



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 11

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:

podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

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

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

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

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 31 июля 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	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. Минускин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	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

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

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

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

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

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

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

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
July 31, 2024.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau
of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

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, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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

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

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

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

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

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

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

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

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

Мизерничий 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, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

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*)

Сурнина З.В., д.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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

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

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

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

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

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

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

Шляхова 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 Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

A.A. 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*)

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

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

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

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

Isachenko V.S., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

I.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. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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. Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

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*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pathology of the Optical Media of the Eye, Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

Каук А.В., Кунгурцева А.Г., Соколова Е.С., Павлинова Е.Б., Дакуко А.Н.
Трудности выявления и дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии у детей раннего возраста. 8

Рюмина И.И., Захарова Н.И.
Профилактика нарушения кожных покровов, связанных с ношением подгузника у новорожденных и детей первого года жизни: результаты клинического исследования. 18

Бронхопульмонология и отоларингология

Коломиец В.М.
Эффективность выявления туберкулеза в группах риска населения при экстремальных условиях формирования эпидемической ситуации. 25

Карпищенко С.А., Роднева Ю.А., Екушов К.А.
Опыт применения комбинированного растительного препарата в лечении острого риносинусита у детей. 37

Пайганова Н.Э., Ястремский А.П.
Отит в практике педиатра – клиника, диагностика, место топической терапии. 48

Эндокринология

Саверская Е.Н.
Ребенок с сахарным диабетом в школе и детском саду: результаты всероссийского социологического исследования «РОСТОК-2023». 58

Евдокимова Н.В., Белоусова М.С., Разгоняева А.Е.
К вопросу об эффективности отечественного препарата ларглютид: результаты клинических наблюдений в детской практике. 73

Гастроэнтерология

Бехтерева М.К., Богданова Н.М.
Постинфекционные гастроинтестинальные расстройства и возможности их коррекции. 84

Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Оробинская Я.В.
Влияние смесей на основе козьего молока на здоровье ребенка. 93

Первишко О.В., Дмитриева Д.К., Захарова И.Н.
Микробиота кишечника у детей с хроническими вирусными гепатитами. 100

Дерматология

Соболева В.А.
Эффективность наружной противовоспалительной гормональной терапии при лечении раздражительного контактного дерматита у детей раннего возраста. 107

Шарова Н.М., Кукало С.В., Терентьева Л.В.
Проактивная терапия атопического дерматита. 114

Аллергология и иммунология

Долбня С.В., Толкунова А.А., Захарова И.Н., Понамарева В.Р., Климов Л.Я., Барычева Л.Ю., Зарытовская Н.В., Кузнецова В.В., Енина Е.А.
Влияние дотации холекальциферола на уровень провоспалительных цитокинов у детей с бронхиальной астмой. 119

Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Гатаулина Г.С.
Оптимальная терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей грудного и дошкольного возраста. 130

Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Д.К., Скоробогатова Е.В.
Сложности диагностики не-IgE-зависимой гастроинтестинальной формы пищевой аллергии: насколько информативен фекальный кальпротектин? 138

Практика

Фролов М.А., Саховская Н.А., Казакова К.А., Лучин В.С., Гавриленко Т.И.
Результаты применения биологически активных добавок к пище у детей с признаками астении и астенонии. 145

Косенкова Т.В., Новикова В.П., Бойцова Е.А., Кельмансон И.А., Зазерская И.Е., Лаврова О.В., Болдырева М.Н.
Особенности пристеночной и полостной кишечной микробиоты у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, в зависимости от способа родоразрешения. 156

Захарова И.Н., Кошечкин С.И., Одинцова В.Е., Романов В.А., Попенко А.С., Первишко О.В., Ларина В.Г., Федотова М.М., Прокопьева В.Д., Шегай Л.В., Мозжухина М.В.
Анализ влияния пробиотика на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций у детей. 163

Трудный диагноз

Мартынович Н.Н., Малиновская О.Н., Шаховская Н.И., Власов А.Ю.

Клинический случай ранней амбулаторной стадии мышечной дистрофии Дюшенна. 174

Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Османов И.М., Гостюхина А.Д., Тесленко С.Е., Радченко Е.Р., Миянова А.Р., Скоробогатова Е.В.

Диагностическая ценность серологических маркеров при целиакии у детей. 180

Тропина Е.П., Змановская В.А., Живаева О.Н., Гусева Е.Н., Аникина В.С.
Орфанные заболевания у детей: опыт применения отечественного энтерального питания. 188

Полев Г.А., Грачев Н.С., Оганесян Р.С., Яременко Е.Ю.
Факторы риска ухудшения функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганный шейной локализации. 202

Школа педиатра

Бережная И.В., Гончарова Л.В., Захарова И.Н.
Анорексия младенца: как не ошибиться в диагнозе? 210

Саховская Н.А., Фролов М.А., Симонова А.В.
Состояние микробиоценоза конъюнктивы и применение пиклоксидина дигидрохлорида у детей с инфекционными конъюнктивитами. 221

Коровин С.А., Дзядчик А.В., Донской Д.В., Аполян М.К., Соколов Ю.Ю.
Эндохирургические технологии в лечении детей с кишечной непроходимостью. 228

Сагитова Г.Р., Касаткина Н.В., Середа В.М., Угай М.С., Гаврилова Ю.С., Фараджова Д.М.
Тяжелое течение коклюша у ребенка месячного возраста. 235

Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Пашинина О.А., Гаращенко Т.И., Панина О.С., Коханюк С.В., Сафарова П.А.
Применение эндоскопической техники у детей с холестеатомой пирамиды височной кости. 240

Туктарова М.П., Брагина В.В., Ли Д.А.
Применение онлайн-сервиса «Робот Айли прокачивает речь» для развития детей-дошкольников. 249

Власова А.В., Куличенко Т.В., Сычев Д.А.
Безопасность лекарственных назначений у детей в критических состояниях: в фокусе – антибиотики. 253

Таранушенко Т.Е.
Рецидивирующий ацетонемический синдром с циклической рвотой у детей*. 262

Мельникова И.М., Павликов А.А., Борисова Е.К.
Течение болезни Ниманна – Пика типа А/В на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток*. 270

Диникина Ю.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г., Леонова И.А., Образцова Г.И., Башнина Е.Б., Косенкова Т.В.
Актуальные вопросы мультидисциплинарного наблюдения детей с медуллобластомой на педиатрическом участке*. 277

Турдиева Ш.Т., Ганиева Д.К., Абдурашидова Х.Б.
Изменчивость кишечной микробиоты у детей при заболеваниях неинфекционного генеза*. 287

Морева Г.В., Малинина Е.И., Ксензова Т.И.
Синдром Фишера – Эванс как одна из причин цитопенических состояний у детей*. 294

Иванов В.А., Котова Е.Н., Худжадзе Р.Т., Баранов К.К., Есиев С.С., Шанский Я.Д., Вязьменов Э.О., Протасов А.А., Полунин М.М., Беспятых Ю.А.
Роль миндалины в генезе РРАРА-синдрома: современный взгляд и описание двух клинических случаев*. 300

Белкова Т.Н., Павлинова Е.Б., Куриева К.Б., Голованова Ю.Е., Константинова А.Ю., Бегжанова А.Х.
Клиническое наблюдение прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза в неонатальной практике*. 308

Content

Neonatology

- Kauk A.V., Kungurtseva A.G., Sokolova E.S., Pavlinova E.B., Dakuko A.N.
Difficulties in identifying and differential diagnosis of dilated cardiomyopathy in young children..... 8
- Ryumina I.I., Zakharova N.I.
Prevention of diaper rash in newborns and children under 1 year old: results of a clinical study..... 18

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Kolomietz V.M.
Efficiency of identification of tuberculosis in high-risk groups of the population under extreme conditions conducive to the formation of an epidemic situation..... 25
- Karpishchenko S.A., Rodneva Iu.A., Ekushov K.A.
Experience of using a combination of herbal preparations in the treatment of acute rhinosinusitis in children..... 37
- Payganova N.E., Yastremsky A.P.
Otitis in paediatric practice: clinic presentation, diagnosis, role of topical therapy..... 48

Endocrinology

- Saverskaya E.N.
A child with diabetes in school and kindergarten: results of the all-russian sociological study "ROSTOK-2023"..... 58
- Evdokimova N.V., Belousova M.S., Razgonyayeva A.E.
About effectiveness of domestic drug liraglutide: results of clinical cases in pediatrics..... 73

Gastroenterology

- Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M.
Post-infection gastrointestinal disorders and treatment options..... 84
- Zakharova I.N., Sugian N.G., Orobinskaya Ya.V.
The effect of goat-milk-based formulas on infant health..... 93
- Pervishko O.V., Dmitrieva D.K., Zakharova I.N.
Intestinal microbiota in children with chronic viral hepatitis..... 100

Dermatology

- Soboleva V.A.
The effectiveness of topical antiinflammatory hormonal therapy in irritant contact dermatitis management in toddlers..... 107
- Sharova N.M., Kukalo S.V., Terentyeva L.V.
Proactive therapy for atopic dermatitis... 114

Allergology and immunology

- Dolbnya S.V., Tolkunova A.A., Zakharova I.N., Ponamaryova V.R., Klimov L.Ya., Barycheva L.Yu., Zaritovskaya N.V., Kuznetsova V.V., Enina E.A.
The effect of cholecalciferol subsidies on the level of pro-inflammatory cytokines in children with bronchial asthma..... 119

- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Gataullina G.S.
Optimal therapy for acute respiratory viral infections in infants and pre-primary children..... 130

- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Dmitrieva D.K., Skorobogatova E.V.
Difficulties in diagnosing non-IgE-dependent gastrointestinal forms of food allergy: How informative is fecal calprotectin?..... 138

Practice

- Frolov M.A., Sakhovskaya N.A., Kazakova K.A., Luchin V.S., Gavrilenko T.I.
Results of the use of biologically active food additives in children with signs of asthenia and asthenopia..... 145
- Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A., Kelmanson I.A., Zazerskaya I.E., Lavrova O.V., Boldyreva M.N.
Features of the parietal and cavity intestinal microbiota in infants born to mothers with bronchial asthma, depending on the mode of delivery..... 156
- Zakharova I.N., Koshechkin S.I., Odintsova E.V., Romanov V.A., Popenko A.S., Pervishko O.V., Larina V.G., Fedotova M.M., Prokopyeva V.D., Shegai L.V., Mozhukhina M.V.
Analysis of probiotic's impact on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections..... 163

Difficult diagnosis

- Martynovich N.N., Malinovskaya O.N., Shakhovskaya N.I., Vlasov A.Yu.
A case report of early outpatient stage of Duchenne muscular dystrophy..... 174
- Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N., Osmanov I.M., Gostyukhina A.D., Teslenko S.E., Radchenko E.R., Miyanova A.R., Skorobogatova E.V.
Diagnostic value of serological markers for celiac disease in children..... 180
- Tropina E.P., Zmanovskaya V.A., Zhivaeva O.N., Guseva E.N., Anikina V.S.
Orphan diseases in children: experience in the use of oedematous enteral nutrition..... 188
- Polev G.A., Grachev N.S., Oganessian R.S., Yaremenko E.Yu.
Risk factors for functional state deterioration in patients with lymphatic malformation occurring in the neck region..... 202

Pediatrician school

- Berezhnaya I.V., Goncharova L.V., Zakharova I.N.
Infantile anorexia: how to avoid diagnostic errors?..... 210
- Sakhovskaya N.A., Frolov M.A., Simonova A.V.
Conjunctival sac microbiome status and the use of picloxidine dihydrochloride in children with infectious conjunctivitis..... 221

- Korovin S.A., Dzyadchik A.V., Donskoy D.V., Akopyan M.K., Sokolov Yu.Yu.
Endosurgical technologies in the treatment of children with intestinal obstruction... 228

- Sagitova G.R., Kasatkina N.V., Sereda V.M., Ugai M.S., Gavrilova Yu.S., Faradzova D.M.
Severe course of whooping cough in a month-old child..... 235

- Diab K.M., Daikhes N.A., Paschinina O.A., Garashchenko T.I., Panina O.S., Kokhanyuk S.V., Safarova P.A.
The using of endoscopic technology in children with petrous bone cholesteatoma..... 240

- Tuktarova M.P., Bragina V.V., Li D.A.
Minimum viable product "Ailey Robot Improves Verbal Skills" for the development of preschool children..... 249

- Vlasova A.V., Kulichenko T.V., Sychev D.A.
The safety of medicinal prescriptions in children in critical conditions: antibiotics are in focus..... 253

- Taranushenko T.E.
Recurrent acetone syndrome with cyclic vomiting in children*..... 262

- Melnikova I.M., Pavlikov A.A., Borisova E.K.
Course of Niemann – Pick disease type A/B in the context of hematopoietic stem cell transplantation*..... 270

- Dinikina Yu.V., Nikitina I.L., Zheludkova O.G., Leonova I.A., Obraztsova G.I., Bashnina E.B., Kosenkova T.V.
Multidisciplinary monitoring in pediatric patients with medulloblastoma by primary care physician*..... 277

- Turdiya Sh.T., Ganiyeva D.K., Abdurashidova Kh.B.
Variability of the intestinal microbiota in children with of noninfectious diseases*..... 287

- Moreva G.V., Malinina E.I., Ksenzova T.I.
Fisher – Evans syndrome: rare cause of cytopenias in children*..... 294

- Ivanov V.A., Kotova E.N., Khudzhadze R.T., Baranov K.K., Esiev S.S., Shansky Ya.D., Vyazmenov E.O., Protasov A.A., Polunin M.M., Bespyatykh Ju.A.
The role of the tonsils in the genesis of PFAPA syndrome: a modern view and description of two clinical cases*... 300

- Belkova T.N., Pavlinova E.B., Kurieva K.B., Golovanova Yu.E., Konstantinova A.Yu., Begjanova A.Kh.
A case report of progressive familial intrahepatic cholestasis in neonatal practice*..... 308

Трудности выявления и дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии у детей раннего возраста

А.В. Каук¹, <https://orcid.org/0000-0001-8290-6380>, dr.alenakauk@yandex.ru

А.Г. Кунгурцева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0025-8656>, anna.omck@gmail.com

Е.С. Соколова¹, <https://orcid.org/0009-0006-9506-3654>, elena011996@mail.ru

Е.Б. Павлинова², <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>, 123elena@mail.ru

А.Н. Дакуко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>, doc-man85@mail.ru

¹ Областная детская клиническая больница; 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 77

² Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Abstract

Дилатационная кардиомиопатия является распространенной причиной развития сердечной недостаточности и наиболее частой патологией у пациентов, направляемых на трансплантацию сердца. В детском возрасте возникают трудности в дифференциальной диагностике различных вариантов кардиомиопатии в связи с отсутствием в рутинной практике врача таких методов исследования, как магнитно-резонансная томография сердца, эндомикардиальная биопсия, молекулярно-генетический анализ. В связи с этим педиатру и детскому кардиологу особое внимание требуется обращать на клиническую симптоматику сердечной недостаточности, которая часто маскируется под анатомо-физиологические особенности у детей раннего возраста, а также уметь интерпретировать и анализировать результаты дополнительного обследования: гипертрофия предсердий и желудочков сердца, признаки нагрузки, нарушение процессов реполяризации по данным электрокардиографии, определять кардиомегалию и нарушения кровотока в легких по данным рентгенологического исследования, а также понимать значимость ключевых параметров трансторакальной эхокардиографии. Ранняя диагностика кардиомиопатий у детей крайне важна, поскольку все заболевания миокарда могут быть ассоциированы с синдромом внезапной сердечной смерти. Частота внезапной смерти у детей с дилатационной кардиомиопатией варьирует от 1,5 до 4%, в большинстве случаев причина летального исхода – жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма, которые также требуют ранней идентификации. Своевременная диагностика и комплексное лечение позволяют улучшить прогноз и качество жизни детей при данной патологии. В статье нами представлен клинический случай трудности диагностики дилатационной кардиомиопатии в сочетании с тромбофилией у ребенка раннего возраста. Позднее выявление сочетанной патологии привело к таким осложнениям, как тромбоз левого желудочка и его выраженная систолическая дисфункция, которые потребовали в дальнейшем серьезной и длительной антикоагулянтной и кардиопротективной терапии.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, кардиомегалия, дети, диагностика, систолическая дисфункция левого желудочка

Для цитирования: Каук АВ, Кунгурцева АГ, Соколова ЕС, Павлинова ЕБ, Дакуко АН. Трудности выявления и дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(11):8–17. <https://doi.org/10.21518/ms2024-174>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties in detecting and differential diagnosis of dilated cardiomyopathy in young children

Alena V. Kauk¹, <https://orcid.org/0000-0001-8290-6380>, dr.alenakauk@yandex.ru

Anna G. Kungurtseva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0025-8656>, anna.omck@gmail.com

Elena S. Sokolova¹, <https://orcid.org/0009-0006-9506-3654>, elena011996@mail.ru

Elena B. Pavlinova², <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>, 123elena@mail.ru

Anastasia N. Dakuko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>, doc-man85@mail.ru

¹ Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia

² Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract

Dilated cardiomyopathy is a common cause of heart failure and the most common pathology in patients referred for heart transplantation. In childhood, difficulties arise in the differential diagnosis of various types of cardiomyopathies due to the lack of research methods such as cardiac magnetic resonance imaging, endomyocardial biopsy, and molecular genetic analysis in the routine practice of a doctor. In this regard, the pediatrician and pediatric cardiologist need to pay special attention to the clinical symptoms of heart failure, which are often disguised as anatomical and physiological characteristics in young children, and also be able to interpret and analyze the results of additional examination: hypertrophy of the atria and ventricles of the

heart, signs of stress, disturbance of repolarization processes according to electrocardiography, determine cardiomegaly and disturbances of blood flow in the lungs according to X-ray examination, and also understand the significance of key parameters of transthoracic echocardiography. Early diagnosis of cardiomyopathies in children is extremely important, since all myocardial diseases can be associated with sudden cardiac death syndrome. The incidence of sudden death in children with dilated cardiomyopathy varies from 1.5 to 4%; in most cases, the cause of death is life-threatening cardiac arrhythmias, which also require early identification. Timely diagnosis and comprehensive treatment can improve the prognosis and quality of life of children with this pathology. In the article, we present a clinical case of difficulty in diagnosing dilated cardiomyopathy in combination with thrombophilia in a young child; later detection of the concomitant pathology led to complications such as left ventricular thrombosis and severe systolic dysfunction, which subsequently required serious and long-term anticoagulant and cardioprotective therapy.

