].

Важными задачами развития в подростковом возрасте являются создание идентичности, развитие стабильных и приносящих удовлетворение дружеских отношений, а также способность раскрывать личную информацию надлежащим образом и в соответствующих условиях. Подростки намного превосходят взрослых в использовании коммуникационных технологий, таких как обмен мгновенными сообщениями и сайты социальных сетей. Межличностное общение является одним из наиболее распространенных видов деятельности в сети. Цифровая трансформация повлияла на все сферы жизни подростков, интернет-общение стало центральным элементом социальной жизни подростков. Для онлайн-общения характерны три особенности: анонимность, асинхронность и доступность. Между онлайн-общением и самочувствием наблюдаются как

положительные, так и отрицательные ассоциации в зависимости от цели и содержания общения. Существующие исследования предполагают несколько видов возможного влияния онлайн-общения на подростков, таких как повышение самооценки, формирование отношений, качество дружбы. Однако при онлайн-общении имеет место и ряд рисков, включая киберзапугивание и нежелательное сексуальное домогательство.

Необходимо различать интенсивное адаптивное использование социальных сетей и PSMU. Само по себе адаптивное интенсивное использование социальных сетей не несет явных негативных последствий, мало влияет на параметры благополучия и во многих индивидуальных случаях может играть позитивную роль в развитии подростка путем увеличения его социального капитала [26]. Так, M. Boniel-Nissim и D. Alt, исследуя использование социальных сетей во время эпидемии COVID-19, установили, что интенсивное адаптивное использование социальной сети характерно для студентов с позитивными качествами психического здоровья и большей семейной поддержкой, тогда как PSMU сопряжено с чувством одиночества, низкой удовлетворенностью жизнью, которая тесно связана с низкой самооценкой и меньшей поддержкой друзей [27].

Хотя использование социальных сетей может быть полезным, чрезмерное или неправильное их использование может быть фактором риска для психического здоровья, включая депрессию, тревогу и развитие зависимости. Чрезмерное использование социальных сетей может быть также связано с неадекватным питанием, потреблением нездоровой пищи, ведущим к увеличению массы тела, ожирению, кариесу зубов и нездоровому пищевому поведению. Ассоциации также обнаружены с возникновением проблем с соматическим здоровьем вследствие малоподвижного образа жизни, ожирения и длительного нахождения в нефизиологической позе. Социальные средства массовой информации могут вызвать проблемы с визуализацией и принятием образа собственного тела, особенно у молодых девушек-подростков с более низкой самооценкой, которые пытаются искать в интернете контент для быстрого похудения, что может способствовать распространению анорексии. Кроме того, дети и подростки, использующие социальные сети много часов в день, находятся в зоне повышенного риска в плане возникновения головных болей, поведенческих проблем, киберзапугивания, онлайн-груминга, проблем со сном, зрением. Более того, неконтролируемое использование социальных сетей может привести к секстингу, просмотру порнографии, интересу к нежелательным материалам сексуального характера в интернете и ранней половой жизни. Пользователи социальных сетей подвержены большему воздействию онлайн-рисков, чем их сверстники с адаптивным использованием соцсетей [4].

Широкое использование интернета подростками и недостаточная изученность его последствий требуют комплексного подхода, позволяющего понять как привлекательность онлайн-общения, так и связанные с ним риски и возможности [28]. Поэтому очень важно иметь психометрически достоверный инструмент (шкалу)

² Запрещенная на территории Российской Федерации организация.

оценки зависимости от социальных сетей. С ростом популярности социальных сетей возникла необходимость в разработке инструментов для оценки зависимости от социальных сетей в различных национальных контекстах. Возрастает важность изучения чрезмерного использования социальных сетей подростками, а также потребность в углубленной оценке психометрических свойств инструментов измерения. Исследователями из разных стран предпринимаются попытки валидации разработанного в 2016 г. R.J.J.M. van den Eijnden et al. опросника The Social Media Disorder Scale (SMDS) для создания его национально-адаптированных версий. Однако до настоящего времени не существует общенациональной валидации шкалы, измеряющей проблемное использование социальных сетей (PSMU).

Цель исследования – валидация англоязычного опросника для оценки зависимости от социальных сетей (SMDS), основанного на 9 критериях, включающих психопатологические аспекты увлеченности сайтами социальных сетей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опросник для оценки зависимости от социальных сетей (SMDS) был разработан R.J.J.M. van den Eijnden et al. в 2016 г. [29]. Недавний кросс-национальный анализ психометрических характеристик опросника SMDS у подростков 44 стран показал высокие уровни его валидности и надежности [30]. SMDS рекомендуется исследовательской группой European Network for Problematic Usage of the Internet в качестве предпочтительного, поскольку оценивает в первую очередь психопатологические аспекты зависимости в отличие от критикуемого в последнее время опросника Bergen Social Media Addiction Scale, который недостаточно четко отделяет простое избыточное или длительное использование социальных сетей от патологического с признаками аддикции [5].

Нами был осуществлен перевод опросника SMDS (за основу была взята англоязычная версия) на русский язык и обратный перевод с оценкой качества перевода профессиональным переводчиком. Русскоязычная версия опросника (SMDS-RU), как и англоязычная, состоит из 9 вопросов, касающихся увлечения сайтами социальных сетей. Каждый вопрос имеет два варианта ответа – «нет» и «да».

Первоначально подросткам задавался вопрос: «Вы пользовались какой-либо социальной сетью в интернете («ВКонтакте», «Инстаграм»³, «Фейсбук»⁴, «Твиттер»⁵, «Перископ», Tumblr, Pinterest, «Одноклассники», любые другие социальные сети или просто тематические форумы) за последний год?» При положительном ответе предлагалось ответить на 9 пунктов опросника SMDS-RU (табл. 1). В соответствии с установленными правилами оценки оригинальной версии опросника SMDS критерием наличия зависимости от социальных сетей было принято наличие 5 и более положительных ответов «да» на любые из 9 вопросов опросника.

Объектом исследования была случайная выборка 3074 подростков 11–19 лет (46,1% мальчиков и 53,9% девочек) – учащихся 10 общеобразовательных учебных заведений 5 районов Красноярск – крупного промышленного и административного центра Красноярского края. Медиана возраста испытуемых составила 14 (13–16) лет, подавляющее большинство (99,4%) из них находились в возрасте 12–18 лет. Младшие подростки (11–14 лет) составили 52,0%, старшие (15–19 лет) – 48,0%.

Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук. Сбор материала проводился с января по май 2019 г. Случайным образом для проведения обследования было выбрано 10 школ в разных районах города. После получения информированного согласия родителей учеников уведомили о добровольности и конфиденциальности исследования, и им было предложено заполнить опросники для самоотчета в течение одного урока.

Для оценки *внешней валидности* опросника SMDS-RU в исследование были включены следующие методики.

1. Для изучения наличия интернет-зависимого поведения применялась международно признанная шкала интернет-зависимости Чен (Chen Internet Addiction Scale – CIAS) [31], адаптированная в 2011 г. В.Л. Малыгиным и К.А. Феклисовым [32]. CIAS охватывает пять симптоматических критериев зависимого поведения, среди которых компульсивные симптомы, симптомы абстиненции, признаки толерантности, наличие психологических или соматических проблем и трудности управления временем. Опросник включает 26 утверждений, каждое из которых оценивается по 4-балльной шкале Лайкерта: «совсем не подходит» (1 балл), «слабо подходит» (2 балла), «частично подходит» (3 балла) и «полностью подходит» (4 балла). Общий балл CIAS от 27 до 42 расценивался как адаптивное пользование интернетом; 43–64 балла – неадаптивное пользование интернетом; 65 и выше – интернет-зависимость.

2. Анализ психического здоровья проводился с применением стандартизованного скринингового опросника «Сильные стороны и трудности» (Strengths and Challenges Questionnaire – SDQ) [33], русскоязычная версия которого была ранее валидизирована Е.Р. Слободской и Г.Г. Князевым [34]. Опросник состоит из 25 утверждений, касающихся проблемного и социально одобряемого поведения у подростка за последние 6 мес. Ответы оцениваются по 3-балльной шкале Лайкерта как «неверно», «отчасти верно» или «верно» и группируются по пяти шкалам:

- 1) просоциальное поведение,
- 2) эмоциональные симптомы,
- 3) проблемы с поведением,
- 4) гиперактивность/невнимательность,
- 5) проблемы со сверстниками.

Каждая шкала состоит из пяти пунктов. Таким образом, общая оценка генерируется суммированием соответствующих значений. На основании общей оценки

³ Запрещенная на территории Российской Федерации организация.

⁴ Запрещенная на территории Российской Федерации организация.

⁵ Запрещенная на территории Российской Федерации организация.

SDQ психическое состояние у подростков классифицируется как нормальное (оценка 0–15), пограничное (оценка 16–19) и отклоняющееся (оценка 20–40).