Keywords: dilated cardiomyopathy, cardiomegaly, children, diagnosis, left ventricular systolic dysfunction

For citation: Kauk AV, Kungurtseva AG, Sokolova ES, Pavlinova EB, Dakuko AN. Difficulties in identifying and differential diagnosis of dilated cardiomyopathy in young children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):8–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-174>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы – один из важных клинических разделов детской кардиологии и педиатрии. Актуальность проблемы обусловлена тем, что заболевания сердца занимают одно из ведущих мест в патологии детского возраста в Российской Федерации и Сибирском федеральном округе, сопровождаются высоким риском осложнений с развитием сердечной недостаточности (СН) и неблагоприятного исхода [1–4]. При СН у пациентов в дебюте заболевания необходимо исключить ряд заболеваний сердца, в том числе врожденные пороки сердца (ВПС), кардиты, нарушения ритма и проводимости сердца, а также кардиомиопатии (КМП) [4–7]. Тяжесть состояния и прогноз заболеваний во многом зависят от степени поражения миокарда, сочетания кардитов и (или) КМП с различными ВПС, тромбоэмболическими осложнениями, разнообразными аритмиями, что увеличивает риск фатального исхода или инвалидизации пациента [7–10].

Следует отметить, что в последние десятилетия увеличились заболевания миокарда как неуточненной этиологии, так и генетически детерминированные [2, 3, 7, 9–11]. По мнению ряда авторов, изменение структуры заболеваний сердца связано не только с истинным ростом данной патологии, но и с внедрением в практику современных высокоинформативных методов исследования, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и эхокардиография (ЭХОКГ) [7, 9, 12–15]. Одной из недостаточно изученных проблем кардиологии остаются заболевания сердца, которые характеризуются очаговым или диффузным поражением миокарда с наличием гипертрофии стенок желудочков и расширением камер сердца, а также с повышенной трабекулярностью миокарда левого желудочка (ЛЖ), что нарушает сократительную способность миокарда [7, 10, 11, 14]. Одной из наиболее распространенных форм КМП у детей является дилатационная (ДКМП) [7]. Под ДКМП понимают заболевание сердца, характеризующееся необструктивным расширением ЛЖ, сниженной контрактильной способностью миокарда при отсутствии гемодинамической перегрузки (ВПС, артериальная и легочная гипертензия, клапанная патология, ишемическая болезнь сердца), которые могли бы вызвать нарушение глобальной систолической функции ЛЖ [16]. Следствием морфоструктурных

изменений является резкое развитие застойной СН [4, 17]. Этиология ДКМП разнообразна, при этом возможны приобретенные и наследственные формы, что позволяет относить заболевание к смешанным формам КМП, согласно классификации, предложенной Американской сердечной ассоциацией [16]. Вместе с тем конкретная причина заболевания выявляется только в 40% случаев (в том числе миокардит, метаболические и нервно-мышечные болезни), остальные формы относятся к идиопатическим [18, 19]. Приобретенная постмиокардитическая форма, по данным педиатрического регистра КМП, преобладает в структуре ДКМП. Причиной постмиокардитической миопатии в большинстве случаев является вирусная инфекция. И только данные эндомикардиальной биопсии позволяют выделить определенный геном вируса, вызвавшего заболевание [20], что невозможно применить в рутинной практике.

Врачам-педиатрам и детским кардиологам без наличия дополнительных результатов обследования проводить топическую диагностику КМП достаточно сложно. Ввиду неспецифичности клинических симптомов ДКМП на первое место в диагностике выступают инструментальные методы, такие как ЭХОКГ и МРТ сердца, с учетом таких показателей, как фракция выброса (ФВ) по Симпсону, размеры камер сердца, толщина миокарда ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), градиент давления между ЛЖ и аортой, систолического давления в легочной артерии, наличие компактного и некомпактного слоя и их соотношение, что позволяет проводить топическую диагностику ДКМП с другими заболеваниями миокарда и положительно сказывается на течении и прогнозе заболевания [4, 7, 9, 11, 12, 15]. Снижение ФВ ЛЖ менее 0,30 является основным эхокардиографическим прогностически неблагоприятным маркером по данным большинства исследований; также имеет значение выраженная митральная и трикуспидальная недостаточность, легочная гипертензия. К электрокардиологическим маркерам неблагоприятного прогноза при ДКМП следует относить блокаду ветвей левой ножки пучка Гиса, наличие глубокого и широкого зубца Q, перегрузку предсердий, желудочковые нарушения сердечного ритма, ишемические изменения процесса реполяризации [21].

Необходимы дальнейшие исследования по оценке роли фиброзных изменений в миокарде по данным МРТ с гадолинием в прогнозе течения ДКМП. Примечательно,

что отсутствие фиброза ассоциируется с возможностью обратного ремоделирования миокарда, улучшением клинического статуса. Следует учитывать, что фиброзные изменения – это морфологический субстрат для возникновения нарушений сердечного ритма, которые могут осложнять течение заболевания [22]. Определенную помощь в уточнении неблагоприятного прогноза ДКМП оказывают биохимические маркеры, такие как уровень натрийуретического пептида. В исследовании детей раннего возраста (до 2 лет) с ДКМП было установлено, что показатель натрийуретического пептида более 140 пг/мл служит предиктором неблагоприятного течения заболевания [23].

ДКМП является тяжелым заболеванием с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. По данным продолжительного наблюдения (10 лет) за детьми в возрасте от 5 мес. до 15 лет, благоприятное течение процесса отмечено в 14% случаев, преимущественно у пациентов раннего возраста, стабилизация процесса – в 21,1%, к плохому прогнозу отнесено 64,8% случаев. В последние годы за счет более широкого внедрения в практику трансплантации выживаемость детей увеличилась [21, 24]. На прогноз заболевания влияет не только возраст дебюта, но и этиология ДКМП. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, установлено, что дети с семейной формой имеют худший прогноз по сравнению с идиопатической и миокардитической КМП [24]. В другом исследовании показано, что неблагоприятный прогноз характерен при ДКМП, возникающей на фоне прогрессирующей мышечной дистрофии, и при идиопатической форме. Наилучший прогноз характерен для детей с миокардитом [21].

Стоит также помнить, что ДКМП может быть ассоциирована с синдромом внезапной сердечной смерти. Частота внезапной смерти у детей с этим заболеванием варьирует от 1,5 до 4%, в большинстве случаев причина летального исхода – аритмии. Так, отмечена высокая частота фибрилляции желудочков, ее появлению способствует резкое нарушение насосной функции истощившего свои возможности ЛЖ и повышение давления в его полости [25]. ДКМП относится к наиболее тяжелым заболеваниям миокарда, характеризуется крайне высокой инвалидностью и смертностью. В связи с этим от практикующего врача-педиатра требуется особое внимание к таким пациентам, а ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют улучшить прогноз и качество жизни детей с ДКМП.

В рамках представляемого клинического случая нам хотелось бы показать пример малосимптомного течения ДКМП у ребенка раннего возраста с развитием осложнений, а также трудности диагностического поиска в условиях рутинной практики врача.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Я. впервые попала в поле зрения врачей Областной детской клинической больницы г. Омска (ОДКБ) в возрасте 8 мес. 14 января 2022 г. Со слов мамы, у ребенка в течение некоторого времени отмечалось периодическое покашливание при отсутствии катаральных проявлений и лихорадки, что послужило поводом для обращения

к педиатру по месту жительства для исключения острого респираторного заболевания. По рекомендации педиатра выполнен общий анализ крови, по результатам которого выявлена тяжелая анемия: гемоглобин 70 г/л, цветовой показатель 0,47 (гипохромия). Ребенок был госпитализирован в центральную районную больницу по месту жительства 13 января 2022 г. с выявленной анемией тяжелой степени. В условиях центральной районной больницы была выполнена рентгенография органов грудной клетки, на которой зафиксирована выраженная кардиомегалия с кардиоторакальным индексом около 72%, при этом выявленная находка осталась без внимания (рис. 1).

Далее девочка была переведена в специализированное гематологическое отделение ОДКБ 14 января 2022 г., катаральных проявлений при поступлении в отделение у ребенка не было, уровень гемоглобина 68 г/л. В гематологическом отделении подтверждена железодефицитная анемия: в биохимическом анализе крови уровень сывороточного железа снижен до 2,8 мкмоль/л, снижен уровень ферритина до 1,88 нг/мл. Назначено парентеральное введение препаратов железа в возрастных дозировках, терапию переносила удовлетворительно.

В отделении ребенку выполнена электрокардиограмма (ЭКГ) 19 января 2022 г.: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 166–187 в минуту, электрическая ось сердца отклонена вправо, зафиксирован малый прирост зубца R в отведениях V_1-V_3 , регистрировалась электрическая активность ЛЖ и выраженные нарушения процессов реполяризации в миокарде (рис. 2).

С 17 января 2022 г. (на 5-е сутки пребывания в гематологическом отделении) у ребенка появилась субфебрильная температура до 38,0 °С, рвота с желчью, съеденной смесью двукратно, жидкий стул. В связи с клиникой кишечной инфекции с 17 января 2022 г. парентеральное введение железа прекращено, ребенок был изолирован в бокс приемно-диагностического отделения ОДКБ, в кале выявлен антиген ротавируса, проведено лечение ротавирусного гастроэнтерита. В динамике

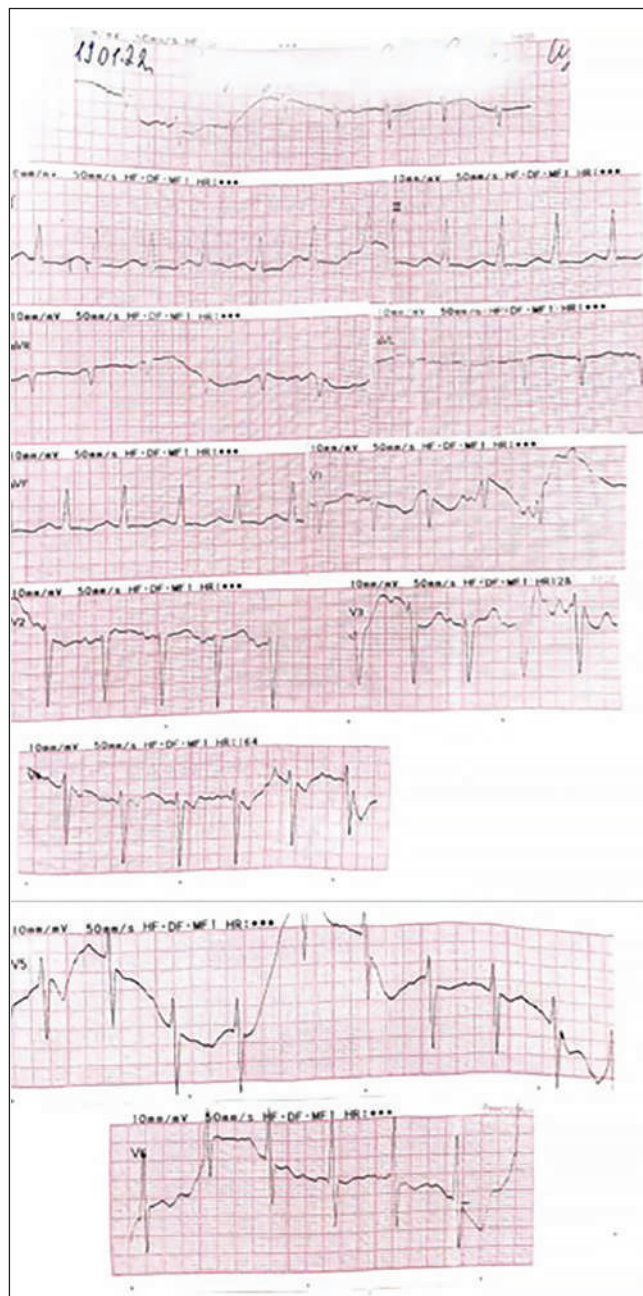
● **Рисунок 1.** Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Я. в прямой проекции

● **Figure 1.** Frontal chest x-ray of patient Ya



● **Рисунок 2.** Электрокардиограмма пациентки Я. от 19 января 2022 г.

● **Figure 2.** Electrocardiogram of patient Ya. (January 19, 2022.)



в связи с нормализацией состояния, отсутствием лихорадки, рвоты вновь начато введение препаратов железа с 23 января 2022 г.

При повторном проведении ЭКГ от 21 января 2022 г. фиксировались признаки увеличения обоих желудочков, диффузные изменения в миокарде, синусовая тахикардия с ЧСС 136–150 в минуту, электрическая ось сердца при этом вертикальная.

Ребенку была проведена ЭХОКГ в условиях ОДКБ 28 января 2022 г. впервые. По результатам исследования выявлена выраженная дилатация ЛЖ (конечно-диастолический размер (КДР) 4,1 см, z-score 4,72, конечно-систолический размер (КСР) 3,6 см, z-score 6,51 со снижением систолической функции (ФВ 27%)

и гипокинезом МЖП и задней стенки ЛЖ, в полости дилатированного ЛЖ визуализировались дополнительные объемные образования 3,4 × 3,1 см, 1,2 × 0,6 см, мелкие образования ближе к верхушке до 0,3 см (5–6 штук) без четкой связи со стенками ЛЖ – наиболее вероятно, тромбы. Самое крупное образование, 0,3 см, визуализировалось в центре. Выявлена аннулоэктазия митрального клапана с регургитацией 3-й степени – 60% площади левого предсердия, 4,2 см²; в полости перикарда визуализировался эхо-негатив по задней стенке ЛЖ 0,6 см, по передней стенке правого желудочка (ПЖ) 1,4 см (рис. 3).

При физикальном осмотре ребенка явных проявлений СН не отмечалось, ребенок был активный, хорошо ел смесь из бутылочки, одышка не определялась. Обращали на себя внимание отставание в физическом развитии за счет дефицита массы тела легкой степени (SDS ИМТ –1,86, SDS роста 1,60, SDS массы тела –0,44) и деформация грудной клетки по типу килевидной, при этом вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвовала, отеков визуально и пальпаторно не определялось, в легких дыхание проводилось по всем полям, хрипы не выслушивались, эпизодов десатурации не отмечалось. При исследовании сердечно-сосудистой системы выявлено расширение границ относительной сердечной тупости влево, локализация верхушечного толчка на 3 см кнаружи от среднеключичной линии, глухость тонов сердца во всех точках аускультации, шумы при этом не выслушивались. Не было гепато-, спленомегалии. Клинически регистрировалась тахикардия как возможное проявление левожелудочковой СН, однако, учитывая тяжелую анемию при поступлении и беспокойство при клиническом осмотре в силу возраста ребенка, расценить ее именно как проявление СН было затруднительно.

С учетом выявленной значимой дилатации ЛЖ со снижением глобальной сократительной способности пациентка была переведена в педиатрическое отделение ОДКБ на кардиологические койки, где с 28 января 2022 г. начата патогенетическая терапия: назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) каптоприл, антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) спиронолактон, а также кардиотонический препарат дигоксин (дозировки препаратов и длительность применения указаны в *таблице*). Также с учетом стабильной гемодинамики без применения инотропной поддержки в терапии с 16 февраля 2022 г. начался подбор доз β-адреноблокатора карведилола (*таблица*).

С учетом выявленных объемных образований в полости ЛЖ проведена коагулограмма, значимых изменений выявлено не было: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 28,9 сек, однако определялось резкое повышение D-димера 31 января 2022 г. до 3013,0 нг/мл (рис. 4). В крови также определялось повышение маркеров воспаления: уровень С-реактивного белка 2 февраля 2022 г. составлял 17,62 мг/дл. Кардиоспецифические маркеры были несколько повышены: изофермент креатинкиназы-МВ (КФК-МВ) 63 Е/л, уровень тропонина 1,41 нг/мл, уровень натрийуретического пептида (NTproBNP) был резко повышен – более 35 000 пг/мл.

● **Рисунок 3.** Трансторакальная эхокардиография пациентки Я. от 28 января 2022 г.

● **Figure 3.** Transthoracic echocardiogram of patient Ya. (January 28, 2022)



По результатам обследования с целью согласования тактики ведения пациентки 1 февраля 2022 г. была проведена телемедицинская консультация со специалистами Национального медицинского исследовательского центра имени акад. Е.Н. Мешалкина, по результатам которой скорректирована медикаментозная терапия, показаний для оперативного лечения не было.

Проводилось титрование гепарина, на этом фоне АЧТВ не повысился – 22,7 сек, антитромбин III 136%, в связи с чем проведена замена препарата на эноксапарин подкожно с 31 января 2022 г. (таблица). В клинической картине на фоне введения эноксапарина была лихорадка до фебрильных цифр (до 39,0 °C) с 31 января по 4 февраля 2022 г., в первые сутки подъемы температуры отмечались до 4 раз в день, в дальнейшем их кратность уменьшилась. Получала антибактериальную терапию эртапенемом, затем – комбинированную антибактериальную терапию линезолидом и меропенемом, противогрибковую терапию флуконазолом. В динамике на фоне антибактериальной терапии снизился уровень С-реактивного белка до 0,64 мг/дл (15 февраля 2022 г.), в общем анализе крови уменьшился лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов, уровень прокальцитонина 0,5 и более 31 января и 4 февраля 2022 г. (таблица).

На фоне лихорадки и физических методов охлаждения 31 января 2022 г. у девочки появился монотонный громкий крик, фиксация взгляда влево, поворот головы влево в течение около 1 мин, зрачки одинаковые, реакция на свет сохранена. Данное состояние было расценено как эквивалент судорог на фоне гипертермии, в терапии получала парацетамол и аминазин. Осматривалась неврологом 4 февраля 2022 г., поскольку существовала угроза острого нарушения мозгового кровообращения, к терапии был добавлен фенobarбитал (таблица), подобные приступы больше не повторялись.

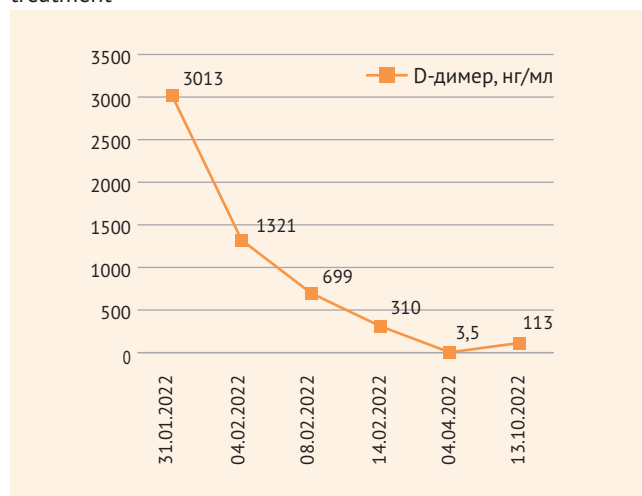
С целью исключения пороков развития аорты (коарктации, перерыва дуги аорты), аномалии развития коронарных артерий, которые могли быть причинами дилатации ЛЖ, проведена мультиспиральная компьютерная томография аорты с внутривенным контрастированием 1 февраля 2022 г., по результатам выявлены признаки расширения полостей сердца, преимущественно ЛЖ и левого предсердия, тромбов в полости ЛЖ. КТ-картина инфаркта обеих почек. Коронарные артерии прослеживались в обычном месте, отходили от аорты, таким образом, пороки сердца и сосудов были исключены. Ребенку проводился суточный мониторинг ЭКГ 15 февраля 2022 г., по результатам данных об аритмогенной КМП, которая могла быть причиной развития выраженной дисфункции ЛЖ, не выявлено.

На фоне введения эноксапарина достигнут полный тромболитический эффект, по данным ЭХОКГ от 7 февраля 2022 г. дополнительные образования в полости ЛЖ не визуализировались, также снизился D-димер – с 3013 до 310 нг/мл 14 февраля 2022 г., проведен переход на профилактическую дозу эноксапарина с 15 февраля 2022 г. Исследование крови на гемокультуру проводилось 3 раза на фоне лихорадки, были получены отрицательные результаты.

У девочки улучшился аппетит, она получала высокобелковую смесь Инфантрини, питание усваивала, сосала самостоятельно, стала более активной, на осмотр реагировала положительно, с интересом. С момента поступления прибавила в массе 1010 г, в динамике стабильные прибавки массы тела отмечались с 10 февраля 2022 г.

● **Рисунок 4.** Динамика показателей D-димера на фоне антикоагулянтной терапии пациентки Я.

● **Figure 4.** Changes in D-dimer levels during anticoagulant treatment



Мочилась свободно, темп диуреза был достаточный, отеков за время наблюдения не было, на фоне терапии СН отмечалась тенденция к брадикардии.

В динамике по ЭХОКГ перед выпиской из отделения 15 февраля 2022 г. КДР z-score 5,40, КСР z-score 7,12, ФВ 29%, толщина МЖП в диастолу 0,5 см, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу 0,6 см, гипокинез стенок, определялась митральная регургитация с площадью потока 2,6 см², 40% от площади левого предсердия. Размер ПЖ 2,1 см z-score 2,09, размеры правого предсердия 2,5 × 2,2 см – регургитация на митральном клапане не выросла, увеличились полости ПЖ и правого предсердия, полости левых отделов без отрицательной динамики, ФВ прежняя – 29% (рис. 5, 6).

С учетом клинического улучшения 21 февраля 2022 г. ребенок выписан на амбулаторный этап с диагнозом: основной: ДКМП, НК IIA, ФК II по Ross; осложнение основного: тромб в полости ЛЖ, недостаточность митрального клапана умеренная, инфаркт в обеих почках; сопутствующий: функционирующее овальное окно, анемия железодефицитная тяжелой степени, улучшение, ротавирусная инфекция – гастроэнтерит средней степени тяжести, выздоровление, дакриоцистит левого глаза в анамнезе, острый конъюнктивит неуточненной этиологии левого глаза в анамнезе, белково-энергетическая недостаточность 1-й степени, бактериальная инфекция неуточненная, синдром системного воспалительного ответа, выздоровление, пароксизмальное событие. Манипуляции: катетеризация подключичной вены справа 3–16 февраля 2022 г. Рекомендована постоянная терапия СН, антикоагулянтная терапия в профилактических дозах (таблица).

При плановой госпитализации в ОДКБ через месяц (28 марта 2022 г.) состояние по заболеванию без отрицательной динамики, ребенок получал терапию СН с хорошей переносимостью, гемодинамика была стабильной без инотропной поддержки, ребенок при поступлении был активный, без признаков СН. При этом по данным ЭХОКГ от 29 марта 2022 г. отмечалась отрицательная

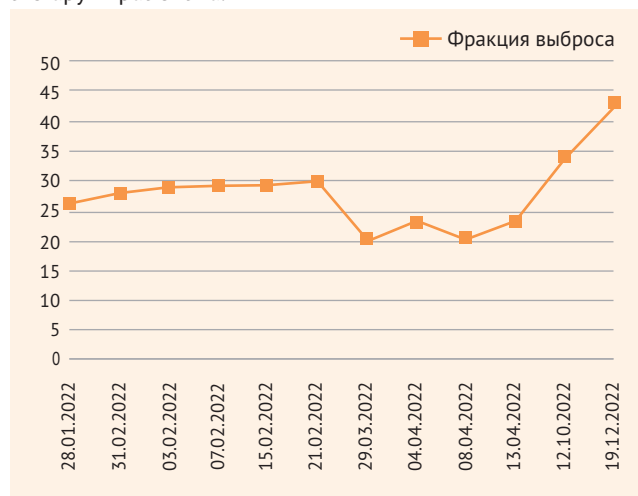
● **Рисунок 5.** Динамика конечно-диастолического размера на фоне терапии пациентки Я.

● **Figure 5.** Changes in end-diastolic dimensions during therapy in patient Ya.



● **Рисунок 6.** Динамика фракции выброса левого желудочка на фоне терапии пациентки Я.

● **Figure 6.** Changes in left ventricular ejection fraction during therapy in patient Ya.



динамика в виде увеличения левых отделов: КДР z-score 5,48, КСР z-score 7,40, снижения ФВ до 20% по Тейхольцу, 10% по Симпсону за счет акинеза задней стенки ЛЖ, уровень NTproBNP от 31 марта 2022 г. – 15 686 пг/мл (в динамике уменьшился в 2 раза по сравнению со значениями в феврале 2022 г.). В связи с выраженной отрицательной динамикой по ЭХОКГ была проведена заочная консультация с сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова 30 марта и 1 апреля 2022 г., по рекомендациям федерального центра проведена коррекция доз препаратов (таблица): титрация дозы каптоприла до целевой в 1 мг/кг/сут, снижение дозы дигоксина до 10 мкг/кг/сут, постепенная титрация дозы карведилола до 0,8 мг/кг/сут, добавление к терапии фуросемида по 0,5 мг/кг/сут, также рекомендовано проведение обследования на антифосфолипидный синдром, тромбофилии и мутации в генах фолатного цикла, проведение полногеномного секвенирования.

- **Таблица.** Лекарственная терапия пациентки Я. в условиях стационара
 ● **Table.** Drug therapy of patient Ya. in a hospital setting

Используемые препараты (МНН)	Госпитализации		
	1-я (14.01.2022–21.02.2022)	2-я (28.03.2022–13.04.2022)	3-я (12.10.2022–19.10.2022)
Каптоприл	0,2–0,4 мг/кг/сут	0,4–0,9 мг/кг/сут	1 мг/кг/сут
Дигоксин	15 мкг/кг/сут	14–10 мкг/кг/сут	4,8 мкг/кг/сут
Спиронолактон	2 мг/кг/сут	2 мг/кг/сут	2,4 мг/кг/сут
Фуросемид	Не использовался	0,5 мг/кг/сут внутрь	1,2 мг/кг/сут
Карведилол	0,03–0,06 мг/кг/сут	0,06–0,12 мг/кг/сут	0,6 мг/кг/сут
Гепарин	100–150 ЕД/кг/сут внутривенно	Не использовался	Не использовался
Эноксапарин	1 мг/кг на введение подкожно в 2 приема 15 дней, затем 1 мг/кг на введение подкожно 1 раз в сутки ежедневно	1 мг/кг на введение подкожно 1 раз в сутки ежедневно	1 мг/кг на введение подкожно 1 раз в сутки ежедневно
Эртапенем	По 120 мг 2 раза в сутки в/в с 31.01.2022 по 02.02.22	Не использовался	Не использовался
Линезолид	По 76 мг в/в 3 раза в сутки с 31.01.2022 по 15.02.2022	Не использовался	Не использовался
Меропенем	По 160 мг 3 раза в сутки с 31.01.2022 по 15.02.2022	Не использовался	Не использовался
Флуконазол	По 60 мг 1 раз в сутки в/в с 31.01.2022 по 15.02.2022	Не использовался	Не использовался
Фенобарбитал	По 5 мг 1 раз в сутки на ночь внутрь с 04.02.2022 по 21.02.2022	Не использовался	Не использовался

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; в/в – внутривенно.

Пациентке было проведено обследование на наследственные тромбофилии (оценивались ДНК-полиморфизмы в генах *F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1*), антифосфолипидный синдром (волчаночный антикоагулянт, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину IgG, IgM, антитела к кардиолипину IgG, IgM) и оценка мутаций в генах фолатного цикла 6 апреля 2022 г.: выявлена мутация в гене *PAI-1* (4G/4G), антифосфолипидный синдром исключен (по обозначенным антителам – норма), также обнаружены клинически значимые мутации в генах фолатного цикла (гомозигота по *MTTR*), но при этом уровень гомоцистеина в норме (4,66 мкмоль/л), уровень протеина С 75,4% (норма), уровень антитромбина III 118,4% (норма). Проведена консультация гематолога, установлен диагноз «тромбофилия (патологическая гомозигота *PAI-1* 4G/4G)». Продолжена длительная профилактическая антикоагулянтная терапия эноксапарином в связи с перенесенным тромбозом в анамнезе и сниженной ФВ по данным ЭХОКГ.

При контроле по ЭХОКГ от 13 апреля 2022 г. перед выпиской на амбулаторный этап на фоне коррекции доз терапии СН ФВ 20% по Тейхольцу, по Симпсону 23%, размеры ЛЖ без отрицательной динамики: КДР z-score 5,25, КСР z-score 7,20 (рис. 5, 6).

При третьей госпитализации в ОДКБ с целью динамического контроля с 12 октября 2022 г. достигнуты целевые значения препаратов по лечению СН (таблица), титрование доз продолжалось на амбулаторном этапе. В динамике по ЭХОКГ от 12 октября 2022 г. (рис. 5, 6) отмечалась положительная динамика в виде некоторого увеличения ФВ по Симпсону до 34%, по Тейхольцу – 29–33%, уменьшения размеров ЛЖ – КДР z-score 3,51, КСР z-score 5,29, уменьшения размеров ПЖ до нормальных (ПЖ z-score 0,13), уменьшения выраженности митральной недостаточности

(регургитация до 1–2-й степени) и аннулоэктазии митрального клапана, однако также сохранялся гипокинез МЖП и задней стенки ЛЖ, впервые стала визуализироваться трабекулярность задней стенки ЛЖ. Практически нормализовался уровень NtproBNP от 13 октября 2022 г. до 355,9 пг/мл, уровень D-димера (рис. 4), повторно тромбозов не регистрировалось.

По данным катамнеза, спустя 12 мес. наблюдения пациента при контрольном осмотре признаков СН не отмечалось. При плановом проведении ЭХОКГ от 17 февраля 2023 г. (рис. 5–7) отмечалось уменьшение полостей ЛЖ (КДР z-score 0,29, КСР z-score 1,67), нормализация размеров правых отделов (ПЖ z-score 0,22, размеры правого предсердия 2,2 × 2,1 см), отмечалась положительная динамика в виде увеличения ФВ до 53% по Тейхольцу и 51% по Симпсону, сохранялась повышенная трабекулярность задней стенки ЛЖ как проявления некомпактности миокарда, уменьшилась митральная регургитация до 1-й степени – до 22% от площади левого предсердия, при этом размеры левого предсердия были в норме (z-score 0,65).

При контроле уровень КФК-MB от 14 февраля 2023 г. 26 Е/л, уровень тропонина Т менее 0,20 нг/мл, контроль NTproBNP не проводился в связи с отсутствием реактивов. По данным рентгенографии органов грудной клетки от 13 февраля 2023 г. отмечается уменьшение скорости легочного кровотока до 61%, но сердце по-прежнему увеличено в поперечнике за счет левых отделов, удлинена дуга ЛЖ (рис. 8).

За прошедшие 12 мес. ребенок однократно болел острой респираторной инфекцией, что не сопровождалось декомпенсацией недостаточности кровообращения и не потребовало госпитализации, лечение проводилось амбулаторно. Девочка продолжает динамическое

- **Рисунок 7.** Фрагмент эхокардиографии через 12 месяцев наблюдения пациентки Я. (определение ФВ по Симпсону)
- **Figure 7.** An echocardiogram fragment after 12-month follow-up in patient Ya. (calculation of ejection fraction by Simpson method)



- **Рисунок 8.** Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции через 12 месяцев наблюдения пациентки Я.
- **Figure 8.** Frontal chest x-ray after 12-month follow-up in patient Ya.



наблюдение в поликлинике ОДКБ, на данный момент ей полностью отменен дигоксин с февраля 2023 г. Планируется проведение полногеномного секвенирования пациентки, исследование будет проводиться за счет средств благотворительного фонда и на момент выхода статьи находится на стадии одобрения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В подобных клинических случаях наиболее часто приходится дифференцировать идиопатическую ДКМП с перенесенным ранее миокардитом, исходом которого стала вторичная ДКМП. Известно, что идиопатическая ДКМП чаще передается аутосомно-доминантно и имеет семейную историю, однако выявлены и другие типы наследования: аутосомно-рецессивный с началом в молодом возрасте и более быстрым прогрессированием до смерти или до трансплантации, сцепленный с X-хромосомой (пациенты мужского пола с мутациями гена дистрофина) и митохондриальный варианты [26]. Также при аутосомно-доминантном типе наследования существуют мутации, приводящие к поражению скелетных мышц

и дистрофическим изменениям в них при проведении биопсии и связанные с поражением проводящей системы сердца. Ограничивает проведение генетического исследования и тот факт, что чувствительность этого исследования при ДКМП низкая, колеблется в пределах 15–25% и достигает 40% при семейных формах ДКМП [27–31].