Статистические методы

Основная обработка данных производилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0. Статистический анализ качественных порядковых признаков проводился путем регистрации количества объектов в выборке, имеющих одинаковое значение качественной переменной, с дальнейшим подсчетом относительной частоты, или доли (%). Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнение групп по количественному порядковому признаку проводилось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Силу связи между двумя переменными определяли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R). Конфирматорный факторный анализ проводился в системе статистических вычислений R⁶, пакете lavaan [35], реализованного в графическом интерфейсе Jamovi (ver. 1.0.4.0)⁷. Качество соответствия моделей эмпирическим данным оценивалось с помощью следующих показателей: χ^2 , корень среднеквадратичной ошибки аппроксимации (RMSEA), сравнительный индекс соответствия (CFI), индекс Такера – Льюиса (TLI). Для CFI и TLI пороговыми являются значения более 0,90–0,95 [36], для RMSEA – менее 0,08 [37].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Описательная статистика русскоязычной версии опросника Social Media Disorder Scale (SMDS-RU)

Из протестированных 3074 подростков 2986 (97,1%) указали, что пользовались какой-либо социальной

сетью в интернете за последний год и полностью или частично заполнили опросник SMDS-RU. Из них 63 подростка ответили не на все пункты опросника и были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, для оценки валидности была использована база данных, содержащая результаты 2923 полностью заполненных опросников. Описательный статистический анализ по каждому из пунктов опросника SMDS-RU представлен в *табл. 1*. Для каждого из 9 пунктов опросника представлена частота пропущенных и положительных ответов.

Аномально высокую (50,2%) частоту положительных ответов на вопрос «Вы часто заходите в социальную сеть, чтобы снять напряжение и негативные эмоции?» можно объяснить элементами самооправдания и придания некоторой полезной значимости пребывания в сети. В то же время реже отмечались положительно вопросы №2, 5, 6, явно отражающие негативные последствия избыточного использования социальных сетей. Чаше всего (в 1,8% случаев) подростки отказывались отвечать на вопрос о наличии конфликтов в связи с их чрезмерным увлечением общением в социальных сетях.

Общая частота скрин-положительных подростков с наличием зависимости от социальных сетей (положительно ответивших на 5 и более вопросов) в нашей выборке составила 8,0% (242 подростка), что принципиально не отличается от распространенности зависимости, выявленной в голландской подростковой когорте авторами опросника. Данные распространенности, полученные авторами опросника SMDS, составили для голландской подростковой когорты 7,3–11,6% [29]. В других работах с использованием SMDS получены схожие результаты: в голландской выборке в лонгитюдном исследовании – 9,9–10,0% [38], в репрезентативной выборке 3408 финских подростков – 9,4% [39].

⁶ The Comprehensive R Archive Network. Available at: <https://cran.r-project.org/>.

⁷ Jamovi. Open statistical software for the desktop and cloud. Available at: <https://www.jamovi.org/>.

● **Таблица 1.** Описательная статистика опросника SMDS-RU, %

● **Table 1.** Descriptive statistics for SMDS-RU questionnaire, %

№	Вопрос	Пропущенные ответы	Положительные ответы
1	Часто бывает, что Вы не можете думать ни о чем другом, кроме того, чтобы снова зайти в социальную сеть?	0	12,5
2	Вы регулярно чувствуете себя неудовлетворенным (недовольным), потому что Вы хотели бы проводить больше времени в социальной сети?	0	8,7
3	Вы чувствуете себя плохо (сильно скучаете или раздражаетесь), если у Вас нет возможности зайти в социальную сеть?	0,03	21,0
4	Вы пробовали проводить меньше времени в социальной сети, но у Вас это не получалось?	0,07	21,8
5	Вы регулярно отодвигаете другие дела (хобби, спорт), потому что хотели бы провести побольше времени, общаясь в социальной сети?	0	10,2
6	Вы часто спорите с другими из-за Вашего чрезмерного увлечения общением в какой-то социальной сети?	0,13	10,7
7	Бывает ли, что Вы говорите неправду Вашим родителям или друзьям в отношении времени, которое вы реально провели за общением в социальной сети (преуменьшаете)?	0,03	16,2
8	Вы часто заходите в социальную сеть, чтобы снять напряжение и негативные эмоции?	1,0	50,2
9	У Вас бывали конфликты с родителями или другими родственниками из-за Вашего увлечения общением в социальной сети?	1,8	21,6

Последние суммированные данные показывают, что средняя распространенность PSMU среди подростков 29 европейских стран составляет 7,4% [30]. В недавнем систематическом обзоре Cheng et al. [40] показана высокая этногеографическая гетерогенность распространенности PSMU в пределах 5–26%: основными модифицирующими факторами были метод классификации зависимости и географо-культурные факторы. Наибольший уровень распространенности PSMU регистрируется в коллективистских обществах в странах Азии и Африки [40].

Нами выявлена значительно большая частота зависимости от социальных сетей у девочек по сравнению с мальчиками – 11,7% (n = 1615) и 3,7% (n = 1363) соответственно, $p < 0,001$. В то же время в голландской подростковой когорте в одной выборке зависимость регистрировалась чаще у мальчиков, чем у девочек (10,2 и 4,9% соответственно, $p = 0,006$), а в двух других выборках половых различий выявлено не было [29]. Однако данные целого ряда исследований корреспондируют с нашими данными: превалирование PSMU у девочек также было выявлено у немецких [41], венгерских [42], финских [39] и южнокорейских [43] подростков, а также среди испанских учащихся 17–25 лет [44]. Интересно, что половые различия в потребляемом контенте сохраняются и во взрослом возрасте: обследование 23 533 взрослых в Норвегии показало ассоциацию зависимости от компьютерных игр с мужским полом, а PSMU – с женским [45].

Кроме того, нами выявлено преобладание частоты встречаемости зависимости в младшей возрастной группе (11–14 лет) в сравнении со старшей возрастной группой (15–19 лет) – 9,7% (n = 1566) и 6,2% (n = 1430) соответственно, $p = 0,001$. Данный факт позволяет предположить, что у значительной части младших подростков в нашей выборке зависимость от социальных сетей – временное явление, исчезающее в процессе взросления с расширением возможностей непосредственных личных контактов и смещением интересов в сторону более адаптивного использования интернета. Голландскими исследователями не было выявлено статистически значимых возрастных различий [29]. Вместе с тем большая выраженность PSMU у младших школьников в сравнении со старшими была показана при недавнем обследовании немецких школьников [41]. Такая же, но менее выраженная тенденция была продемонстрирована в недавнем исследовании репрезентативной выборки немецких подростков [46]. Распределение частоты количества положительных ответов в опроснике SMDS-RU в нашей выборке отображено в *табл. 2*.

Из представленных в *табл. 2* данных следует, что только 30% подростков не имели ни одного признака зависимости от социальных сетей. В то же время 1,6% подростков отметили у себя наличие 7 и более признаков зависимости. Именно эта небольшая группа, по всей видимости, требует наиболее пристального внимания клинических психологов с целью оценки наличия вероятных коморбидных психических расстройств и минимизации последствий патологического увлечения общением в социальной сети.

Внутренняя валидность и надежность русскоязычной версии опросника Social Media Disorder Scale (SMDS-RU)

Результаты конфирматорного факторного анализа показывают удовлетворительное соответствие опросника SMDS-RU однофакторной модели: $\chi^2 = 380$ (df = 27, $p < 0,001$), RMSEA – 0,05 (90% доверительный интервал 0,04–0,06), CFI – 0,9, TLI – 0,9. Таким образом, можно с определенной степенью уверенности говорить о соответствии результатов конфирматорного анализа однофакторной модели эмпирическим данным (где фактор №1 – зависимость от социальных сетей).

Значение стандартизированного коэффициента альфа Кронбаха для опросника SMDS-RU составило 0,7, что лежит в пограничных пределах интервала, характеризующего достаточную внутреннюю согласованность теста (0,6–0,8). Адекватная надежность теста по показателю коэффициента альфа Кронбаха также была подтверждена разработчиками оригинального теста Social Media Disorder Scale: значения для трех выборок составили 0,75; 0,85 и 0,81 [29].

Внешняя валидность русскоязычной версии опросника Social Media Disorder scale (SMDS-RU)

Оценка конструктивной валидности нового опросника должна также включать сопоставление полученных результатов с уже известными валидизированными тестами, описывающими близкий психологический конструкт и (или) уже известные психометрические ассоциации, например, известную коморбидность.

С этой целью нами была проведена оценка сопоставимости результатов специально разработанной для подростков шкалы CIAS [31] в адаптации В.Л. Малыгина и др. [32] с результатами оценки по опроснику SMDS-RU. Результаты представлены в *табл. 3*.