Учитывая нарастание ФВ с 20 до 53% в течение 12 мес. наблюдения и уменьшение размеров полости ЛЖ (рис. 5, 6), течение хронического миокардита представляется наиболее вероятной причиной выявленной дилатации ЛЖ у пациентки. Эту гипотезу подтверждает повышение кардиоспецифических маркеров (КФК-МВ и тропонина Т при первоначальной диагностике) и их нормализация через 12 мес. наблюдения, однако анамнестически нет связи с инфекцией, стерто начало болезни. Наличие хронического кардита в данном клиническом случае, по нашему мнению, имеет отдаленный прогноз для жизни более благоприятный, и вероятность появления жизнеугрожающих аритмий, необходимость в имплантируемом кардиовертере-дефибрилляторе для первичной профилактики внезапной сердечной смерти, а также необходимость в имплантации механических устройств для поддержания работы ЛЖ и трансплантации сердца ниже, чем при ДКМП. Нельзя исключить и тот факт, что оптимальная и своевременная патогенетическая терапия с использованием ИАПФ, β -блокатора с инотропным действием карведилола, терапия АМКР способствует увеличению сократительной способности миокарда и препятствует его ремоделированию как при ДКМП, так и при хроническом кардите с дилатационным синдромом.

Помимо этого, клинические трудности представляет выявленный тромбоз ЛЖ и дальнейшее ведение пациентки. Поскольку клинически значимых патогенных мутаций, характерных для тромбофилии, выявлено не было, а также исключен первичный антифосфолипидный синдром, не ясна длительность антикоагулянтной терапии в данном клиническом случае. Врач-гематолог считает, что выявленная патологическая гомозигота в гене *PAI-1* 4G/4G является клинически значимой и ребенку показана длительная профилактическая антикоагулянтная терапия; у нашей пациентки не определялся уровень PAI-1 в крови. В литературе описаны немногочисленные случаи врожденного дефицита ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, который ассоциирован с гиперфибринолизом [32–34]. Потенциальная роль *PAI-1* описывалась в патогенезе ишемической болезни сердца [35], однако это требует дальнейшего изучения, и у детей подобные корреляции не описывались. С другой стороны, известно, что высокая частота тромбоэмболических осложнений ассоциирована с систолической дисфункцией ЛЖ и течением СН у взрослых [36, 37], а сама по себе ФВ является важным фактором риска образования тромбов в связи с наличием стаза крови и эндотелиальной дисфункции [38]. Какова роль патологической мутации в гене промотора *PAI-1* в развитии тромбоза ЛЖ, есть ли связь между развитием тромба у пациентов с выявленной мутацией и без нее, неизвестно, и требуется дальнейшее изучение этой связи. У детей отсутствуют рекомендации по антикоагулянтной терапии

после перенесенного тромбоза ЛЖ, взрослым рекомендуется пероральная терапия варфарином, ее длительность у детей также не определена. В нашей клинической ситуации законный представитель ребенка отказался от перевода на терапию варфарином, поэтому, согласно рекомендациям гематолога, оставлена профилактическая терапия эноксапарином на неопределенный срок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует трудности ранней диагностики симптомов СН у ребенка раннего возраста и их длительную компенсацию без использования патогенетической терапии, а также

ограниченность проведения пациентке обследования для установления окончательного диагноза и определения прогноза для жизни и выздоровления. Затруднения в данном случае были связаны с отсутствием технических возможностей в регионе для проведения дополнительных уточняющих методик: МРТ сердца с контрастированием и эндомиокардиальной биопсии как золотого стандарта диагностики хронического кардита, а также проведения генетического исследования, связанного со стоимостью самого исследования и длительным отказом законного представителя пациента на его проведение.



Поступила / Received 09.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2024

Принята в печать / Accepted 05.04.2024

Список литературы / References

- Школьников МА. Современная ситуация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. *Доктор.Ру*. 2014;(7):22–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tkjszn>.
- Shkolnikova MA. Current status of cardiovascular diseases in Russia. *Доктор.Ру*. 2014;(7):22–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tkjszn>.
- Школьников МА, Абдулатипова ИВ, Никитина СЮ, Осокина ГГ. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;53(4):4–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/juaqgn>.
- Shkolnikova MA, Abdulatipova IV, Nikitina SYu, Osokina GG. Basic trends in cardiovascular morbidity and mortality in children and adolescents in the Russian Federation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;53(4):4–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/juaqgn>.
- Ровда ЮИ, Шмелевич СА. Заболеваемость, смертность и структура сердечно-сосудистой патологии (ССП) у детей Кемеровской области и Российской Федерации. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2007;(1):3–6. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/issue/26/25>.
- Rovda Yul, Shmulevich SA. Morbidity, mortality and structure of cardiovascular pathology (CVD) in children of the Kemerovo region and the Russian Federation. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2007;(1):3–6. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/issue/26/25>.
- Басаргина ЕН, Архипова ЕН, Жарова ОП. Диагностика сердечной недостаточности у детей. *Доктор.Ру*. 2014;(4):25–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/smuxsx>.
- Basargina EN, Arkhipova EN, Zhavorova OP. Diagnosing heart failure in pediatric patients. *Доктор.Ру*. 2014;4(92):25–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/smuxsx>.
- Игишева ЛН, Цой ЕГ, Куренкова ОВ. Критические врожденные пороки сердца периода новорожденности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012;(2):8–14. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/issue/47/46>.
- Igisheva LN, Tsoy EG, Kurenkova OV. Critical congenital heart disease incidence in newborns. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2012;(2):8–14. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/issue/47/46>.
- Скударнов ЕВ, Баранова НВ, Антропов ДА, Дорохов НА. Структура и этиологические факторы аритмий сердца у новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(3):183. Режим доступа: <https://www.ped-perinatolog.ru/jour/article/view/338/373>.
- Skudarnov EV, Baranova NV, Antropov DA, Dorokhov NA. Structure and etiological factors of cardiac arrhythmias in newborns. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):183. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatolog.ru/jour/article/view/338/373>.
- Сарыева ОП, Кулида ЛВ, Протсенко ЕВ, Малышева МВ. Кардиомиопатии у детей – клинические, генетические и морфологические аспекты. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2020;28(1):99–110. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028199-110>.
- Saryeva OP, Kulida LV, Protzenko EV, Malysheva MV. Cardiomyopathy in children – clinical, genetic and morphological aspects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):99–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028199-110>.
- Нечаева АА, Скударнов ЕВ. Врожденные пороки сердца у детей с ограниченными возможностями в Алтайском крае: характеристика, факторы риска, тенденции. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2010;(3):18–21. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/issue/40/39>.
- Nechaeva AA, Skudarnov EV. Inherent defects of heart at children with the limited opportunities in Altay territory: the characteristic, risk factors, tendency. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010;(3):18–21. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/issue/40/39>.
- Леонтьева ИВ. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):7–15. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15>.
- Leontyeva IV. Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15>.
- Басаргина ЕН. Миокардит у детей: трудности диагностики и лечения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(2):152–160. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/345/2015_2_4264.pdf.
- Basargina EN. Myocarditis in children: problems of diagnosis and treatment. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(2):152–160. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/345/2015_2_4264.pdf.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2046–2072. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1644>.
- Игишева ЛН, Гвоздева АВ, Сизова ИВ, Цуканова АВ. Внутрисердечная гемодинамика в катамнезе у детей с дилатационной кардиомиопатией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(4):168–169. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/umoshd>.
- Igisheva LN, Gvozdeva AV, Sizova IV, Tsukanova AV. Intracardiac hemodynamics in follow-up in children with dilated cardiomyopathy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(4):168–169. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/umoshd>.
- Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2012;98(11):835–840. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301686>.
- Скударнов ЕВ, Лобанов ЮФ, Григорьевская ОА, Баюнова ЛМ, Строзенко ЛА, Миллер ВЗ, Пономарев ВС. Клинический случай: не дифференцированная кардиомиопатия (некомпактный миокард левого желудочка) у ребенка. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):101–105. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-101-105>.
- Skudarnov EV, Lobanov YF, Grigorevskaya OA, Bayunova DM, Strozenko LA, Miller VE, Ponomarev VS. Clinical case: non-differentiated cardiomyopathy (non-compact left ventricular myocardium) in a child. *Siberian Medical Review*. 2020;(3):101–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-101-105>.
- Saleeb SF, Margossian R, Spencer CT, Alexander ME, Smoot LB, Dorfman AL et al. Reproducibility of echocardiographic diagnosis of left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(2):194–202. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.10.002>.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–1816. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>.
- Silva JN, Canter CE. Current management of pediatric dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(2):80–87. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328335b220>.
- Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakis PJ, Miller TL et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol*. 2013;9(6):817–848. <https://doi.org/10.2217/fca.13.66>.
- Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):401–413. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.05.002>.
- Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):1001–1009. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60670-8](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60670-8).
- Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, Fleming LE, Lee DJ, Sleeper LA et al. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2011;124(7):814–823. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973826>.

22. Latus H, Gummel K, Klingel K, Moysich A, Khalil M, Mazhari N et al. Focal myocardial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in children and adolescents with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0142-0>.
23. Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM, Blume ED, Addonizio LJ, Shaddy RE et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):606–611. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906875>.
24. Alexander PM, Daubeney PE, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;128(18):2039–2046. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002767>.
25. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*. 2017;136(2):215–231. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134>.
26. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(9):531–547. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.105>.
27. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;343(23):1688–1696. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012073432304>.
28. Olson TM, Kishimoto NY, Whitby FG, Michels VV. Mutations that alter the surface charge of alpha-tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(4):723–732. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1339>.
29. Norton N, Li D, Rampersaud E, Morales A, Martin ER, Zuchner S et al. Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of TTN truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(2):144–153. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.000062>.
30. Kinnamond DD, Morales A, Bowen DJ, Burke W, Hershberger RE. Toward Genetics-Driven Early Intervention in Dilated Cardiomyopathy: Design and Implementation of the DCM Precision Medicine Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6):e001826. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.117.001826>.
31. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281–302. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004>.
32. Diéval J, Nguyen G, Gross S, Delobel J, Kruihof EK. A lifelong bleeding disorder associated with a deficiency of plasminogen activator inhibitor type 1. *Blood*. 1991;77(3):528–532. <https://doi.org/10.1182/blood.V77.3.528.528>.
33. Schleef RR, Higgins DL, Pillemer E, Levitt LJ. Bleeding diathesis due to decreased functional activity of type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1747–1752. <https://doi.org/10.1172/JCI114076>.
34. Minowa H, Takahashi Y, Tanaka T, Naganuma K, Ida S, Maki I, Yoshioka A. Four cases of bleeding diathesis in children due to congenital plasminogen activator inhibitor-1 deficiency. *Haemostasis*. 1999;29(5):286–291. <https://doi.org/10.1159/000022514>.
35. Toftler GH, Massaro J, O'Donnell CJ, Wilson PWF, Vasan RS, Sutherland PA et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;140:30–35. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.002>.
36. Witt BJ, Gami AS, Ballman KV, Brown RD Jr, Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13(6):489–496. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.01.009>.
37. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, Roger VL. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J*. 2006;152(1):102–109. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.10.018>.
38. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738–3744. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Н. Дакуко
 Концепция и дизайн исследования – Е.С. Соколова
 Написание текста – А.В. Каук, А.Н. Дакуко
 Сбор и обработка материала – Е.С. Соколова, Е.Б. Павлинова
 Обзор литературы – А.В. Каук
 Анализ материала – А.Г. Кунгурцева
 Статистическая обработка – А.Г. Кунгурцева
 Редактирование – Е.Б. Павлинова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Б. Павлинова

Contribution of authors:

Concept of the article – Anastasia N. Dakuko
 Study concept and design – Elena S. Sokolova
 Text development – Alena V. Kauk, Anastasia N. Dakuko
 Collection and processing of material – Elena S. Sokolova, Elena B. Pavlinova
 Literature review – Alena V. Kauk
 Material analysis – Anna G. Kungurtseva
 Statistical processing – Anna G. Kungurtseva
 Editing – Elena B. Pavlinova
 Approval of the final version of the article – Elena B. Pavlinova

Согласие пациентов на публикацию: законные представители пациента подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient's legal representatives signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Каук Алена Викторовна, детский кардиолог педиатрического отделения, Областная детская клиническая больница; 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 77; dr.alenakauk@yandex.ru
Кунгурцева Анна Геннадьевна, заведующая педиатрическим отделением, Областная детская клиническая больница; 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 77; anna.omck@gmail.com
Соколова Елена Сергеевна, педиатр, детский кардиолог педиатрического отделения, Областная детская клиническая больница; 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 77; elena011996@mail.ru
Павлинова Елена Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, проректор по учебной работе, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; 123elena@mail.ru
Дакуко Анастасия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; детский кардиолог, Областная детская клиническая больница; 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 77; doc-man85@mail.ru

Information about the authors:

Alena V. Kauk, Pediatric Cardiologist of the Pediatric Department, Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia; dr.alenakauk@yandex.ru
Anna G. Kungurtseva, Head of the Pediatric Department, Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia; anna.omck@gmail.com
Elena S. Sokolova, Pediatrician, Pediatric Cardiologist of the Pediatric Department, Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia; elena011996@mail.ru
Elena B. Pavlinova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with the course Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; 123elena@mail.ru
Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the course Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; Pediatric Cardiologist, Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia; doc-man85@mail.ru

Профилактика нарушения кожных покровов, связанных с ношением подгузника у новорожденных и детей первого года жизни: результаты клинического исследования

И.И. Рюмина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>, i.ryumina@mail.ru

Н.И. Захарова², <https://orcid.org/0000-0001-7215-2212>, oor@bk.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1

Резюме

Введение. Современные методы профилактики кожных заболеваний направлены на сохранение защитного кожного барьера. Область, контактирующая с подгузниками, избыточно увлажняется, роговой слой кожных покровов нарушается, что приводит к снижению барьерной функции эпидермиса и возникновению воспалительного процесса, пеленочного дерматита.

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность применения одноразовых подгузников и трусиков-подгузников у доношенных и недоношенных детей с рождения до 1 года жизни с целью профилактики пеленочного дерматита.

Материалы и методы. В исследование вошли 45 доношенных и недоношенных детей в возрасте до 1 года с различными заболеваниями, в том числе с нарушением кожных покровов в области подгузника. Предлагаемые средства ухода применялись в течение 14 дней при обязательной своевременной их смене после дефекации и при осуществлении гигиенических процедур. Визуальная оценка состояния кожных покровов проводилась педиатром с 1-го по 14-й день исследования по шкале оценки состояния кожи М. Odio.

Результаты. У всех детей в 1-й, 7-й и 14-й день оценки кожных покровов в области талии, ягодиц, половых органов, анальной области, паховых складок было 0 баллов по шкале М. Odio. При оценке состояния кожи на протяжении 14 дней применения не зафиксированы нежелательные явления.

Обсуждение. Наблюдения соответствуют ранее опубликованным данным, доказывающим, что сохранение функциональных особенностей кожи у детей в области подгузника, подвергающейся воздействию ферментов мочи и кала, повышенной температуре и влажности, предупреждает развитие пеленочного дерматита и кожных заболеваний.

Заключение. У всех 45 доношенных и недоношенных новорожденных и детей в возрасте до 1 года, включая детей с различными заболеваниями, при использовании одноразовых подгузников и трусиков-подгузников Tanoshi Premium в клинической практике в течение 2 нед. не обнаружены признаки развития пеленочного дерматита. Это свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости одноразовых подгузников детьми в возрасте до 1 года при соблюдении правил ухода за кожей. Подгузники и трусики-подгузники Tanoshi Premium могут быть рекомендованы для младенцев различного возраста и массы тела, в том числе с пеленочным дерматитом.

Ключевые слова: пеленочный дерматит, новорожденные, недоношенные, дети до 1 года, подгузники

Для цитирования: Рюмина ИИ, Захарова НИ. Профилактика нарушения кожных покровов, связанных с ношением подгузника у новорожденных и детей первого года жизни: результаты клинического исследования. *Медицинский совет.* 2024;18(11):18–23. <https://doi.org/10.21518/ms2024-286>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of diaper rash in newborns and children under 1 year old: results of a clinical study

Irina I. Ryumina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>, i.ryumina@mail.ru

Nina I. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0001-7215-2212>, oor@bk.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 115093, Russia

Abstract

Introduction. Modern preventive measures of skin diseases aim to maintain the protective skin barrier. The area that comes in direct contact with the diaper becomes excessively wet, the corneous layer is damaged, which results in a weakened barrier function of the epidermis and the occurrence of an inflammatory process, diaper dermatitis.

Aim. To study the clinical efficacy and safety of the use of disposable diapers and pull up pants in full-term and premature infants from birth to 1 year of age to prevent diaper dermatitis.

Materials and methods. A total of 45 full-term and premature children under 1 year old with various diseases, including skin eruptions in the area covered by the diaper were included in the study. The proposed care products were used for 14 days on the strict condition that they would be reapplied after defecation and during hygiene procedures in a timely manner. The skin status was assessed visually by a paediatrician from Day 1 to 14 of the study using the M. Odio skin assessment scale.

Results. The M. Odio scale evaluation of the skin around waist, buttocks, genitals, anal region, and inguinal folds in all children on Days 1, 7 and 14 showed 0 scores. No adverse events were reported during assessment of the skin status over 14 days of the use of care products.

Discussion. The observations were consistent with the previously published data demonstrating that maintenance of the functional characteristics of the skin in the area covered by the diaper and exposed to faecal and urinary enzymes, elevated temperature and humidity prevented the development of diaper dermatitis and skin diseases.

Conclusion. No signs of diaper dermatitis were detected in all 45 full-term and premature children under 1 year old, including children with various diseases, during 2 weeks of application of disposable Tanoshi Premium diapers and pull up pants in clinical practice. This fact proves the safety and good tolerance of disposable diapers by children under 1 year old provided that the skin care requirements were met. Tanoshi Premium diapers and pull up pants can be recommended for babies of different ages and body weights, including those with diaper dermatitis.

Keywords: diaper dermatitis, newborns, premature, children under 1 year old, diapers

For citation: Ryumina II, Zakharova NI. Prevention of diaper rash in newborns and children under 1 year old: results of a clinical study. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(11):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-286>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внутриутробный период обеспечивает функциональную особенность кожных покровов плода. Период созревания кожи начинается после рождения путем адаптации новорожденного к более сухой среде, более низкой температуре и всевозможным биофизическим воздействиям и продолжается на протяжении первого года жизни. В этот период во всех системах организма ребенка происходят существенные изменения. Регуляторные функции эндокринной, нервной систем еще недостаточно зрелые. Поэтому внешние факторы могут оказать существенное влияние на организм малыша [1, 2].

Адаптивные возможности кожи уникальны. Это самый большой, сложный и динамично развивающийся орган, выполняющий ряд важных функций: барьерную, иммунологическую, терморегуляторную, рецепторную; обеспечивает тканевое дыхание и позволяет малышу ориентироваться во времени и пространстве. В коже содержится почти 20% всей влаги организма.

За кожей младенца необходим надлежащий уход, обусловленный ее уникальными характеристиками. Увлажнение кожи, трансэпидермальная потеря влаги и значения pH в период созревания кожи младенца позволяют оценить целостность кожного барьера и отслеживать функциональность созревающей кожи с течением времени [2].

Кожа участвует в гомеостазе человека, регулирует процессы перспирации, трансдермальной потери воды, препятствует проникновению химических веществ и микроорганизмов [3, 4].

Основная функция определяется защитным кожным барьером, его главными составляющими, такими как наружный роговой слой эпидермиса и кислотно-гидролипидная мантия, покрывающая кожу на всем ее протяжении, которые определяются как собственный крем кожи [4–6].

К физиологическим особенностям новорожденных и грудных детей относятся непроизвольные мочеиспускание и дефекация [7, 8]. Постоянное воздействие агрессивных факторов вследствие повышенной влажности и температуры, влияния ферментов кала и мочи, аммиака, микроорганизмов способствует быстрому разрушению незрелого кожного барьера, особенно в области подгузника, и приводит к развитию воспалительных заболеваний. Одним из таких заболеваний является пеленочный дерматит, который по данным некоторых авторов встречается у 30–70% детей первого года жизни [4, 5, 7, 9, 10]. Редкая смена подгузников, отсутствие водной обработки кожи после дефекации и мочеиспускания у ребенка, использование косметических средств, разрушающих кислотно-гидролипидную мантию кожи, являются главными причинами пеленочного дерматита [5, 11, 12].

Нарушение барьерной функции делает кожу уязвимой к химическому повреждению, микробным инфекциям и кожным заболеваниям, оказывая негативное влияние на общее состояние здоровья младенца [13, 14].

Для улучшения ухода за кожей важны не только объективные оценки процесса созревания кожи младенцев, но и современные методы профилактики кожных заболеваний, направленные на сохранение защитного кожного барьера. Область, контактирующая с подгузниками, избыточно увлажняется, роговой слой разрыхляется, что приводит к снижению барьерной функции эпидермиса и ранимости.

Для этого требуются своевременная смена подгузников и водные процедуры с целью предупреждения раздражающего действия кала и мочи, уменьшения сухости и воспаления кожи [5, 15]. В популяции в 5–10% случаев младенцы склонны к кожным процессам и атопии. Таким детям требуются особый уход, частая смена подгузников [16–18].

Риск заболевания снижается при грудном вскармливании, что связано с уменьшением раздражающего действия фекалий, которые содержат меньше протеаз, липаз, чем в случае искусственного вскармливания ребенка [15].

Европейской ассоциацией дерматологов был предложен профилактический алгоритм («А–Е стандарт»), отражающий основные и наиболее важные подходы к превентивным мерам:

- А (air, аэрация) – при смене подгузников необходимо принятие воздушных ванн;
- В (barrier, сохранение барьерных свойств эпидермиса) – необходимо избегать использования агрессивных гигиенических средств, ограничивать применение спиртосодержащих лосьонов, отдушек или присыпок с профилактическими целями;
- С (cleaning, очищение) – очищение должно проводиться при каждой смене подгузника с использованием средств, адаптированных для кожи новорожденных;
- D (diaper, пеленка, подгузник) – необходимо регулярно менять подгузники, предпочтение следует отдавать полупроницаемым «дышащим» подгузникам;
- Е (education, обучение) – необходимо разъяснять родителям важность профилактических мероприятий и обучать их правильному проведению [9, 15, 19, 20].

Одноразовые подгузники занимают лидирующее место среди изобретений, изменивших жизнь женщины и семьи [20, 21]. Подгузник высокого качества (premium) обычно состоит из 6 основных обязательных элементов:

1) Внутренний слой, прилегающий к коже младенца должен быть мягким, чтобы не вызывать раздражение трением о кожу, хорошо пропускать жидкость, когда остаточная жидкость среднего слоя не может вновь пропотевать во внутренний слой, и действовать как односторонний насос. Волнистая структура данного слоя позволяет уменьшить площадь соприкосновения кожи с подгузником, а также предотвратить растекание жидкого стула по поверхности.

2) Проводящий и распределяющий слой – тончайший слой подгузника, способствующий распределению влаги по всей поверхности и моментальному прохождению влаги в абсорбирующий слой.

3) Впитывающий слой, поглощающий влагу из проводящего слоя, удерживает ее внутри за счет химической реакции превращения воды в гель. Современные технологии и материалы позволяют создавать двухслойную структуру, которая более эффективно впитывает большое количество влаги и не формирует комка из геля между ножек, мешающий ребенку [8, 22].

4) Внутренние барьеры, блокирующие жидкость, не позволяют ей вытекать сбоку подгузника, вокруг ног: они должны быть, с одной стороны, плотными, с другой – не врезаться в ножку ребенка и быть максимально мягкими и эластичными. Качество внутренних барьеров имеет важное значение при подборе подгузника младенцу, так как соотношение «плотности» и «эластичности» различается в зависимости от вида подгузников.

5) Внешнее покрытие подгузника пористое и не должно пропускать оставшуюся неабсорбированную

влагу. Последнее является величайшим изобретением нашего времени – пористая ткань, пропускающая воздух к коже малыша, что создает дополнительный эффект испарения влаги наружу и повышенной сухости внутри подгузника.

6) Многоцветные застежки и индикатор наполнения для более комфортной смены подгузника.

Всем вышеперечисленным требованиям отвечают ультратонкие подгузники и трусики-подгузники Tanoshi Premium. Изготовленные из эластичного нетканого материала и обработанные горячим паром, они гарантируют малышам невероятную мягкость и премиум-комфорт [23].

Цель – изучить клиническую эффективность и безопасность применения одноразовых подгузников и трусиков-подгузников у доношенных и недоношенных детей с рождения до 1 года жизни с целью профилактики пеленочного дерматита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование. В исследование вошли 45 доношенных и недоношенных детей в возрасте до 1 года (средний возраст 4,6 мес.) с различными заболеваниями, в том числе с нарушением кожных покровов в области подгузника (трусиков-подгузников).

Критерии включения: дети от 0 до 1 года жизни, в том числе с нарушением кожных покровов в области подгузника (трусиков).

Родители (законные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: дети с признаками инфекционных или травматических заболеваний кожных покровов.

Изделия (подгузники и трусики-подгузники) применялись в течение 14 дней при своевременной смене подгузников / трусиков после дефекации и осуществлении гигиенических мер. Оценка состояния кожных покровов проводилась в 1-й, на 7-й и 14-й день исследования по шкале M. Odio в 6 зонах: талия, ягодицы, область половых органов, анальная область, паховые складки (*таблица*) [20].

Безопасность и переносимость оценивались на основе регистрации побочных эффектов, связанных с применением подгузников и трусиков, а также клинических и объективных данных кожных покровов, в том числе в 6 зонах (по визуально-аналоговой шкале M. Odio). Оценка состояния кожных покровов проводилась совместно с родителями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое исследование проводилось у 45 детей в зависимости от массы тела, возраста и особенностей возрастного состояния кожи детей:

- подгузники размера NB для детей с массой до 5 кг – 18 детей;
- подгузники размера S для детей с массой 4–8 кг – 10 детей;
- подгузники размера M для детей с массой 6–11 кг – 9 детей;

- **Таблица.** Система оценки состояния кожи младенцев М. Odio [20]
 ● **Table.** M. Odio infant skin assessment tool [20]

Баллы	Эритема / отек	Папулы / пустулы	Нарушение слоев кожи / эрозия	Десквамация
0	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
1	Легкая эритема, площадь менее 2%	Только один элемент	Незначительное нарушение слоев кожи – эпидермис и дерма, площадь менее 2%	Легкая десквамация, площадь менее 2%
2	Легкая эритема, площадь 2–10%, или легкая эритема, площадь менее 2%	Отдельные папулы, 2–5 элементов	Незначительное нарушение слоев кожи, площадь 2–10%	Легкая десквамация, площадь 2–10%
3	Легкая эритема, площадь более 10%, или легкая эритема, площадь 2–10%, или обычная эритема менее 2%	Отдельные папулы, площадь менее 10%	Незначительное или умеренное нарушение слоев кожи, площадь более 10%, или незначительная эрозия, площадь менее 2%	Легкая или умеренная десквамация, площадь более 10%
4	Легкая эритема, площадь 10–50%, или обычная эритема, площадь менее 2%, в сочетании с отеком	Умеренные папулы, площадь 10–50%, или пустулы (0–5 участков)	Умеренное нарушение слоев кожи, площадь 10–50%, или незначительная эрозия, площадь 2–10%	Умеренная десквамация, площадь 10–50%
5	Обычная эритема, площадь более 50%, или обычная эритема, площадь 2–10%, в сочетании с отеком	Умеренные или тяжелые папулы, площадь более 50%, или пустулы (более 5 участков)	Умеренное или тяжелое нарушение слоев кожи, площадь более 50%, или умеренная эрозия, площадь более 10%	Умеренная или тяжелая десквамация, площадь более 50%
6	Обычная эритема, площадь более 10%, в сочетании с отеком	Большая зона сплошных папул или крупные пустулы / пузыри	Тяжелая эрозия, площадь более 50%, или изъязвление, некроз	Тяжелая десквамация

- трусики-подгузники размера М для детей с массой 6–11 кг – 4 ребенка;
- трусики-подгузники размера L для детей с массой 9–14 кг – 4 ребенка.

Суммарное количество баллов в 1-й, на 7-й и 14-й день оценки кожных покровов в зонах: талия, ягодицы, область половых органов, анальная область, паховые складки – не превышало 0 баллов. Или ни в одном случае у 45 детей, имеющих нормальное физиологическое состояние кожных покровов на начало применения подгузников и трусиков-подгузников Tanoshi Premium, не выявлены изменения или патологическое нарушение кожных покровов по шкале М. Odio на момент окончания проведения исследования.

Из исследования подгузников размера NB исключен один ребенок с врожденным ихтиозом, у которого отмечалось распространенное поражение кожи, и подгузников размера М исключен ребенок с парапроктитом (хирургическое лечение). Однако включили в исследование двоих детей с врожденной пневмонией (1 доношенный, 1 недоношенный), поступивших из отделения реанимации и интенсивной терапии на 1-й нед. жизни, у которых уже были проявления пеленочного дерматита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кожа ребенка принимает участие в гомеостазе ребенка [1, 3]. Наши наблюдения соответствуют ранее опубликованным данным, доказывающие, что сохранение функциональных особенностей кожи у детей в области подгузника,

подвергающейся воздействию ферментов мочи и кала, повышенной температуре и влажности, предупреждает развитие пеленочного дерматита и кожных заболеваний, оказывая благотворное влияние на общее состояние здоровья младенца [6, 9]. К средствам ухода за кожей предъявляются особые требования [14, 16]. Водные процедуры и частая смена подгузников – необходимые условия. Подгузники высокого качества, выполненные из мягкой ткани, имеющие дышащие слои, блокирующие жидкости внутренними слоями и способностью внешней пористой ткани пропускать испарения, предупреждают нарушения кожного барьера [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования по оценке использования новых детских гигиенических средств, подгузников и трусиков-подгузников Tanoshi Premium у доношенных и недоношенных новорожденных и детей первого года жизни с различными заболеваниями и нарушениями кожных покровов показали эффективность в аспекте профилактики пеленочного дерматита. Они обладают хорошими воздухопроницаемыми и впитывающими свойствами, не оказывают «парниковый эффект» и кожа под подгузником остается сухой, а также отсутствует неблагоприятный эффект протекания испражнений.

Следует отметить, что в процессе ухода за новорожденными детьми с уже пораженной кожей также использовались подгузники Tanoshi Premium (размер NB), которые в сочетании с современными принципами ухода и адекватным

лечением позволили в течение 5–7 дней достичь полного купирования проявлений пеленочного дерматита.

Подгузники и трусики Tanoshi Premium могут быть рекомендованы для использования у детей в возрасте от 0 до 2 лет различной массы тела, в том числе с пеленочным дерматитом.

Продемонстрирована высокая удовлетворенность родителей применением подгузников и трусиков-подгузников Tanoshi Premium.



Поступила / Received 03.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2024