Как следует из представленных в *табл. 3* данных, общий балл CIAS и баллы всех субшкал, характеризующих наличие интернет-зависимого поведения, были

● **Таблица 2.** Распределение частот количества положительных ответов опросника SMDS-RU

● **Table 2.** Frequency distribution of the number of positive responses for SMDS-RU questionnaire

Количество положительных ответов	Частота	
	n	%
0	880	30,0
1	712	24,3
2	525	17,9
3	359	12,3
4	208	7,1
5	113	3,9
6	78	2,7
7	18	0,6
8	15	0,5
9	15	0,5

статистически значимо выше у подростков с положительными результатами опросника SMDS-RU. Кроме того, нами установлена высокая корреляция общего количества положительных ответов опросника SMDS-RU и общего балла CIAS (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,59$, $p < 0,01$). Таким образом, опросник выявления зависимости от социальных сетей SMDS-RU показывает очень высокую степень согласованности с валидизированным опросником выявления интернет-зависимости CIAS, что свидетельствует о фиксации обоими опросниками близкого психологического конструкта.

Как уже упоминалось выше, в большом количестве исследований была показана выраженная коморбидность интернет-зависимости у подростков с широким спектром психопатологических расстройств, прежде всего сопряженных с проблемами эмоционального спектра – депрессией и тревожно-фобическими расстройствами. Кроме того, возможна ассоциация с гиперактивностью, повышенной импульсивностью, обсессивно-компульсивным расстройством и проблемами социальной адаптации.

В связи с этим наша гипотеза в рамках проверки внешней валидности опросника SMDS-RU состояла в вероятном наличии у обследованных подростков ассоциации зависимости от социальных сетей с разнообразными психологическими проблемами. С целью проверки этой гипотезы нами проведен анализ результатов опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ), разработанного профессором Р. Гудманом в качестве краткого и надежного скринингового теста для детекции и классификации психопатологических и психосоциальных проблем у подростков [33]. В России опросник SDQ Р. Гудмана был впервые адаптирован и валидизирован профессором Е.Р. Слободской на выборке новосибирских школьников, результаты валидации подтвердили его высокую информативность и клиническую значимость [34]. Данные результатов тестирования по опроснику «Сильные стороны и трудности» (SDQ) в адаптации Е.Р. Слободской у подростков с отсутствием и наличием зависимости от социальных сетей, зафиксированного опросником SMDS-RU, представлены в *табл. 4*.

Как следует из представленных в *табл. 4* данных, нами зафиксирована ассоциация наличия зависимости от социальных сетей с широким спектром психологических проблем, в особенности показательной была связь со шкалой эмоциональных проблем опросника SDQ: медианный показатель по этой шкале в группе зависимых подростков превышал показатель контрольной группы в 2,5 раза. Причем наличие эмоциональных проблем у зависимых от социальных сетей подростков не может быть объяснено только преобладанием девочек в этой группе, поскольку статистически значимая разница по шкале эмоциональных проблем опросника SDQ наблюдалась и у мальчиков (2,5 (1–5), $n = 48$ против 2,0 (0–3), $n = 1240$, $p < 0,001$), и у девочек (3 (2–5), $n = 186$ против 5 (4–7), $n = 1390$, $p < 0,001$). Также показательной была умеренная по силе корреляция общего количества положительных ответов опросника SMDS-RU и шкалы общего числа проблем опросника SDQ (коэффициент корреляции

Спирмена $R = 0,37$, $p < 0,05$). Таким образом, проведенный анализ подтверждает высказанную нами гипотезу об ассоциации зависимости от социальных сетей, фиксируемой опросником SMDS-RU, с психологическими проблемами подростка, прежде всего с высоковероятными расстройствами в эмоциональной сфере.

Тест-ретестовая надежность русскоязычной версии опросника Social Media Disorder Scale (SMDS-RU)

Проверка надежности опросника SMDS-RU проводилась с помощью процедуры тест-ретеста. Интервал между двумя замерами составил 6 мес. В исследовании приняли участие 69 школьников (20 мальчиков и 49 девочек). Средний возраст испытуемых – 14,8 года.

● **Таблица 3.** Результаты теста интернет-зависимости Чен (шкала CIAS) в адаптации В.Л. Малыгина и др. у подростков с отсутствием и наличием зависимости от социальных сетей по опроснику SMDS-RU, $Me (Q_{25} - Q_{75})$, баллы

● **Table 3.** Outcomes of the Chen Internet Addiction Scale (CIAS) adapted by V.L. Malygina et al. in adolescents with/without social media addiction according to SMDS-RU questionnaire, $Me (Q_{25} - Q_{75})$, scores

Шкала опросника интернет-зависимости Чен (CIAS)	Результат тестирования на наличие зависимости от социальных сетей, опросник SMDS-RU		p
	отрицательный (n = 2674)	положительный (n = 239)	
Компульсивных симптомов	8 (6–10)	12 (10–15)	<0,001
Симптомов отмены	9 (7–11)	13 (10–15)	<0,001
Толерантности	7 (5–9)	10 (9–13)	<0,001
Внутриличностных проблем и проблем, связанных со здоровьем	9 (8–11)	13 (11–17)	<0,001
Управления временем	8 (6–9)	11 (9–14)	<0,001
Общий балл CIAS	41 (35–49)	61 (52–70)	<0,001

● **Таблица 4.** Результаты опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ) в адаптации Е.Р. Слободской у подростков с отсутствием и наличием зависимости от социальных сетей по опроснику SMDS-RU, $Me (Q_{25} - Q_{75})$, баллы

● **Table 4.** Outcomes of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) adapted by E.R. Slobodskaya in adolescents with/without social media addiction according to SMDS-RU questionnaire, $Me (Q_{25} - Q_{75})$, scores

Шкала опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ)	Результат тестирования на наличие зависимости от социальных сетей, опросник SMDS-RU		p
	отрицательный (n = 2656)	положительный (n = 235)	
Эмоциональные проблемы	2 (1–4)	5 (3–7)	<0,001
Проблемы с поведением	2 (1–3)	3 (2–4)	<0,001
Гиперактивность	3 (2–4)	4 (3–6)	<0,001
Проблемы со сверстниками	2 (1–4)	3 (2–4)	<0,001
Просоциальное поведение	7 (6–9)	7 (5–9)	0,066
Общее число проблем	10 (7–14)	15 (13–19)	<0,001

Статистический анализ показал высокую согласованность результатов теста и ретеста: коэффициент корреляции Спирмена (R) между суммами баллов двух замеров опросника SMDS-RU составил 0,66, $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адаптированная нами русскоязычная версия разработанного для подростков опросника зависимости от социальных сетей SMDS обладает достаточной информативностью, надежностью, внутренней и внешней валидностью. Описательная статистика показывает, что подростки не испытывали трудностей с пониманием вопросов и заполнением опросного листа, результаты конфирматорного факторного анализа подтверждают его однофакторную структуру, приемлемое значение показателя альфа Кронбаха показывает его достаточную внутреннюю согласованность и надежность. Внешняя валидность опросника SMDS-RU подтверждается установленными ассоциациями с результатами теста «Интернет-зависимость Чен» (CIAS) и опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ)

Р. Гудмана. Тест-ретестовая надежность при замере с интервалом 6 мес. также показала приемлемые результаты: коэффициент корреляции Спирмена между суммами баллов двух замеров составил 0,66, $p < 0,001$. Полученные результаты свидетельствуют о достаточной валидности протестированной методики выявления зависимости от социальных сетей и возможности ее применения в российской подростковой популяции.

Общая распространенность выявленной с помощью опросника SMDS-RU зависимости от социальных сетей у подростков 11–19 лет Красноярска составила 8,0%, что принципиально не отличается от распространенности, выявленной в голландской подростковой когорте авторами оригинального опросника SMDS (7,3–11,6%).

Нами установлена большая частота встречаемости зависимости от социальных сетей у девочек по сравнению с мальчиками ($p < 0,001$) и у подростков до 14 лет в сравнении с подростками 15–19 лет ($p = 0,001$).