Принята в печать / Accepted 05.07.2024

Список литературы / References

1. Кешишян ЕС. Анатомо-физиологические особенности строения кожи в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2008;(1-2):57–60. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14775599>. Keshinyan ES. Anatomical and physiological features of the skin structure in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2008;(1-2):57–60. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14775599>.
2. Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical Implications. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(10):587–595. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0642>.
3. Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA, Kollias N, Wiegand BC. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):125–131. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x>.
4. Зайцева СВ, Застрожина АК, Муртазаева ОА. Особенности кожного барьера у ребенка раннего возраста. Профилактика дерматита. *Медицинский совет*. 2015;(6):18–23. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/186>. Zaitseva SV, Zastrozhina AK, Murtazaeva OA. Skin barrier of young children. Prevention of dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(6):18–23. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/186>.
5. Саверская ЕН. Пеленочный дерматит: ответы на вопросы педиатров и родителей в свете современных мировых тенденций. *Медицинский совет*. 2019;(11):127–134. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-127-134>. Saverskaya EN. Diaper Dermatitis: answers to questions most frequently asked by pediatricians and parents in the light of recent global trends. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(11):127–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-127-134>.
6. Мурашкин НН, Круглова ЛС, Материкин АИ, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ. Вопросы профилактики и лечения пеленочного дерматита у детей в свете современных представлений о патогенезе заболевания. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(1):86–89. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1847>. Murashkin NN, Kruglova LS, Materikin AI, Ambarchian ET, Epishev RV. Problems of Prevention and Treatment of Diaper Dermatitis in Children within the Current Concepts of the Disease Pathogenesis. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):86–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1847>.
7. Кешишян ЕС, Сахарова ЕС, Афанасьева НВ. Пеленочный дерматит. Роль медицинской сестры в патронаже младенца с пеленочным дерматитом. *Медицинский совет*. 2019;(2):33–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-33-37>. Keshishyan ES, Sakharova ES, Afanasyeva NV. Diaper dermatitis. The role of a nurse in the care of a baby with diaper dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-33-37>.
8. Кешишян ЕС, Сахарова ЕС, Афанасьева НВ. Одноразовые подгузники: за и против. Роль медицинской сестры в патронаже младенца. *Медицинский совет*. 2019;(11):34–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-34-40>. Keshishian ES, Sakharova ES, Afanasyeva NV. The liaison nurse's role in the newborn period. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(11):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-34-40>.
9. Захарова ИН, Пшеничникова ИИ, Творогова ТМ. Пеленочный дерматит: дифференциальная диагностика и вопросы профилактики. *Медицинский совет*. 2021;(1):14–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-14-19>. Zakharova IN, Pshenichnikova II, Tvorogova TM. Diaper dermatitis: differential diagnosis and prevention issues. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-14-19>.
10. Visscher MO. Recent advances in diaper dermatitis: Etiology and treatment. *Pediatric Health*. 2009;3(1):81–98. <https://doi.org/10.2217/17455111.3.1.81>.
11. Шарова НМ. Подходы к лечению и профилактике пеленочного дерматита. *Медицинский совет*. 2018;(11):27–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-27-30>. Sharova NM. Approaches to treatment and prevention of diaper dermatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(11):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-27-30>.
12. Stamatas GN, Tierney NK. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):1–7. <https://doi.org/10.1111/pde.12245>.
13. Тамразова ОБ, Стадникова АС. Новые представления об этиопатогенезе атопического дерматита и тактике ведения больных. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2015;(1):64–69. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriciya-consilium-medicum/ped2015/ped2015_1/novye-predstavleniya-ob-etiotopogeneze-atopicheskogo-dermatita-i-taktike-vedeniya-bolnykh/. Tamrazova OB, Stadnikova AS. New ideas about the etiopathogenesis of atopic dermatitis and tactics of patients. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2015;(1):64–69. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriciya-consilium-medicum/ped2015/ped2015_1/novye-predstavleniya-ob-etiotopogeneze-atopicheskogo-dermatita-i-taktike-vedeniya-bolnykh/.
14. Захарова НИ, Якорнова ГВ, Леонова ИА. Эпидермальная протекция. *StatusPraesens (Педиатрия и неонатология)*. 2019;1(56):64–72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=wiglne>. Zakharova NI, Yakornova GV, Leonova IA. Epidermal protection. *StatusPraesens (Pediatrics and Neonatology)*. 2019;1(56):64–72. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=wiglne>.
15. Корюкина ЕБ, Селиванов ДИ. Проблемы терапии пеленочного дерматита у детей раннего возраста. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(2):107–111. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ytdnqj>. Koryukina EB, Selivanov DI. Diaper dermatitis in infants: problems of treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(2):107–111. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ytdnqj>.
16. Burdall O, Willgress L, Goad N. Neonatal skin care: developments in care to maintain neonatal barrier function and prevention of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):31–35. <https://doi.org/10.1111/pde.13714>.
17. Coughlin CC, Eichenfield LF, Frieden IJ. Diaper dermatitis: clinical characteristics and differential diagnosis. *Pediatric Dermatology*. 2014;31(1):19–24. <https://doi.org/10.1111/pde.12500>.
18. Кешишян ЕС. Одноразовые подгузники: «за» и «против». *Лечащий врач*. 2007;(1). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534609>. Keshishian ES. Disposable diapers: pros and cons. *Lechaschi Vrach*. 2007;(1). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534609>.
19. Молокова ГВ, Букина ЕВ. Пеленочный дерматит у детей с чувствительной кожей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(1):116–118. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/c75/c7555229ac6c90843ffbd13c7c22573.pdf>. Molokova GV, Bukina EV. Diaper dermatitis in infants with sensitive skin. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(1):116–118. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/c75/c7555229ac6c90843ffbd13c7c22573.pdf>.
20. Odio M, Thaman L. Diapering, diaper technology, and diaper area skin health. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1 Suppl):9–14. <https://doi.org/10.1111/pde.12501>.
21. Рюмина ИИ. Профилактика и лечение пеленочного дерматита в условиях неонатологического стационара. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(2):298–299. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1302>. Ryumina II. Prevention and treatment of diaper dermatitis in neonatal care hospital. *Current Pediatrics*. 2015;14(2):298–299. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1302>.
22. Вишнева ЕА, Намазова ЛС, Ивардава МЭ. Возможность использования одноразовых подгузников для профилактики пеленочного дерматита у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(1):87–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/jsikxb>. Vishneva EA, Namazova LS, Ivardava ME. Using disposable diapers as possible way to prevent infant diaper dermatitis. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(1):87–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/jsikxb>.
23. Захарова НИ, Одинаев НД, Грызунова АС, Шведова МА. Возможность применения одноразовых подгузников в целях профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей до 2 лет. *Доктор.Ру*. 2023;22(3):76–80. Режим доступа: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-3-76-80>. Zakharova NI, Odinaev ND, Gryzunova AS, Shvedova MA. Possible use of disposable nappies for the prevention of diaper dermatitis in newborns and babies under 2 years of age. 2023;22(3):76–80. *Doktor.Ru*. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-3-76-80>.

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:

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отдела отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, профессор кафедры неонатологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; i.ryumina@mail.ru

Захарова Нина Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отдела неонатальной медицины и когнитивного развития, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1; oor@bk.ru

Information about the authors:

Irina I. Ryumina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; i_ryumina@oparina4.ru

Nina I. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department, Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 115093, Russia; oor@bk.ru

Эффективность выявления туберкулеза в группах риска населения при экстремальных условиях формирования эпидемической ситуации

В.М. Коломиец, <https://orcid.org/0000-0002-1317-7863>, vlacom@maul.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме

Представлен аналитический обзор научной литературы, международных актов и российских нормативно-правовых документов по вопросам проведения противозидемических мероприятий при туберкулезе среди всего населения и приоритетно в группах риска – мигранты (беженцы и переселенцы). Цель обзора – познакомить читателей с российской нормативно-правовой базой по данной проблематике, а также с результатами исследований по вопросам доступа мигрантов к мероприятиям по раннему выявлению, диагностике, профилактике и лечению туберкулеза в России. Установлены особенности выявления случаев заболевания мигрантов на основе результатов наблюдения формирования эпидемической ситуации в приграничном регионе РФ при экстремальных условиях и развитии пандемии. В период до, при развитии и после пандемии наблюдали 2 268 впервые выявленных и с рецидивом туберкулеза больных, при выявлении которых были использованы различные тактики и методы диагностики: лучевые (флюорография + рентгенография), бактериологические, молекулярно-генетические, гистологические исследования, компьютерная томография. Интерес представляют данные об использовании иммунологических методов. Представлены выводы: созданная нормативно-правовая база по выявлению, лечению и предупреждению распространения туберкулеза в стране, в т. ч. в группах риска – мигранты/беженцы, среди которых много детей, обеспечила проведение контролируемых противозидемических мероприятий при экстремальных условиях формирования эпидемической ситуации; экстремальные условия, в т. ч. пандемия/эпидемия другой этиологии, повлияли на формирование эпидемической ситуации по туберкулезу, в т. ч. среди детей и подростков, в регионе; доказана эффективность использования иммунологических методов, приоритетно аллергена туберкулезного рекомбинантного, в рассматриваемых группах риска.

Ключевые слова: туберкулез, выявление, диагностика, профилактика, лечение, миграция, мигранты

Для цитирования: Коломиец ВМ. Эффективность выявления туберкулеза в группах риска населения при экстремальных условиях формирования эпидемической ситуации. *Медицинский совет*. 2024;18(11):25–34. <https://doi.org/10.21518/ms2024-220>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of identification of tuberculosis in high-risk groups of the population under extreme conditions conducive to the formation of an epidemic situation

Vladislav M. Kolomietz, <https://orcid.org/0000-0002-1317-7863>, vlacom@maul.ru

Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

An analytical review of scientific literature, international acts and Russian regulatory documents on the issues of implementation of anti-epidemic actions in tuberculosis among the general population and, on a priority basis, in high-risk groups – migrants (refugees and resettlers) are presented. The review is aimed to raise awareness among readers about the RF regulatory environment on this issue, as well as the results of research on migrants' access to the measures on early detection, diagnosis, prevention and treatment of tuberculosis in Russia. The features of identification of disease cases among migrants have been determined based on the results of observation of the formation of an epidemic situation in the border region of the Russian Federation under extreme conditions and development of a pandemic. In the period before, during the development and after the pandemic, 2268 newly diagnosed and recurrent tuberculosis patients were followed-up, who were identified using various approaches and diagnostic methods: radiation (fluorography + radiography), bacteriological, molecular and genetic, computed tomography, histological studies. There are interesting data on the use of immunological methods. The conclusions: the created regulatory environment to identify, treat and prevent the spread of tuberculosis in the country, including high-risk groups such as migrants/refugees, among whom there are many children, ensured the implementation of controlled anti-epidemic actions under extreme conditions conducive to the formation of an epidemic situation; extreme conditions, including a pandemic/epidemic of other etiologies, affected the formation of the epidemic situation of tuberculosis, as well as among children and adolescents, in the region; the efficiency of immunological methods, primarily the recombinant tuberculosis allergen, in the high-risk groups under consideration has been proven.

Keywords: tuberculosis, detection, diagnosis, prevention, treatment, migration, migrants

For citation: Kolomietz VM. Efficiency of identification of tuberculosis in high-risk groups of the population under extreme conditions conducive to the formation of an epidemic situation. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-220>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Предупреждение распространения туберкулеза (ТБ) (обозначаемое зачастую как ликвидация заболевания или снижение заболеваемости до прогнозируемых пределов) продолжает оставаться злободневной проблемой, к тому же после пандемии COVID-19 впервые в этом столетии, по данным ВОЗ, отмечен рост заболеваемости¹. Также на формирование эпидемической ситуации (ЭпС) по ТБ в 21-м столетии в России и во всем мире существенно повлияли и продолжают влиять относительно новые факторы – миграционные процессы в обществе. Если учесть, что и социально-экономические условия жизни общества после 2022 г. претерпевают значительные изменения, станет понятным необходимость углубленного анализа эффективности и путей интенсификации противоэпидемических мероприятий в создавшихся экстремальных условиях формирования эпидемической ситуации, повышения эффективности выявления туберкулеза в группах риска. Соответственно, в отечественном здравоохранении еще одной группой риска по ТБ среди населения стали мигранты (беженцы/переселенцы) [1, 2]. В программной статье «Россия: национальный вопрос» Президент Российской Федерации В.В. Путин указывал на важность решения проблем адаптации мигрантов в обществе, что, несомненно, позволит усилить государственный контроль над социально значимыми заболеваниями². На основе Концепции государственной миграционной политики Российской Федерации (РФ) на период до 2025 г. и принятого Федерального закона РФ от 19 февраля 1993 г. № 4528-1 разработаны противоэпидемические мероприятия, но данных об их эффективности с учетом экстремальных условий формирования эпидемической ситуации и путях ее интенсификации явно недостаточно³.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ И ИССЛЕДОВАНИЙ

Цель обзорной части статьи – анализ российской нормативно-правовой базы по проблематике выявления ТБ в группах риска среди взрослого и детского населения, особенно в группах мигрантов, а также освещение

вопросов доступа мигрантов к мероприятиям по раннему выявлению, диагностике, профилактике и лечению ТБ в России.

При анализе особенностей формирования ЭпС в создавшихся экстремальных условиях целесообразно, не ограничиваясь описанием законодательно закрепленных установок, рассмотреть нерешенные проблемы, «узкие места» в законодательстве в отношении охраны здоровья мигрантов, что позволяет наметить дальнейшие пути развития здравоохранения применительно к укреплению здоровья данной категории граждан.

Еще более очевидным является то, что при решении поставленных задач необходимо действовать не только по принципу «как защититься от заболевших ТБ мигрантов и не допустить их в свою среду», но и обеспечивать их защиту от возможности заболеть ТБ и дальнейшее качественное медико-санитарное сопровождение уже заболевшего пациента.

К сожалению, в отношении распространения ТБ в группе риска мигранты/дети в семьях мигрантов анализ ограничен, т. к. наблюдение случаев ТБ в этой группе риска службами здравоохранения дифференцировано не проводится, а осуществляется в рамках наблюдения (диспансеризации) детей и подростков среди всего населения.

Миграция населения, связанная с переменой места жительства, существовала всегда. Согласно определению Организации Объединенных Наций (ООН), мигрантом является лицо, поменявшее свое обычное место жительства вследствие пересечения международной границы или вследствие перемещения внутри страны в другой регион, округ или муниципалитет [1]⁴.

Под международной миграцией обычно подразумевается перемещение людей, переезжающих из страны своего обычного местожительства на постоянной или временной основе в другую страну⁵.

Интенсивность и состав миграционных потоков существенно различаются в разные периоды развития человечества. В создавшихся экстремальных условиях ЭпС основой миграции в РФ стали беженцы и перемещенные лица. Миграция, являясь социальным детерминантом здоровья, увеличивает заболеваемость и смертность от ТБ среди мигрантов и в их сообществах на протяжении всех путей миграции, в т. ч. за счет реактивации латентного ТБ. Факторы риска, а именно инфицирование, скученность проживания и неблагоприятные условия работы, низкий социально-экономический статус, повышенная уязвимость

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

² Путин В.В. Россия: национальный вопрос. Независимая газета. 23 января 2012 г. Режим доступа: https://www.ng.ru/politics/2012-01-23/1_national.html?ysclid=ltidlq4v3547917181.

³ Концепция государственной миграционной политики Российской Федерации до 2025 года. Режим доступа: <https://base.garant.ru/72092260/?ysclid=lv3vc1e55z538643988>; О беженцах: Федеральный закон РФ от 19 февраля 1993 г. № 4528-1 (с изменениями и дополнениями). 1993. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4340/?ysclid=lv3vkosquv657015467.

⁴ Доклад о развитии человека 2009. Преодоление барьеров: человеческая мобильность и развитие. Программа развития ООН. М.: Весь Мир, 2009.

⁵ Учебные модули по вопросам управления трудовой миграцией. Пособие для методистов. Международная организация по миграции, Организация по безопасности и сотрудничеству в Европе. Женева – Вена, 2011.

в отношении ВИЧ-инфекции, недостаточное питание/истощение, злоупотребление алкоголем или наркотиками – эти факторы риска, если их не предотвратить, становятся реальной угрозой развития эпидемии в сообществе мигрантов, а затем и коренного населения.

В текущем столетии на пространстве бывшего СССР отмечается значительная активизация миграционных процессов, вызванные как экономическими причинами, так и последствиями ряда кризисных явлений, существенно влияющих на изменение ЭпС по целому ряду инфекционных заболеваний, прежде всего в отношении ТБ и ВИЧ-инфекции. В этих условиях следование Глобальной стратегии и целям в области профилактики, лечения и борьбы с ТБ на период после 2015 г. приобрело особое значение.

В настоящее время Россия является одним из крупных мировых миграционных центров, принимая миллионы мигрантов ежегодно. Согласно данным ФМС России, ежегодно в РФ приезжало около 13–14 млн иностранцев: до 87% – из стран бывшего Советского Союза, в основном из Украины (24,5%), Узбекистана (19,2%), Таджикистана (9,1%) и Казахстана (6,6%)⁶. Определяя гендерную принадлежность, можно сказать, что это 68% мужчины, 32% – женщины; возрастной состав мигрантов (0–17 лет – 12%, 18–29 лет – 34%, 30–39 лет – 21%, 40–49 лет – 16%, 50 лет и старше – 17%) указывает на то, что значительная часть из них приехала в Россию работать⁷.

Треть живущих в России иностранных граждан – это женщины, а каждый восьмой мигрант – ребенок. Следовательно, приезжает много семей, а это требует разработки специальных мероприятий по обеспечению доступности медицинской помощи.

Значительный приток беженцев с Украины начиная с 2014 г. делает необходимыми увеличение объема ресурсов, направляемых на противодействие ТБ, и совершенствование соответствующих финансовых механизмов. Высокий уровень заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией на юго-востоке Украины позволяет предполагать высокий уровень распространения данных болезней и среди тех, кто покинув эти территории, получил право на постоянное или временное проживание в России. Все, кто получил статус беженца или временное убежище, имеют право на своевременную диагностику и медицинскую помощь.

Не надо забывать и об отсроченном ТБ: его выявление происходит не только во время первичного осмотра при оформлении статуса беженца, но и через несколько лет после переезда в субъекты РФ, т. к. значительная часть этих людей уже инфицированы микобактерией ТБ. Необходимы организация медицинского контроля над новыми гражданами России, включение их в национальную программу противотуберкулезных мероприятий.

Сформированная нормативно-законодательная база, постоянно дополняемая, позволила внедрить и проводить различными ведомствами и общественными организациями противоэпидемические мероприятия

по предупреждению распространения ТБ (МППРТ) среди мигрантов в РФ. Методика их проведения не отличается от таковой среди всего населения, включая и группы риска. Объемы мероприятий для различных территорий страны не одинаковы и зависят от количества мигрантов, зарегистрированных Федеральной миграционной службой (ФМС).

При этом совершенно очевидно, что мигранты в зависимости от уровня контроля проведения системы мероприятий представляют собой прежде всего недостаточно контролируемый резервуар ТБ-инфекции. Данные о его численности, за исключением данных ФМС, при взятии на учет, в лечебно-профилактических учреждениях здравоохранения и Роспотребнадзоре зачастую противоречивы и малочисленны. Так, в 2015 г. на регистрационный учет в г. Москве встало более 3,5 млн иностранных граждан и лиц без гражданства [2], что увеличило численность постоянного населения на 12%, а поликлинических групп риска – на 66%. Среди же всех впервые выявленных больных ТБ они составили 18,8% (644 чел.) [3].

Данных об эффективности МППРТ среди мигрантов и до, и в период экстремальных условий крайне мало, что вполне объяснимо – они учитываются при оценке ЭпС в целом. Пути повышения эффективности МППРТ также разрабатываются и совершенствуются в разрезе для всего населения. Лишь в отдельных случаях предлагается, с учетом уровня оказания специализированной медицинской помощи в конкретной территории, апробировать отдельные МППРТ. Так, на основе выборочных исследований о трудовых мигрантах в г. Москве высококвалифицированные эксперты считают эффективным выявление среди мигрантов всех лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), формирование их как своеобразной группы риска для интенсивного наблюдения и выявления активного ТБ [4]. По данным А.Д. Ильченко и соавт., в 2017 г. среди трудовых мигрантов при медицинском освидетельствовании и у мигрантов с флюоропатологией, направленных к фтизиатрам для дообследования, частота положительных кожных проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, препарат Диаскинтест (АО Генериум, Россия)) (9,2 и 16,1% соответственно) в 7–18 раз превышает таковую среди поликлинических групп риска (0,87%). Показатель выявляемости туберкулеза среди мигрантов с положительной пробой в 173 раза выше, чем среди мигрантов с отрицательной пробой (93,6 и 0,5 на 1 000 соответственно). На одного больного туберкулезом в исследуемой группе приходится 10 (9,68) мигрантов с латентным туберкулезом – ориентировочно около 3 000 человек в год – и высокой вероятностью его реализации в активную форму в течение ближайшего года [4].