Поступила / Received 13.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2023
Принята в печать / Accepted 21.12.2023

Список литературы / References

1. Fineberg NA, Demetrovics Z, Stein DJ, Ioannidis K, Potenza MN, Grünblatt E et al. Manifesto for a European research network into Problematic Usage of the Internet. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(11):1232–1246. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.004>.
2. Brand M. Can internet use become addictive? *Science*. 2022;376(6595):798–799. <https://doi.org/10.1126/science.abn4189>.
3. Lopez-Fernandez O, Kuss DJ. Preventing Harmful Internet Use-Related Addiction Problems in Europe: A Literature Review and Policy Options. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3797. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113797>.
4. Bozzola E, Spina G, Agostiniani R, Barni S, Russo R, Scarpatto E et al. The Use of Social Media in Children and Adolescents: Scoping Review on the Potential Risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):9960. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169960>.
5. Fineberg NA, Menchón JM, Hall N, Dell'Osso B, Brand M, Potenza MN et al. Advances in problematic usage of the internet research – A narrative review by experts from the European network for problematic usage of the internet. *Compr Psychiatry*. 2022;118:152346. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2022.152346>.
6. Shannon H, Bush K, Villeneuve PJ, Hellemans KG, Guimond S. Problematic Social Media Use in Adolescents and Young Adults: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Ment Health*. 2022;9(4):e33450. <https://doi.org/10.2196/33450>.
7. Kuss DJ, Griffiths MD. Online social networking and addiction – a review of the psychological literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(9):3528–3552. <https://doi.org/10.3390/ijerph8093528>.
8. Lee MR, Weerts EM. Oxytocin for the treatment of drug and alcohol use disorders. *Behav Pharmacol*. 2016;27(8):640–648. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000258>.
9. Griffiths M. A 'components' model of addiction within a biopsychosocial framework. *J Subst Use*. 2005;10(4):191–197. <https://doi.org/10.1080/14659890500114359>.
10. Малыгин ВЛ, Хомерики НС, Антоненко АА. Индивидуально-психологические свойства подростков как факторы риска формирования интернет-зависимого поведения. *Медицинская психология в России*. 2015;1(7). Режим доступа: http://mprj.ru/archiv_global/2015_1_30/nomer10.php.
11. Малеин ВЛ, Хомерики НС, Антоненко АА. Индивидуально-психологические свойства подростков как факторы риска формирования интернет-зависимого поведения. *Медицинская психология в России*. 2015;1(7). (In Russ.) Available at: http://mprj.ru/archiv_global/2015_1_30/nomer10.php.
12. Зотова Д, Розанов В. Патологическое использование и зависимость от социальных сетей – анализ с позиций феноменологии аддиктивного поведения. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*. 2020;10(2):158–183. <https://doi.org/10.21638/spbu16.2020.204>.
13. Zotova D, Rozanov V. Pathological use and dependence on social networks – analysis from the position of phenomenology of addictive behavior. *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology*. 2020;10(2):158–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21638/spbu16.2020.204>.
14. Шейнов ВП, Девицын АС. Разработка надежного и валидного опросника зависимости от социальных сетей. *Системная психология и социология*. 2021;(38):41–55. <https://doi.org/10.25688/2223-6872.2021.38.2.04>.
15. Sheinov VP, Devitsyn AS. The development of a reliable and valid social media dependence questionnaire. *Systems Psychology and Sociology*. 2021;(38):41–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.25688/2223-6872.2021.38.2.04>.
16. Кочетков НВ. Интернет-зависимость и зависимость от компьютерных игр в трудах отечественных психологов. *Социальная психология и общество*. 2020;11(1):27–54. <https://doi.org/10.17759/sps.2020110103>.
17. Kochetkov NV. Internet addiction and addiction to computer games in the work of Russian psychologists. *Social Psychology and Society*. 2020;11(1):27–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17759/sps.2020110103>.
18. Полякова ОО. Особенности компьютерной игровой активности подростков. *Поволжский педагогический вестник*. 2018;6(1):55–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ybszut>.
19. Polyakova OO. Features of teenagers' computer game activity. *Volga Pedagogical Bulletin*. 2018;6(1):55–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ybszut>.
20. Шейнов ВП, Тарелкин АИ. Взаимосвязи зависимости студентов от социальных сетей с психологическим неблагополучием. *Психология человека в образовании*. 2022;4(1):188–204. <https://doi.org/10.33910/2686-9527-2022-4-2-188-204>.
21. Sheinov VP, Tarelkin AI. Relationships between students' addiction to social networks and psychological distress. *Psychology in Education*. 2022;4(1):188–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.33910/2686-9527-2022-4-2-188-204>.
22. Biolcati R, Mancini G, Pupi V, Mugheddu V. Facebook Addiction: Onset Predictors. *J Clin Med*. 2018;7(6):118. <https://doi.org/10.3390/jcm7060118>.
23. Cudo A, Toró J, Demczuk M, Francuz P. Dysfunction of Self-Control in Facebook Addiction: Impulsivity Is the Key. *Psychiatr Q*. 2020;91(1):91–101. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09683-8>.
24. Park B, Han DH, Roh S. Neurobiological findings related to Internet use disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(7):467–478. <https://doi.org/10.1111/pcn.12422>.
25. Weinstein A, Livny A, Weizman A. New developments in brain research of internet and gaming disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;75:314–330. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.040>.
26. Yuan K, Cheng P, Dong T, Bi Y, Xing L, Yu D et al. Cortical thickness abnormalities in late adolescence with online gaming addiction. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053055>.
27. Hong SB, Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Choi EJ, Kim HH et al. Decreased functional brain connectivity in adolescents with internet addiction. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e57831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057831>.
28. Liu J, Gao XP, Osunde I, Li X, Zhou SK, Zheng HR, Li JJ. Increased regional homogeneity in internet addiction disorder: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(14):1904–1908. Available at: <https://mednexus.org/doi/pdf/10.3760/cmaj.issn.0366-6999.2010.14.014>.
29. Park HS, Kim SH, Bang SA, Yoon EJ, Cho SS, Kim SE. Altered regional cerebral glucose metabolism in internet game overusers: A 18F-fluorodeoxyglucose

- positron emission tomography study. *CNS Spectr.* 2010;15(3):159–166. <https://doi.org/10.1017/s1092852900027437>.
24. Kim SH, Baik SH, Park CS, Kim SJ, Choi SW, Kim SE. Reduced striatal dopamine D2 receptors in people with Internet addiction. *Neuroreport.* 2011;22(8):407–411. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328346e16e>.
 25. Dong G, Zhou H, Zhao X. Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. *Neurosci Lett.* 2010;485(2):138–142. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.09.002>.
 26. Duradoni M, Innocenti F, Guazzini A. Well-being and social media: A systematic review of Bergen addiction scales. *Future Internet.* 2020;12(2):24. <https://doi.org/10.3390/fi12020024>.
 27. Boniel-Nissim M, Alt D. Problematic Social Media Use and Intensive Social Media Use Among Academic Students During the COVID-19 Pandemic: Associations With Social Support and Life Satisfaction. *Front Educ.* 2022;7:876774. <https://doi.org/10.3389/educ.2022.876774>.
 28. Valkenburg PM, Peter J. Online communication among adolescents: an integrated model of its attraction, opportunities, and risks. *J Adolesc Health.* 2011;48(2):121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.08.020>.
 29. Van Den Eijnden RJM, Lemmens JS, Valkenburg PM. The Social Media Disorder Scale: Validity and psychometric properties. *Comput Human Behav.* 2016;61:478–487. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.03.038>.
 30. Boer M, van den Eijnden RJM, Finkenauer C, Boniel-Nissim M, Marino C, Inchley J et al. Cross-national validation of the social media disorder scale: findings from adolescents from 44 countries. *Addiction.* 2022;117(3):784–795. <https://doi.org/10.1111/add.15709>.
 31. Chen SH, Weng LJ, Su YJ, Wu HM, Yang PF. Development of a Chinese Internet Addiction Scale and Its Psychometric Study. *Chinese Journal of Psychology.* 2003;45(3):279–294. Available at: <https://psycnet.apa.org/record/2004-10292-005>.
 32. Малыгин ВЛ, Феклисов КА. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики. М.: МГМСУ; 2011. 33 с. Режим доступа: <http://www.medpsy.ru/library/library135.pdf>.
 33. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(11):1337–1345. <https://doi.org/10.1097/00004583-200111000-00015>.
 34. Goodman R, Slobodskaya H, Knyazev G. Russian child mental health – a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14(1):28–33. <https://doi.org/10.1007/s00787-005-0420-8>.
 35. Rosseel Y. lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. *J Stat Softw.* 2012;48(2):1–36. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02>.
 36. Brown TA. *Confirmatory Factor Analysis for Applied Research.* 2nd ed. New York: Guilford; 2015. 462 p.
 37. Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Modeling.* 1999;6(1):1–55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>.
 38. Van den Eijnden R, Koning I, Doornwaard S, van Gorp F, Ter Bogt T. The impact of heavy and disordered use of games and social media on adolescents' psychological, social, and school functioning. *J Behav Addict.* 2018;7(3):697–706. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.65>.
 39. Paakkari L, Tynjälä J, Lahti H, Ojala K, Lyra N. Problematic Social Media Use and Health among Adolescents. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1885. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041885>.
 40. Cheng C, Lau YC, Chan L, Luk JW. Prevalence of social media addiction across 32 nations: Meta-analysis with subgroup analysis of classification schemes and cultural values. *Addict Behav.* 2021;117:106845. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106845>.
 41. Wartberg L, Kriston L, Thomasius R. Internet gaming disorder and problematic social media use in a representative sample of German adolescents: Prevalence estimates, comorbid depressive symptoms and related psychosocial aspects. *Comput Human Behav.* 2020;103:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2019.09.014>.
 42. Bányai F, Zsila Á, Király O, Maraz A, Elekes Z, Griffiths MD et al. Problematic Social Media Use: Results from a Large-Scale Nationally Representative Adolescent Sample. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0169839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169839>.
 43. Al-Khani AM, Saquib J, Rajab AM, Khalifa MA, Almazrou A, Saquib N. Internet addiction in Gulf countries: A systematic review and meta-analysis. *J Behav Addict.* 2021;10(3):601–610. <https://doi.org/10.1556/2006.2021.00057>.
 44. Aparicio-Martínez P, Ruiz-Rubio M, Perea-Moreno AJ, Martínez-Jiménez MP, Pagliari C, Redel-Macías MD, Vaquero-Abellán M. Gender differences in the addiction to social networks in the Southern Spanish university students. *Telemat Inform.* 2019;46:101304. <https://doi.org/10.1016/j.tele.2019.101304>.
 45. Schou Andreassen C, Billieux J, Griffiths MD, Kuss DJ, Demetrovics Z, Mazzoni E, Pallesen S. The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study. *Psychol Addict Behav.* 2016;30(2):252–262. <https://doi.org/10.1037/adb0000160>.
 46. Reer F, Festl R, Quandt T. Investigating problematic social media and game use in a nationally representative sample of adolescents and younger adults. *Behav Inform Technol.* 2021;40(8):776–789. Available at: <https://ideas.repec.org/a/taf/tbitxx/v40y2021i8p776-789.html>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – С.Ю. Терещенко