В соответствии с нормативными правовыми актами РФ, в целях предупреждения распространения инфекционных болезней иностранными гражданами, прибывающими в страну с целью трудового найма, ежегодно проводится медицинское освидетельствование на наличие/отсутствие заболеваний, представляющих опасность для окружающих, проходят обследование от 1 до 1,5 млн иностранных граждан.

⁶ Федеральная миграционная служба. Сведения по миграционной ситуации в Российской Федерации за 10 месяцев 2015 года. Режим доступа: https://e-cis.info/cooperation/3723/84685/?sphrase_id=97774.

⁷ О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон Российской Федерации от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/.

Все виды медицинских осмотров мигрантов проводятся в соответствии с нормами, регламентирующими проведение диагностики и лечения ТБ в Российской Федерации, в частности с Федеральным законом «О предупреждении распространения ТБ в Российской Федерации» (№77-ФЗ), Федеральным законом «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» (№323-ФЗ), а также постановлением Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. №892 «Порядок и сроки проведения профилактических медицинских осмотров населения в целях выявления ТБ», СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 г. №2), Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 ноября 2021 г. №1079Н «Об утверждении порядка проведения медицинского освидетельствования, включая проведение химико-токсикологических исследований наличия в организме иностранного гражданина или лица без гражданства наркотических средств или психотропных веществ либо новых потенциально опасных психоактивных веществ и их метаболитов, на наличие или отсутствие у иностранного гражданина или лица без гражданства инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих, и заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), формы бланка и срока действия медицинского заключения об отсутствии факта употребления наркотических средств или психотропных веществ без назначения врача либо новых потенциально опасных психоактивных веществ, а также формы, описания бланка и срока действия медицинского заключения о наличии (отсутствии) инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих», Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 февраля 2022 г. № 94н «О внесении изменений в Порядок проведения медицинского освидетельствования, включая проведение химико-токсикологических исследований наличия в организме иностранного гражданина или лица без гражданства наркотических средств или психотропных веществ либо новых потенциально опасных психоактивных веществ и их метаболитов, на наличие или отсутствие у иностранного гражданина или лица без гражданства инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих, и заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 ноября 2021 г. № 1079н».

Однако более ранние экспертные исследования и данные Роспотребнадзора показывают, что освидетельствование на наличие ТБ, ВИЧ и ИППП проходят лишь около 10% иностранных граждан. Так, по данным ежемесячной ведомственной формы мониторинга Роспотребнадзора за период 2007–2013 гг. прошли медицинское освидетельствование более 7,4 млн иностранных граждан⁸.

Учитывая, что достоверные статистические данные о ТБ среди мигрантов в настоящее время отсутствуют,

можно обоснованно предположить, что выявляется не более $\frac{1}{4}$ от возможного числа случаев заболевания ТБ.

Конечно, нельзя не согласиться с тем, что оперативность обращения напрямую зависит от осведомленности мигранта о клинике и путях распространения инфекции, их правах и обязанностях, порядке действий в стране пребывания. Между тем, как показали выполненные Д.В. Полетаевым и Ю.Ф. Флоринским исследования среди мигрантов из Центральной Азии в четырех регионах России (Москва, Волгоград, Тамбов, Оренбург), а также в Казахстане, Таджикистане и Кыргызстане «Осведомленность мигрантов о ТБ и ВИЧ-инфекции», ситуация являлась тревожной. Так, около четверти опрошенных по всей выборке ничего не знают о ТБ. Флюорографию в текущем году делали 22%, в прошлом году – 24%, более года назад – 44%. Около 10% никогда не делали флюорографию. Среди опрошенных у 10% есть родственники или знакомые на родине, заразившиеся ТБ, а у 2% – родственники или знакомые, заразившиеся ТБ в России [5]. Исследование показало, что среди готовящихся к миграции уровень знания об излечимости ТБ выше (83%), чем у тех мигрантов, которые уже работают в России (73%).

Выяснилось, что большинство работающих в принимающей стране мигрантов медицинской помощью не пользуются, оставляя обращения к врачу «на потом», после возвращения домой. Причины необращения за помощью больных ТБ были: отсутствие денег на лечение (35%), отсутствие информации (32%), боязнь прекращения общения с близкими (30%) и то, что лишь 7% опрошенных имели медстраховку, приобретенную в принимающих странах, а работая в России полис ДМС имели от 5 до 13% опрошенных [6, 7].

Принимая во внимание значение предупреждения распространения ТБ среди мигрантов, во всех странах созданы (и постоянно стремятся усовершенствовать) нормативно-законодательные базы для проведения ПМПРТ.

Только Всемирной ассамблеей здравоохранения (ВАЗ) в течение 2008–2010 гг. были приняты резолюции о «Здоровье мигрантов» (МНА61.17), «Уменьшение несправедливости в отношении здоровья посредством воздействия на социальные детерминанты здоровья» (WHA62.14), «Мониторинг достижения Целей тысячелетия в области развития, связанных со здоровьем» (УНЛ63/15), которые были нацелены на охрану здоровья наиболее уязвимых групп населения с помощью постоянного мониторинга достижения ЦТР, связанных со здоровьем⁹.

В «Глобальной стратегии и целях в области профилактики, лечения и борьбы с ТБ после 2015 г.» (А67/11)

⁹ Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA61.17 «Здоровье мигрантов». Женева, Всемирная организация здравоохранения. 24 мая 2008. Режим доступа: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_R17-ru.pdf; Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. А67/11. утв. Резолюцией WHA67.1 Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 14–24 мая 2014 г. Режим доступа: <https://studylib.ru/doc/6224451/global-naya-strategiya-i-celi-v-oblasti-profilaktiki-lechen...?ysclid=lv3v7l3pmf838817890>; О правовом положении иностранных граждан РФ: Федеральный закон РФ от 25 июля 2002 г. №115-ФЗ (с изм. и доп.). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_37868/?ysclid=lv3vp74esd612347182; Об основах охраны здоровья граждан в РФ: Федеральный закон РФ от 21 нояб. 2011 г. №323-ФЗ (с изм. и доп.). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=lv3vw4xq86585870273; О порядке представления гарантий материального, медицинского и жилищного обеспечения иностранных граждан и лиц без гражданства на период их пребывания в РФ: Постановление Правительства РФ от 24 марта 2003 г. №167 (с изм.). Режим доступа: <https://base.garant.ru/12130328/?ysclid=lv3v73aww508222086>.

⁸ О проводимой субъектами Российской Федерации работе по профилактике инфекционных болезней среди трудовых мигрантов и повышении ее эффективности. Письмо Роспотребнадзора от 27 фев. 2014 г. №01/2159-14-32. Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=580687>.

проблеме здоровья мигрантов также отводится очень важное место (резолюция ВАЗ ШНЛ67.1 19 мая 2014 г.)¹⁰.

Особенность правовых основ медицинского обеспечения иностранных граждан в РФ состоит в том, что нормы действующего законодательства максимально уравнивают права и обязанности иностранных граждан с правами и обязанностями граждан РФ, т. е. предоставляют иностранным гражданам т. н. «национальный режим». Согласно п. 3 ст. 62 Конституции РФ, закрепляется равенство прав иностранных и российских граждан, в т. ч. в отношении права на охрану здоровья и медицинскую помощь, кроме случаев, установленных законом или международным договором РФ. Общие аспекты правового положения иностранных граждан на территории РФ регулирует Федеральный закон «О правовом положении иностранных граждан в РФ» от 25 июня 2002 г. №115-ФЗ.

В нем выделяются несколько категорий иностранных граждан, порядок оказания им медицинской помощи и их права в этой сфере закреплены в Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и Федеральном законе от 29 ноября 2010 г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в РФ»¹¹.

Этот закон занимает особое место в правовом регулировании медицинского обеспечения иностранцев в РФ. В ст. 4 Закона закреплено положение о равенстве прав граждан РФ и иностранцев. Согласно этому закону иностранным гражданином признается физическое лицо, не являющееся гражданином РФ и имеющее доказательство гражданства иностранного государства¹².

Основные положения закона продублированы в Постановлении Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. №715, куда включены приоритетно ТБ- и ВИЧ-инфекция¹³.

Приказом Минздрава России от 29 июня 2015 г. №384н утвержден перечень инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих и являющихся основанием для отказа в выдаче разрешения на временное проживание, вида на жительство, патента или разрешения на работу в РФ, а также Порядок подтверждения наличия или отсутствия заболеваний¹⁴. Основные положения это-

го Приказа продублировали Приказ Роспотребнадзора от 14 сентября 2010 г. №336 «О порядке подготовки...»¹⁵.

Выявление ТБ и ВИЧ-инфекции у иностранных граждан может привести к их депортации из России в соответствии со статьей Федерального закона от 30 марта 1995 года №38-ФЗ¹⁶.

Таким образом, если при первичном обследовании после приезда в Россию у трудового мигранта не было выявлено ТБ и мигрант получил полис ДМС, то при последующем заболевании лечение ТБ в стационаре будет оплачено и мигранту не будет угрожать депортация из страны.

Контроль за ТБ среди мигрантов в экстремальных условиях становится особо актуальным, и очевидно, что при проведении медицинского освидетельствования и профилактических осмотров мигрантов следует учитывать социально-демографические особенности данной группы населения, такие как ограниченное знание русского языка и местных условий; часто недостаточная информированность мигрантов о последствиях, возникающих при выявлении ТБ; этнические особенности, влияющие на прохождение медицинских процедур; высокая мобильность, затрудняющая проведение дообследования, требующего неоднократного посещения мигрантом противотуберкулезного диспансера, и распространенная среди мигрантов практика сокрытия места фактического проживания и работы.

Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения обеспечивается в т. ч. посредством выполнения санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и обязательного соблюдения гражданами, индивидуальными предпринимателями и юридическими лицами санитарных правил как составной части осуществляемой ими деятельности.

В целях предупреждения возникновения и распространения инфекционных заболеваний и массовых неинфекционных заболеваний (отравлений) должны своевременно и в полном объеме проводиться предусмотренные санитарными правилами и иными нормативными правовыми актами РФ санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия (ФЗ РФ от 30 марта 1999 г. №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»)¹⁷.

Таким образом, в период до развития экстремальных ситуаций в формировании ЭпС в стране была создана обширная нормативно-правовая и законодательная база проведения ПМПРТ, ее тщательный анализ с указанием сложностей при исполнении конкретных положений, проведенный высококомпетентными специалистами-экспертами ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и Федеральным центром

¹⁰ Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. А67/11: утв. Резолюцией WHA67.1 Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 14–24 мая 2014 г. Режим доступа: <https://studylib.ru/doc/6224451/global-naya-strategiya-i-celi-v-oblasti-profilaktiki-lechen...?ysclid=lv3v7l3p-mf838817890>.

¹¹ О правовом положении иностранных граждан РФ: Федеральный закон РФ от 25 июня 2002 г. №115-ФЗ (с изм. и доп.). 2002. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_37868/?ysclid=lv3v7l3p-mf838817890; Об основах охраны здоровья граждан в РФ: Федеральный закон РФ от 21 нояб. 2011 г. №323-ФЗ (с изм. и доп.). 2011. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=lv3v7l3p-mf838817890.

¹² О порядке предоставления гарантий материального, медицинского и жилищного обеспечения иностранных граждан и лиц без гражданства на период их пребывания в РФ. Постановление Правительства РФ от 24 марта 2003 г. №167 (с изм.). Режим доступа: <https://base.garant.ru/12130328/?ysclid=lv3v7l3p-mf838817890>.

¹³ Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: Постановление Правительства РФ от 1 дек. 2004 г. №715. Режим доступа: <https://base.garant.ru/12137881/?ysclid=lv3v7l3p-mf838817890>.

¹⁴ Об утверждении перечня инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих и являющихся основанием для отказа в выдаче либо аннулирования разрешения на временное проживание иностранных граждан и лиц без гражданства, или вида на жительство, или патента, или разрешения на работу в РФ, а также Порядка подтверждения их наличия или отсутствия, а также формы медицинского заключения о наличии (об отсутствии) указанных заболеваний: приказ Минздрава России от 29 июня 2015 г. №384н. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71059322/?ysclid=lv3v7l3p-mf838817890>.

¹⁵ О порядке подготовки, представления и рассмотрения в системе Роспотребнадзора материалов по принятию решения о нежелательности пребывания (проживания) иностранного гражданина или лица без гражданства в РФ: Приказ Роспотребнадзора от 14 сент. №336 (зарег. в Минюсте России 22.10.2010 г. №18792). 2010. Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=262492&ysclid=lv3v7l3p-mf838817890>.

¹⁶ О внесении изменения в статью 25.10 федерального закона «О порядке выезда из Российской Федерации и въезда в Российскую Федерацию»: Федеральный закон от 29 июля 2017 г. №270-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221205/.

¹⁷ О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон РФ от 30 марта 1999 г. №52-ФЗ (с изм. и доп.). 1999. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/?ysclid=lv3v7l3p-mf838817890.

мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ [8]. Однако и они не приводят каких-либо конкретных данных об эффективности ПМПРТ в странах СНГ, включая Россию, в контингентах мигрантов. Лишь после 2022 года (что очевидно связано с развитием и усугублением экстремальных условий, прежде всего в РФ) в стране проведена очередная коррекция ПМПРТ.

В итоге изменения ЭпС в экстремальных условиях ее формирования были учтены и стали основанием для внесения изменений в действующий порядок проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления ТБ, утвержденный Приказом МЗ РФ от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления ТБ». С целью повышения до 95% уровня охвата профилактическими медицинскими осмотрами лиц из групп медицинского и социального риска по развитию ТБ Приказом МЗ РФ от 21 февраля 2022 г. № 94н надлежало интенсифицировать проведение медицинских осмотров в группах риска – иностранных граждан или лиц без гражданства с применением новых методов обследования. Что касается методов выявления ТБ, то изменения предусматривали расширенное применение аллерегена туберкулезного рекомбинантного (АТР) препарата (Диаскинтест) у всех детей и подростков, что практически было внедрено раньше.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Приводим результаты исследований, которые проведены в одном из приграничных регионов (субъекте) РФ до начала развития экстремальных условий и по настоящее время. Эпидемия/пандемия COVID-19 затронула население в полной мере, что касается миграционных процессов, то в регионе они только усилились с развитием напряженных действий на границе. В регион, по последним

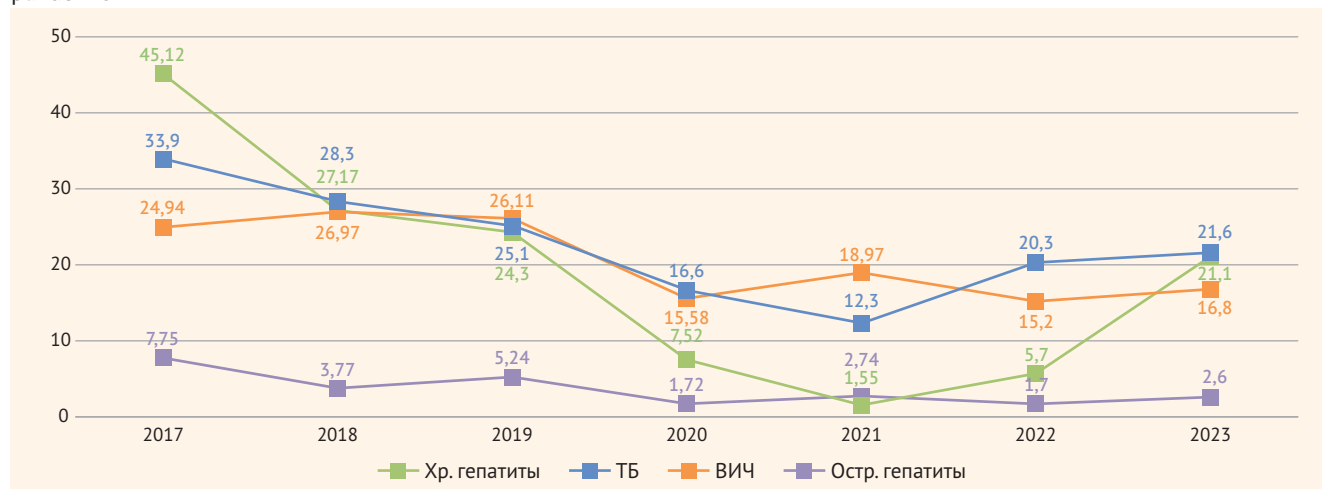
данным, ежегодно прибывали мигранты, неграждане РФ численностью до 3% от постоянного населения, в основном граждане Украины. В этих контингентах до 20% составляли иностранные студенты, обучающиеся в вузах РФ и ежегодно возвращающиеся из отпусков из стран своего постоянного проживания (в большинстве случаев это страны Азии и Африки с неблагоприятной ЭпС по ТБ).