Написание статьи – С.Ю. Терещенко, Л.С. Эверт

Сбор и обработка материала – Ю.Р. Костюченко

Анализ материала – С.Ю. Терещенко, Л.С. Эверт

Редактирование – Л.С. Эверт

Contribution of authors:

Study concept and design – Sergey Yu. Tereshchenko

Text development – Sergey Yu. Tereshchenko, Lidiya S. Evert

Collection and processing of material – Yuliya R. Kostyuchenko

Material analysis – Sergey Yu. Tereshchenko, Lidiya S. Evert

Editing – Lidiya S. Evert

Информация об авторах:

Терещенко Сергей Юрьевич, д.м.н., 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

Эверт Лидия Семеновна, д.м.н., главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин Медицинского института, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова; 655017, Россия, Абакан, проспект Ленина, д. 92, стр. 1; lidiya_evert@mail.ru

Костюченко Юлия Ринатовна, младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; axmeldinova@mail.ru

Information about the authors:

Sergey Yu. Tereshchenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; legise@mail.ru

Lidiya S. Evert, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Professor of the Department of General Professional Disciplines of the Medical Institute, Katanov Khakass State University; 92, Bldg. 1, Lenin Ave., Abakan, 655000, Russia; lidiya_evert@mail.ru

Yuliya R. Kostyuchenko, Junior Researcher, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; axmeldinova@mail.ru

Биологическая терапия тяжелой формы бронхиальной астмы у ребенка

О.Е. Семерник[✉], semernick@mail.ru, А.А. Лебеденко, Е.Б. Тюрина, В.С. Рудякова, Н.А. Геворкян, М.А. Кристостурян

Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

В настоящее время бронхиальная астма является глобальной проблемой здравоохранения, это обусловлено ее высокой распространенностью, экономической составляющей, а также нарушением социальной адаптации детей, страдающих этим заболеванием. Данная статья посвящена детальному разбору клинического случая пациентки Т. 2009 года рождения с установленным диагнозом «бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое персистирующее частично-контролируемое течение», которой была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом гуманизированного моноклонального антитела против IgE – омализумабом. Однако в последующие годы состояние пациентки было нестабильным, тяжелые приступы повторялись, неоднократно она была госпитализирована в отделение, где проводилась инфузионная терапия и пересматривалась базисная терапия, проводились коррекции дозы и схемы введения моноклональных антител к IgE (омализумаб). Также был проведен ретроспективный анализ результатов объективного, инструментального и лабораторного обследований больной на протяжении последних 3 лет, когда ребенок без перерыва получал генно-инженерный препарат омализумаб. Принимая к сведению тяжелое течение БА, отсутствие контроля над заболеванием на фоне базисной терапии комбинированными препаратами в сочетании с терапией моноклональными антителами к IgE (омализумаб), было принято решение о коррекции лечения и инициации терапии генно-инженерным препаратом, рекомбинантным человеческим моноклональным антителом IgG4 (дупилумаб). Данный клинический пример еще раз показывает, насколько персонализированным должен быть подход при назначении терапии пациентам с тяжелым течением БА, а также диктует необходимость разработки новых методов диагностики и тактик ведения больных с неконтролируемыми формами данного заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, терапия, генно-инженерные препараты, омализумаб, дупилумаб

Для цитирования: Семерник ОЕ, Лебеденко АА, Тюрина ЕБ, Рудякова ВС, Геворкян НА, Кристостурян МА.

Биологическая терапия тяжелой формы бронхиальной астмы у ребенка. *Медицинский совет.* 2024;18(1):312–317.

<https://doi.org/10.21518/ms2024-003>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological therapy of severe bronchial asthma in a child

Olga E. Semernik[✉], semernick@mail.ru, Alexander A. Lebedenko, Elena B. Tyurina, Victoria S. Rudiakova, Nataliia A. Gevorkian, Mariia A. Kristosturian

Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Currently, bronchial asthma is a global health problem, due to its high prevalence, economic component, as well as a violation of the social adaptation of children suffering from this disease. This article is devoted to a detailed analysis of the clinical case of a patient born in 2009 with an established diagnosis of Bronchial asthma, atopic form, severe persistent partially controlled course, which initiated therapy with a genetically engineered biological preparation of a humanized monoclonal antibody against IgE – omalizumab. However, in subsequent years, the patient's condition was unstable, severe seizures were repeated, she was repeatedly hospitalized in the department where infusion therapy was performed and basic therapy was reviewed, dose adjustments and administration regimens of monoclonal antibodies to IgE (omalizumab) were carried out. A retrospective analysis of the results of objective, instrumental and laboratory examinations of the patient was also carried out over the past three years, when the child received the genetically engineered drug omalizumab without interruption. Taking into account the severe course of AD, the lack of control over the disease against the background of basic therapy with combined drugs in combination with therapy with monoclonal antibodies to IgE (omalizumab), it was decided to correct treatment and initiate therapy with a genetically engineered drug, recombinant human monoclonal antibody IgG4 (dupilumab). This clinical example once again shows how personalized the approach should be when prescribing therapy to patients with severe asthma, and also dictates the need to develop new diagnostic methods and management tactics for patients with uncontrolled forms of this disease.

Keywords: bronchial asthma, children, therapy, genetically engineered drugs, omalizumab, dupilumab

For citation: Semernik OE, Lebedenko AA, Tyurina EB, Rudiakova VS, Gevorkian NA, Kristosturian MA. Biological therapy of severe bronchial asthma in a child. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(1):312–317. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-003>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это наиболее распространенное хроническое заболевание среди детского населения, которое является значительным бременем для системы здравоохранения. БА – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как одышка, свистящие хрипы, заложенность в груди, кашель, при этом симптомы варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вариабельной обструкцией дыхательных путей.

В настоящее время около 348 млн пациентов во всем мире страдают БА. В РФ, по данным проведенного недавно эпидемиологического исследования, распространенность БА среди детей и подростков – около 10%. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний на 2017 г. в США 25,2 млн (7,9%) человек страдали БА, из них 6,2 млн (8,4%) – дети, при этом 4,4% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет, 8,8% – дети от 5 до 14 лет, 11,1% – от 15 до 17 лет [1–3].

Данное заболевание оказывает влияние не только на пациентов, но и на их семьи. Это не только медико-социальная проблема, но и экономическая. Обострения заболевания ограничивают подвижность, влияют на психоэмоциональное состояние, социальную адаптацию, школьную успеваемость, сужают круг профессий для детей в будущем. Особенно это касается пациентов с тяжелым течением БА, рефрактерных к традиционной базисной терапии, которые испытывают частые приступы удушья и вынуждены не только внепланово обращаться к врачу, но и госпитализироваться в стационар для проведения терапии. Длительное время единственной возможностью купировать тяжелое обострение у данных пациентов можно было только с помощью назначения системных глюкокортикостероидов. Однако наука не стоит на месте и в настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику препараты нового класса фармакологических средств [2, 4]. Так, одним из новых методов лечения аллергических заболеваний у детей и взрослых является биологическая терапия моноклональными антителами. В настоящее время разработан целый ряд биологических препаратов для подавления иммунного воспаления 2-го типа через IgE, ИЛ-5 и его рецептора, также рецептора ИЛ-4Rα и другие механизмы: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб и др., из них только омализумаб и дупилумаб рекомендованы детям [4–6].

Омализумаб – генно-инженерный препарат, представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела, относящиеся к группе иммуноглобулинов (Ig) G1, которые избирательно связываются с циркулирующим IgE – важнейшим медиатором аллергических реакций. Связываясь с IgE и предупреждая его связывание с Fc-εR1-рецептором, имеющим высокое сродство к IgE, снижает таким образом количество свободного IgE, способного запустить аллергический каскад. При применении препарата у пациентов с atopической БА отмечается заметное уменьшение количества Fc-εR1-рецепторов на поверхности

базофилов. Омализумаб рекомендован детям старше 6 лет с тяжелой atopической БА, которую не удается контролировать, несмотря на проводимую терапию высокими дозами лекарственных средств разных классов, в том числе комбинированными препаратами. Данное лекарственное средство является одним из немногих препаратов, улучшающих симптомы, снижающих риск обострения и улучшающих качество жизни у таких больных [2, 7, 8].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4). Блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа. ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевые цитокины воспаления 2-го типа, которые активируют множественные типы клеток (например, тучные клетки, лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги) и индуцируют медиаторы (например, иммуноглобулин E, гистамин, эйкозаноиды, лейкотриены, хемокины и цитокины), участвующие в воспалении 2-го типа. Воспаление 2-го типа играет важную роль в патогенезе многих atopических заболеваний, в том числе БА, способствует ограничению воздушного потока, что приводит к увеличению риска обострений. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4, ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрацию маркеров воспаления 2-го типа, включая иммуноглобулин E, и множественные провоспалительные цитокины и хемокины. Дупилумаб показан детям с БА среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте 12 лет и старше [3, 9–11].

Биологическая терапия значительно расширила наши возможности контроля над течением заболевания у детей даже с тяжелыми проявлениями БА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В педиатрическом отделении клиники РостГМУ на лечении находилась пациентка Т. 2009 года рождения с установленным диагнозом «бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое персистирующее частично-контролируемое течение». От родителей пациента было получено информированное согласие на публикацию данных.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 1 беременности, 1 родов. Течение беременности – с угрозой прерывания в первом триместре. Детскими инфекционными болезнями не болела. Аллергологический анамнез отягощен: сенсibilизация к бытовым, грибковым, эпителиальным аллергенам. Неблагоприятная наследственность – у отца БА.

С 8 месяцев у ребенка отмечались частые обструктивные бронхиты, которые требовали стационарного лечения. В 2 года с бронхообструктивным синдромом она была госпитализирована в педиатрическое отделение детской городской больницы №2 (ДГБ №2), где впервые был верифицирован диагноз бронхиальной астмы и назначена базисная терапия фликсотидом 100 мкг/сут и антилейкотриеновыми препаратами. В 4 года, учитывая отсутствие полного контроля над течением заболевания, базисная терапия была усилена, назначен комбинированный ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) серетид 25/125 мкг 2 раза в сут. Однако, несмотря на проводимую

терапию, приступы удушья повторялись. С 5 лет обострения БА протекали с выраженными симптомами дыхательной недостаточности, требующими парентерального введения кортикостероидов (ГКС) и эуфиллина [8, 12]. В связи с чем произведена смена базисной терапии на форадил комби 12/200 мкг 2 раза в день (а также курсы системных ГКС перорально), однако контроля над заболеванием достичь не удалось. В 2015 г. проведена аллергодиагностика методом ИФА на специфические IgE, выявившая сенсibilизацию к шерсти животных, плесневым грибам, пищевым аллергенам (пшенице, коровьему молоку).

Учитывая тяжелое течение БА, отсутствие контроля заболевания на фоне комбинированной базисной терапии, в мае 2015 г. в РКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России инициирована терапия ГИБП – омализумаб п/к в дозе 225 мг 1 раз в 14 дней, с хорошей переносимостью. С 2015 по 2016 г. регулярно получала омализумаб, что позволило отказаться от приема пероральных ГКС.

В последующие годы состояние девочки было нестабильным, тяжелые приступы БА повторялись. Неоднократно находилась на лечении в ДГБ №2, в РКБ ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России.

В начале марта 2020 г. состояние ребенка ухудшилось. Амбулаторно получала лечение: ингаляции с беродуалом, пульмикортом, амбробене. Однако на фоне проводимой терапии состояние ребенка не улучшилось: в ночное время беспокоили приступы одышки, сопровождающиеся чувством страха. По поводу чего в марте 2020 г. девочка была госпитализирована в педиатрическое отделение клиники РостГМУ, где была проведена инфузионная терапия раствором эуфиллина, солу-медрола, ингаляции с короткодействующими бета-агонистами и ИГКС. Больной пересмотрена базисная терапия, назначен форадил комби 24/200 мкг/сут, спирава респимат 2 вдоха в сут., монте-лукаст 5 мкг/сут. В связи с повышенными показателями уровня общего IgE (192 МЕ/мл), отсутствием эффекта от раннее проводимой базисной терапии, консилиумом принято решение о коррекции дозы и схемы введения моноклональных антител к IgE омализумаба – повышена доза до 300 мг 1 раз в 28 дней. Первое введение произведено с хорошей переносимостью. В дальнейшем препарат вводился регулярно, на фоне чего эпизоды удушья стали реже.

В январе 2021 г. самочувствие ребенка вновь резко ухудшилось, появилась одышка в дневное и ночное время, не купирующаяся ингаляциями с беродуалом и пульмикортом. Девочка вновь госпитализирована в педиатрическое отделение клиники РостГМУ, где проведена инфузионная терапия, купированы симптомы дыхательной недостаточности, продолжена базисная и терапия моноклональными антителами к IgE (омализумаб). В последующем приступы затрудненного дыхания возникали 2–3 раза в мес. Наиболее часто приступы отмечались перед дождем, а также периодически в ночные и утренние часы. Консультирована генетиком КПО РостГМУ, выполнено исследование альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови – результат отрицательный (1,24 мг/л (норма 1,1–2,8 мг/л)).

В начале октября 2022 г. у девочки вновь развился приступ удушья, в связи с чем по скорой она

госпитализирована в пульмонологическое отделение ГБУ РО ОДКБ с диагнозом «бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение, период обострения, ДН 1-й степени»; сопутствующий «аллергический ринит, поллиноз, риноконъюнктивальный синдром, клинически острый максиллярный синусит». В отделении состояние ребенка длительно было нестабильным, сохранялась одышка, кашель, множество свистящих и разнокалиберных влажных хрипов в легких. Получала системные кортикостероиды, комбинированную ингаляционную противовоспалительную, бронхолитическую небулайзерную терапию, а также курс антибактериальной и симптоматической терапии, на фоне чего состояние кратковременно стабилизировалось.

Далее у ребенка также отмечались неоднократные эпизоды обострения заболевания, в связи с чем она госпитализировалась в педиатрическое отделение клиники РостГМУ, где получала симптоматическую и базисную терапию. В декабре 2022 г., принимая во внимание тяжелое течение БА, отсутствие контроля над заболеванием на фоне базисной терапии комбинированными препаратами в сочетании с терапией моноклональными антителами к IgE (омализумабом), принято решение о коррекции лечения и инициации терапии генно-инженерным препаратом рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4) – дупилумабом в дозе 600 мг при 1-м введении, далее 1 раз в 14 дней по 300 мг.

Учитывая тяжелое неконтролируемое течение заболевания у ребенка, нами проведен ретроспективный анализ результатов объективного, лабораторного и инструментального обследований больной на протяжении последних 3 лет, когда ребенок без перерыва получал генно-инженерный препарат омализумаб в дозировке 300 мг 1 раз в 28 дней. Тщательно изучались изменения показателей гемограммы, биохимических параметров, а также изменения концентрации общего IgE в сыворотке крови. А также проанализированы изменения параметров функции внешнего дыхания (по результатам пикфлоуметрии и спирографии) и тест-опросника (АСТ-теста) [13–16].

Установлено, что на протяжении 3 лет у ребенка отмечаются выраженные колебания количества эозинофилов в сыворотке крови (рис. 1).

Причем показатели варьируют в диапазоне от нормальных значений (2–5%) до максимальных 15%, что превышает верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Можно предположить, что столь выраженные изменения сопряжены с эпизодами обострения заболевания и характеризуются наиболее яркими клиническими проявлениями. Количество эозинофилов в крови является важным фактором для прогнозирования обострения астмы. При БА эозинофилы играют значительную роль, считаются основными клетками, способствующими запуску и поддержанию аллергического воспаления в дыхательных путях. К дополнительному созреванию и высвобождению эозинофилов из костного мозга в кровь приводит синтез ИЛ-5 и эотаксина в очаге аллергического воспаления.

Изучение динамики показателей общего IgE в сыворотке крови на фоне проводимой анти-IgE терапии

позволило зафиксировать несколько эпизодов подъема данного параметра на протяжении этих 3 лет (рис. 2). Максимальные значения были зафиксированы в феврале и марте 2021 г. и были сопряжены с наиболее тяжелыми эпизодами обострения заболевания.

При этом следует отметить, что на фоне постоянного приема одинаковой дозы препарата у девочки наблюдались 3 эпизода обострения заболевания, сопровождающихся выраженным нарушением функции внешнего дыхания (апрель 2021 г., август 2021 г., июнь 2022 г.). Показатели пиковой скорости выдоха при этом опускались ниже 60%, что говорит об отсутствии контроля над БА на фоне проводимой базисной терапии (рис. 3).

По данному графику мы видим, что за период 2020–2022 гг. прослеживаются значения, которые соответствуют всем 3 зонам: более 80% – зеленая зона, астма под контролем; 60–80% – желтая зона, начинающееся обострение, требуется коррекция проводимой терапии; менее 60% – красная зона, сигнал тревоги. В июне 2022 г. и апреле 2021 г. данный показатель опускается до минимальных значений за весь период наблюдения, до 54%, что соответствует красной зоне.

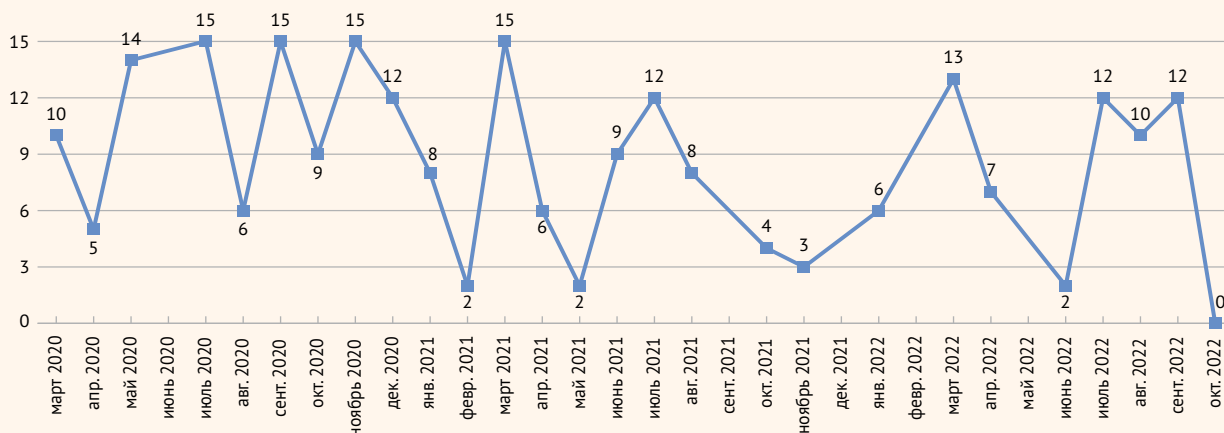
Таким образом, на основании проведенного нами анализа можно сделать вывод, что применение того объема терапии, который был рекомендован данному ребенку

(форадил комби 24/200 мкг/сут, спирава респимат 2 вдоха в сут., монтелукаст 5 мкг/сут в сочетании с ежемесячным введением омализумаба в дозе 300 мг 1 раз в 28 дней), не позволило полностью добиться контроля над течением БА. Следовательно, можно предположить, что у больной Т. отмечается особый вариант фенотипа тяжелой БА.

Существующая биологическая терапия БА направлена против основных провоспалительных цитокинов или иммуноглобулинов Е (IgE), участвующих в формировании и персистенции эозинофильного Т2-воспаления у пациентов с тяжелой БА. В настоящее время проведено более 19 клинических исследований, посвященных изучению эффективности терапии омализумабом, показавших, что он является достаточно эффективным препаратом молекулярной направленности для пациентов с тяжелой формой БА [7, 9–12]. Однако тяжелая БА тоже гетерогенна, и не у всех пациентов протекает одинаково [6, 11]. Как свидетельствуют исследования, большая часть больных тяжелой БА относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей – у 77% больных тяжелой БА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [17–19]. Существуют различные фенотипы тяжелой БА, и подобрать нужный пациенту ГИБП является довольно сложной задачей,

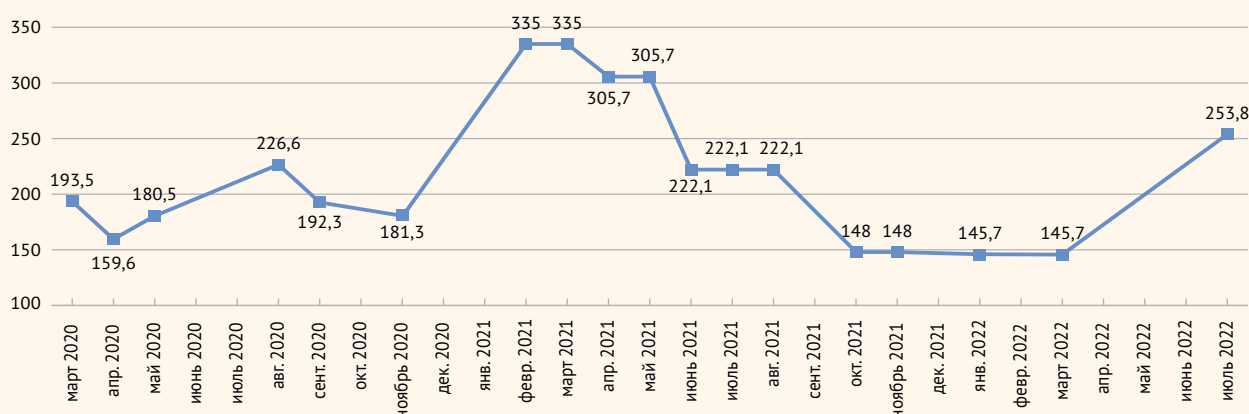
● **Рисунок 1.** Динамика изменений содержания эозинофилов в гемограмме за 2020–2022 гг.

● **Figure 1.** Dynamics of changes in the content of eosinophils in the hemogram for 2020–2022



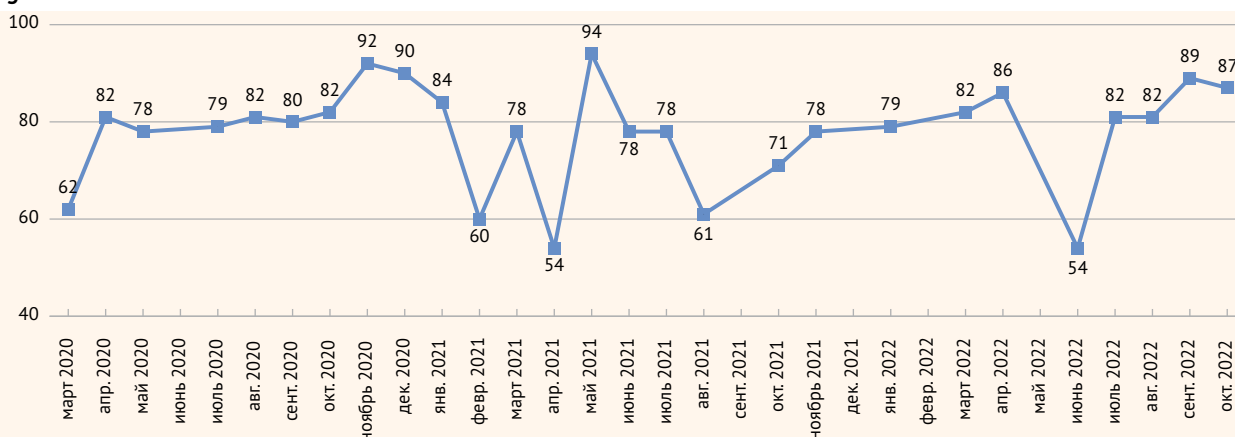
● **Рисунок 2.** Динамика показателей общего IgE в сыворотке крови за 2020–2022 гг.

● **Figure 2.** Dynamics of total IgE in serum for 2020–2022



● **Рисунок 3.** Динамика показателей пиковой скорости выдоха за 2020–2022 гг.

● **Figure 3.** Evolution of CBC indicators for 2020–2022



требующей знания фенотипической гетерогенности, биомаркеров разных фенотипов и механизмов действия различных молекул ГИБП, их клинической эффективности и профиля безопасности. Правильный выбор пациентов для биологических препаратов основывается не только на анамнестических, клинических и функциональных критериях, но и на обязательном определении биомаркеров: эозинофилии крови, FeNO, IgE [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая форма БА в детском возрасте создает значительное бремя для пациентов и общества в целом. Хотя биологические препараты доступны для лечения взрослых и подростков уже почти 20 лет, исследования

эффективности и безопасности биологических препаратов у детей и подростков пока отстают. Генно-инженерные биологические препараты значительно снижают частоту тяжелых обострений астмы, однако их влияние на патогенетические механизмы у разных препаратов неодинаково. Данный клинический пример еще раз показывает, насколько персонализированным должен быть подход при назначении данного вида терапии пациентам с тяжелым течением БА, а также диктует необходимость разработки новых методов диагностики и тактик ведения больных с неконтролируемыми формами заболевания.

Поступила / Received 16.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2023
Принята в печать / Accepted 10.01.2024

Список литературы / References

1. Модестов АА, Медведева ОВ, Саурина ОС. Распространенность бронхиальной астмы среди детей и влияние медико-социальных факторов риска на ее формирование. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2019;(1):73–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/DPBADB>. Modestov AA, Medvedeva OV, Saurina OS. The prevalence of bronchial asthma among children and influence health and social risk factors on its formation. *Integrativnye Tendentsii v Meditsine i Obrazovanii*. 2019;(1):73–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/DPBADB>.
2. Толкушин АГ, Погудина НЛ, Иванов ДА, Демко ИВ. Клинико-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;1(35):74–86. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinichsko-ekonomicheskii-analiz-lecheniya-vzroslykh-patsientov-s-tyazhelyy-allergicheskoy-eozinofilnoy-bronhialnoy-astmy/viewer>. Tolkushin AG, Pogudina NL, Ivanov DA, Demko IV Cost-effectiveness analysis of treatment for severe eosinophilic asthma in adults: mepolizumab and omalizumab. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019;1(35):74–86. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinichsko-ekonomicheskii-analiz-lecheniya-vzroslykh-patsientov-s-tyazhelyy-allergicheskoy-eozinofilnoy-bronhialnoy-astmy/viewer>.
3. Вороникова НА, Черненко ЮВ, Балашова ЕВ. Дупиксент как образец персонализированного подхода к терапии atopической бронхиальной астмы у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(52):45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mxjppw>. Voronikova NA, Chernenkov YUV, Balashova EV. Dupixent as a sample of personalized treatment of atopical bronchial asthma in children. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(52):45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mxjppw>.
4. Минина ЕС, Новикова ВИ. Сравнение уровня общего иммуноглобулина и эозинофилов в крови у детей с atopической бронхиальной астмой. В: Шастный АТ (ред). *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 74-й научной сессии сотрудников университета. Витебск, 23–24 января 2019 г.* Витебск: Витебский государствен-
5. ный медицинский университет; 2019. С. 226–227. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/padgvs>.
6. Ненасшева НМ. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2019;(15):50–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-50-61>. Nenasheva NM. Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(15):50–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-50-61>.
7. Fainardi V, Esposito S, Chetta A, Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med*. 2022;113(1):94–105. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07332-8>.
8. Gon Y, Maruoka S, Mizumura K. Omalizumab and IgE in the control of severe allergic asthma. *Front Pharmacol*. 2022;(13):839011. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.839011>.
9. Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC, Keet CA, Jackson JW. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: a target trial emulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1269–1276. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.020>.
10. Kotoulas SC, Tsiouprou I, Fouka E, Pataka A, Papakosta D, Porpodis K. Omalizumab: an optimal choice for patients with severe allergic asthma. *J Pers Med*. 2022;12(2):165. <https://doi.org/10.3390/jpm12020165>.
11. Bacharier LB, Jackson DJ. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):581–589. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.002>.
12. Cheng L, Yang T, Ma X, Han Y, Wang Y. Effectiveness and safety studies of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma. *J Pharm Pract*. 2023;36(2):370–382. <https://doi.org/10.1177/08971900211038251>.
13. Chen L, Chen Y. Effects of omalizumab in children with asthma: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(22):e26155. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026155>.
14. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):5–15. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00785-1>.

14. Serebrisky D, Wiznia A. Pediatric asthma: a global epidemic. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):6. <https://doi.org/10.5334/aogh.2416>.
15. Martin J, Townshend J, Brodli M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001277. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001277>.
16. 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>.
17. Brannick S, McDonald M, Greally P, Elnazir B, Ahmaren O. Omalizumab for the treatment of severe allergic asthma in children: a tale of two. *Clin Case Rep*. 2022;10(8):e6255. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6255>.
18. Doherty S, Mulholland M, Shields M, McCrossan P. Can omalizumab be used effectively to treat severe conjunctivitis in children with asthma? A case example and review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):48–52. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.48>.
19. Flocchi AG, Phipatanakul W, Zeiger RS, Durrani SR, Cole J, Mshid J et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the voyage study. *Eur Respir J*. 2023;62(5):2300558. <https://doi.org/10.1183/13993003.00558-2023>.
20. Sardon-Prado O, Diaz-Garcia C, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J Clin Med*. 2023;12(18):5846. <https://doi.org/10.3390/jcm12185846>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.Е. Семерник**
 Концепция и дизайн исследования – **О.Е. Семерник**
 Написание текста – **М.А. Кристостурян**
 Сбор и обработка материала – **Е.Б. Тюрина**
 Обзор литературы – **В.С. Рудякова**
 Перевод на английский язык – **Н.А. Геворкян**
 Анализ материала – **М.А. Кристостурян**
 Статистическая обработка – **Н.А. Геворкян**
 Редактирование – **А.А. Лебеденко**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Е. Семерник**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga E. Semernik**
 Study concept and design – **Olga E. Semernik**
 Text development – **Mariia A. Kristosturian**
 Collection and processing of material – **Elena B. Tyurina**
 Literature review – **Victoria S. Rudiakova**
 Translation into English – **Nataliia A. Gevorkian**
 Material analysis – **Mariia A. Kristosturian**
 Statistical processing – **Nataliia A. Gevorkian**
 Editing – **Alexander A. Lebedenko**
 Approval of the final version of the article – **Olga E. Semernik**

Информация об авторах:

Семерник Ольга Евгеньевна, д.м.н., доцент кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-3769-8014>; semernick@mail.ru
Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>; eleb.rost@rambler.ru
Тюрина Елена Борисовна, врач-педиатр отделения педиатрической клиники, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-2328-7273>; elena_b_t@mail.ru
Рудякова Виктория Сергеевна, врач-ординатор, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-6708-3686>; rudyakova.v@mail.ru
Геворкян Наталия Артуровна, студент педиатрического факультета, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0009-0006-1054-1048>; nataliya.gevorkyan2016@mail.ru
Кристостурян Мария Анатольевна, студент педиатрического факультета, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0009-0000-2027-0954>; kristosturyan.mariya@mail.ru

Information about the authors:

Olga E. Semernik, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3769-8014>; semernick@mail.ru
Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>; eleb.rost@rambler.ru
Elena B. Tyurina, Pediatrician of the Department of the Pediatric clinic, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2328-7273>; elena_b_t@mail.ru
Victoria S. Rudiakova, Resident Physician, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6708-3686>; rudyakova.v@mail.ru
Nataliia A. Gevorkian, Student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-1054-1048>; nataliya.gevorkyan2016@mail.ru
Mariia A. Kristosturian, Student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2027-0954>; kristosturyan.mariya@mail.ru



Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Главный внештатный детский специалист нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы. Является почетным профессором Университета Баффало, (штат Нью-Йорк, США).



Раанан Шамир (Raanan Shamir), д.м.н., профессор педиатрии Медицинского факультета имени Саклера Университета в городе Тель-Авив, руководитель Института гастроэнтерологии, гепатологии и питания Детского медицинского центра Шнайдера, Израиль. Президент Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – ESPGHAN (2016–2019). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (целиакия, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология, нарушения обмена веществ у детей.



Майкл Ленц (Michael Lentze), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Педиатрического отделения Университетского медицинского центра в городе Бонн, Германия (2002–2012), профессор Медицинского университета города Тбилиси, Грузия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология и нутрициология.



Сания Колачек (Sanja Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP, SIPP, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и Peerj.



Амарян Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководителем пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (AMTN).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



Детярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегий журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАМН. Автор более 500 научных публикаций.



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлукова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». Имеет более 300 научных публикаций.



Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Минаева Наталия Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера; 2006 г. – защита докторской диссертации на тему «Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противомикробной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоновна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 150 научных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ).



Солдатова Ирина Геннадьевна, д.м.н., заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям министерства здравоохранения Московской области. В 2013 г. получила высшую квалификационную категорию по специальности «Неонатология», в 2015 г. – высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия».



Севостьянова Татьяна Александровна, д.м.н., заместитель главного внештатного фтизиатра Департамента здравоохранения г. Москвы (детская сеть); заместитель заведующего по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» филиал Детское отделение; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; доцент кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; член межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров», общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров», редакционной коллегии журнала «Туберкулез и социально-значимые заболевания».



Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей». Автор более 200 научных публикаций.



Спичак Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «МГМУ им. И.М. Сеченова», пульмонолог. Член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества (ERS), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Автор более 170 научных публикаций.



Сусуков Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАНПО. Член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), член секции «Кардионеврология» Всероссийского научного общества кардиологов; Европейского и Международного общества атеросклероза (EAS, IAS); Национальной липидной ассоциации США (NLA); Экспертного совета DiabetesIndia и др.



Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАНПО, главный научный сотрудник группы клинко-фармакологических технологий НИЦ РМАНПО, проректор по развитию и инновациям РМАНПО. Является членом Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК России, Росздравнадзора, РФФИ и РНФ.



Узунова Анна Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Член Союза педиатров России, Европейского общества пульмонологов, республиканских проблемных комиссий по разделам педиатрии. Автор более 370 научных публикаций.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».