На развитие/создание экстремальных условий изначально повлияла эпидемия/пандемия COVID-19 в регионе, которая, как и прогнозировалось [9], оказала влияние на работу всех заинтересованных служб и ведомств, прежде всего здравоохранения, которые вынуждены были интенсифицировать противоэпидемические мероприятия (карантин, масочный режим, жесткий контроль освидетельствования мигрантов и др.). Однако, как следует из представленных данных на рисунке, это не повлияло отрицательно на ЭпС по ТБ, которая продолжала улучшаться. Однако при экстремальных условиях в 2022–2023 гг. ЭпС изменилась, хотя ситуация с мигрантами стала улучшаться: уменьшилось количество мигрантов, их социальные условия проживания значительно улучшились, снизились барьеры, препятствующие адекватному доступу мигрантов к комплексу услуг по раннему выявлению, диагностике и лечению ТБ.

Что же касается распространения ТБ среди мигрантов в этих условиях, то, используя общепринятые методы и тактику наблюдения этого контингента, определить основные показатели ЭпС не представляется возможным. Можно лишь предположить, что эти показатели вряд ли будут существенно отличаться от показателей для всего населения. Так, в течение формирования ЭпС в экстремальных условиях в регионе из 2 268 впервые выявленных и больных с рецидивом ТБ мигранты составили 1,45%, что достоверно меньше количества таких больных из других групп риска (контингенты пенитенциарных учреждений, ВИЧ-инфицированные, контактные с бактериовыделителями ТБ и др.). Темпы и количество выявляемых больных мигрантов («динамика» их выявления) также были аналогичными в целом по региону.

● **Рисунок.** Заболеваемость социально значимыми инфекционными заболеваниями (СЗИЗ) населения региона в период до и после пандемии COVID-19

● **Figure.** Incidence rates of socially significant infectious diseases (SSIS) in the region's population before and after the COVID-19 pandemic



- **Таблица 1.** Эффективность выявления случаев туберкулеза различными методами
 ● **Table 1.** Effectiveness of identification of TB cases using different methods

Годы	Приоритетные методы выявления ТБ								
	Бактериологические		Лучевые		Иммунологические		Комплексные		Всего
	А	%	А	%	А	%	А	%	А
2017–2019	77	6,05	1155	90,80	5	0,39	35	2,75	1272
2020–2021	30	6,12	387	78,98	14	2,86	59	12,04	490
2022–2023	27	5,34	356	70,36	17	3,36	106	20,95	506
Итог	134	5,91	1898	83,69	36	1,59	200	8,82	2268

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

В связи с указанными возможными изменениями ЭпС среди мигрантов интерес представляла эффективность использования методов выявления случаев ТБ. В табл. 1 отражены изменения, которые наблюдались в тактике использования различных методов выявления среди всего населения, в т. ч., как еще раз следует указать, и мигрантов. Лучевые методы (флюорография + рентгенография) остаются основными, результаты которых являются первоначальным этапом верификации диагноза случая заболевания или рецидива ТБ. Бактериологические методы, включая микроскопию люминесцентным методом, в отличие от первоначальных установок в соответствии с «известной» доктриной DOTS, занимают незначительное место по частоте использования. Постепенно по мере освоения методик и укрепления материально-технической базы территориальной противотуберкулезной службы используются комплексные методы – применяются молекулярно-генетические методы определения наличия возбудителя и его устойчивости к противотуберкулезным препаратам, компьютерная томография, гистологические исследования.

Интерес представляют данные об использовании иммунологических методов [10–16]. В наших наблюдениях их использовали исключительно для выявления ТБ среди детей, включая и из семей мигрантов, применяя препарат АТР (Диаскинтест). В течение наших наблюдений такая тактика не изменилась, частота использования Диаскинтеста в экстремальных условиях только выросла.

Полученные результаты, на наш взгляд, нуждаются в дальнейшем обсуждении, что связано с тактикой применения иммунологических методов для выявления ЛТИ и случаев заболевания среди всего населения, в т. ч. и мигрантов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Пандемия COVID-19 привела во всех странах мира к изменениям многих программ по контролю распространения ТБ, когда впервые в текущем столетии был зарегистрирован рост заболеваемости, в которой дети в возрасте до 15 лет составляют до 12%. Совершенно очевидно, что и в РФ возможно было ожидать подобные

сдвиги в заболеваемости детей и подростков [17]. Ведущие отечественные эксперты проанализировали динамику эпидемической ситуации по ТБ у детей и влияющие на нее факторы и установили, что после окончания пандемии произошел статистически значимый ($p < 0,05$) рост заболеваемости ТБ детей 0–14 лет, в т. ч. в группе 7–14 лет (с 5,6 до 6,3 на 100 000 детей 7–14 лет) [18]. По их мнению, это может быть связано с пандемией COVID-19: повышение эпидемической опасности источников туберкулезной инфекции и увеличение экспозиции их воздействия на детей, прежде всего школьного возраста, которые были переведены на дистанционное обучение. Ожидается ухудшение эпидемической ситуации по ТБ у детей из-за выросшей миграции населения из страны с неблагоприятной эпидемической ситуацией по ТБ – Украины. Продолжилось снижение смертности детей от ТБ, однако предпосылок для его роста после окончания пандемии нет.

В такой ситуации нельзя не согласиться с мнением экспертов ВОЗ, которые ключевым направлением в улучшении ЭпС определили выявление случаев ТБ у детей. Решающее значение при этом имеет своевременное выявление, диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ)¹⁸.

В отечественной фтизиатрии для определения эффективности такой практики учитывали изменение тактики иммунодиагностики (ИмдТБ) в соответствии с Приказом Минздрава России от 21 марта 2017 г. №124н [19].

Использование такой тактика для выявления ТБ, включая ЛТИ, особенно важно и для детей из семей мигрантов (беженцев/переселенцев), прибывших из зон чрезвычайных ситуаций. Вследствие влияния сочетанныхотягощающих социально-средовых и биологических видов факторов может отмечаться снижение уровня резистентности, увеличение доли функциональных отклонений психосоматического генеза, что является «благоприятной» почвой для инфицирования и заболевания ТБ¹⁹.

При проведении наших исследований для оценки эффективности выявления ТБ у детей и подростков различными методами постоянно анализировали официальные

¹⁸ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022.

¹⁹ Жуков СВ. Формирование здоровья детей – вынужденных переселенцев в отдаленном периоде после осложненной чрезвычайной ситуации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2012. Режим доступа: <https://medical-diss.com/medicina/formirovanie-zdorovya-detey-vynuzhdennyh-pereselenstsev-v-otdalennom-periode-posle-oslozhnennoy-chrezvychaynoy-situatsii-1>.

данные о заболеваемости и профилактическом обследовании детей и подростков в регионе (по формам Федерального статистического наблюдения: №8 «Сведения о заболеваниях активным ТБом»; №33 «Сведения о больных ТБ»; №61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» за 2017–2023 гг.). При иммунодиагностике (ИмдТБ) использовали для внутрикожного теста аллерген туберкулезный рекомбинантный АТР (Диаскинтест®) и туберкулин 2 ТЕ ППД-Л.

В регионе в анализируемый период (до и в период усугубления экстремальных ситуаций) с угрозой изменения эпидемической ситуации по ТБ вследствие развития пандемии и усиления миграционных процессов среди населения постепенно внедрялось двухэтапное использование иммунодиагностики среди детей и подростков для выявления ЛТИ и заболевания их ТБ. Двухэтапный скрининг в возрасте 0–7 лет (проба Манту и проба АТР), согласно приказу Минздрава №124н, естественно, вызвал повышенную нагрузку (и не только фтизиатрической службы), такая ситуация изначально отмечалась в ЛПУ с дефицитом медицинского персонала, и прежде всего в сельской местности. Совершенно очевидно, что это приводило к перегрузке фтизиатрической службы и повышенным расходам материальных ресурсов. Объемы же применения АТР при такой тактике зависели от ресурсов каждого лечебного учреждения и компетентности медицинского персонала (врачей и среднего персонала), осуществляющих дифференциальную диагностику поствакцинальной аллергии и ЛТИ (а тем более РППТИ). Понятно, что при сохраняющейся тактике иммунизации БЦЖ использование пробы Манту целесообразно для контроля состояния иммунитета, однако как проба Манту, так и ответы на тесты IGRA являются неполными показателями антимикобактериального иммунитета [20, 21]. Отметим также, что на этом этапе из методов иммунологической диагностики использовали преимущественно препарат АТР, т. к. демонстрировалась более высокая эффективность сравнительно с пробой Манту и лабораторных тестов IGRA с этими же антигенами (ESAT6 и CFP10), но высокая стоимость и ограниченная доступность при недостаточных ресурсах не позволяют использовать их в полном объеме [22, 23]. Тем более впоследствии и ВОЗ в своих директивных документах по результатам обсуждения группой экспертов рекомендаций сообщала, что в настоящее время наиболее чувствительными тестами для измерения клеточно-опосредованного иммунологического ответа с целью выявления инфицирования являются тесты на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (Diaskintest (Generium, РФ)); (Serum Institute of India, Индия); C-TST (ESAT6-CFP10 тест, Anhui Zhifei Longcom, Китай)²⁰. Также ранее в обзоре Кокрейновской библиотеки (Cochrane Database of Systematic Reviews) об эффективности различных методов скрининга ТБ-инфекции у детей приведены аналогичные аргументы [24].

Результаты ИмдТБ в течение периода наблюдения представлены в *табл. 2*. Конечно, в экстремальных условиях формирования ЭпС невозможно исключить кумулятивные

● **Таблица 2.** Характеристика эпидемической ситуации среди детей и подростков при экстремальной ситуации в регионе

● **Table 2.** Characteristics of the epidemic situation among children and adolescents during an emergency in the region

Годы	Заболеваемость/100 000		Обследовано ИмдТБ (в %)	
	Больные	РППТИ	Всего*	Из них с ЛТИ**
2017	7,54	260,95	93,6	14,5
2018	5,52	276,64	92,8	14,4
2019	4,54	316,02	94,9	14,5
2020	3,02	398,10	73,5	12,9
2021	2,55	427,32	93,7	14,4
2022	6,63	315,73	96,5	14,4
2023	5,76	398,49	95,1	12,1

Примечание: *обследовано всего контингента детей и подростков в регионе;
**с положительными реакциями на введение ППД-Л и АТР (DST).

потери в ходе иммунодиагностики ТБ и их основные причины: медицинские отводы, отказы законных представителей детей, незавершенная консультация врача-фтизиатра, применение антигистаминных препаратов, карантины. Однако охват детей ИмдТБ, как следует из *табл. 2*, достаточно высок, чтобы считать достоверными данные о резервуаре инфекции в этой группе риска. При этом отметим, что аналогичные изменения наблюдаются и среди контингентов взрослого населения. Очевидно, приходится согласиться с мнением большинства исследователей об основной причине такой динамики – снижение объемов профилактических осмотров [25]. Действительно, среди детей с увеличением объемов ИмдТБ одновременно выявлен рост их заболеваемости ТБ. Но об эффективности ИмдТБ в это время, если судить приоритетно по частоте выявления у обследованных состояния «ранний период первичной туберкулезной инфекции» (РППТИ) и ЛТИ, делать выводы преждевременно, требуются дальнейшие наблюдения.

В данном обзоре провести анализ использования иммунологических методов, в частности применения Диаскинтеста, только у детей из семей мигрантов не представляется возможным в полной мере, т. к. тактика ИмдТБ среди них такая же, как и среди детского населения всего региона, без дифференциации.

Таким образом, повышение заболеваемости ТБ детей и подростков на региональном уровне за последние 7 лет нельзя полностью ассоциировать с объемами ИмдТБ, однако доказана эффективность применения АТР для выявления РППТИ и ЛТИ в этот период, но требуются дальнейшие наблюдения в данном направлении [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстремальные условия формирования эпидемической ситуации вследствие перенесенной пандемии COVID-19 и возникших чрезвычайных положений в приграничных регионах страны обусловили не только снижения темпов ее стабилизации, но и повышение заболеваемости ТБ как основного социально значимого заболевания. Однако

²⁰ Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Geneva, World Health Organization, 2022 (WHO/UCN/TB/2022.1). Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352802/WHO-UCN-TB-2022.1-eng.pdf?sequence=1>.

созданная и периодически корректируемая нормативно-правовая база и обоснованные ею постоянно контролируемые проводимые противоэпидемические мероприятия в группе риска, в группе мигрантов позволили сохранить стабильную ЭпС. При этом использование иммунологических методов обследования, прежде всего рекомбинантного препарата АТР (Диаскинтест), является целесообразным при формировании группы риска среди детей и подростков с целью раннего выявления туберкулезной инфекции, прежде всего среди детей в семьях мигрантов.

Подводя итоги, следует отметить:

■ созданная нормативно-правовая база по выявлению, лечению и предупреждению распространения ТБ в стра-

не, в т. ч. в группах риска – мигранты и детское население, обеспечила проведение контролируемых противоэпидемических мероприятий при экстремальных условиях формирования эпидемической ситуации;

■ экстремальные условия, в т. ч. пандемия/эпидемия другой этиологии, повлияли на формирование эпидемической ситуации по ТБ, в т. ч. среди детей и подростков, в регионе;

■ доказана эффективность использования иммунологических методов, приоритетно Диаскинтеста, в рассматриваемых группах риска.



Поступила / Received 28.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 13.05.2024

Принята в печать / Accepted 24.05.2024

Список литературы / References

1. Нечаева ОБ, Казанец ИЗ, Сергеев БИ. Влияние миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(8):4–10. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-8-4-10>.
2. Nechaeva OB, Kazanets IE, Sergeev BI. Impact of migration on tuberculosis and HIV epidemic situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(8):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-8-4-10>.
3. Нечаева ОБ. Рекомендации по вопросам контроля за туберкулезом среди мигрантов. СПб.; 2015. 29 с. Режим доступа: https://old.mednet.ru/images/stories/files/CMT/Nechaeva_spb_migranti.pdf.
4. Богородская ЕМ, Литвинов ВИ (ред.). *Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу 2015 г.* М.: МНПЦБТ; 2016. 244 с.
5. Ильченко АД, Богородская ЕМ. Распространенность латентного туберкулеза среди иностранных граждан и лиц без гражданства в городе Москве. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2017;(2):30–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zsdbb>.
6. Il'tchenko AD, Bogorodskaya EM. Latent tuberculosis infection in foreigners and stateless persons admitted in the Moscow city. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(2):30–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zsdbb>.
7. Полетаев ДВ, Флоринская ЮФ. *Осведомленность мигрантов о туберкулезе и ВИЧ-инфекции*. М.: Российский Красный Крест; 2015. 60 с. Режим доступа: <https://migrocenter.ru/themes/igk-migrocenter/media/publications/pdf/2015-mdr-tb-russia-tb-and-hiv-awareness-among-migrants-in-russia-ifrc-icc-2015.pdf>.
8. Карачурина ЛБ, Полетаев ДВ, Флоринская ЮФ, Ватлина ЭС. *Домашние работники в России и Казахстане: оценка положения домашних работников на рынках труда России и Казахстана*. Алматы: Ex Libris; 2014.
9. Зайончковская ЖА, Полетаев ДВ, Доронина КА, Мкртчян НВ, Флоринская ЮФ. *Защита прав москвичей в условиях массовой миграции*. М.; 2014. 120 с. Режим доступа: <https://publications.hse.ru/pubs/share/folder/sq2bb2rqk/141960349.pdf>.
10. Демидова ОВ, Нечаева ОБ. *Вопросы доступа мигрантов к мероприятиям по раннему выявлению, диагностике, профилактике и лечению туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: (аналитический обзор)*. М.; 2016. 66 с.
11. Русакова ЛИ, Кучерявая ДА, Стерликов СА. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в РФ. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(2):553–577. Режим доступа: <https://healthproblem.ru/ru/magazines?text=648>.
12. Rusakova LI, Kucheryavaya DA, Sterlikov SA. Impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis care system in the Russian Federation. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(2):553–577. (In Russ.) Available at: <https://healthproblem.ru/ru/magazines?text=648>.
13. Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(Suppl. 2):S65. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
14. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur Resp J*. 2012;40(S56):416. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P416.
15. 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 Resp J*. 2018;52(S62):PA2733. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=210858>.
16. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova M, Guntupova L, Litvinov V et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur Resp J*. 2013;42(S57):1995. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=127398>.
17. 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>.
18. Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Докторов НП, 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>.
19. 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>.
20. Аksenova 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. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
21. 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. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
22. Старшинова АА, Довгальук ИФ, Осипов НН, Кудлай ДА. Уроки пандемии COVID-19: моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу в зависимости от охвата скринингом населения. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(6):56–65. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-56-65>.
23. Starshinova AA, Dovgalyuk IF, Osipov NN, Kudlay DA. Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic: Simulation of the Tuberculosis Epidemic as a Function of Population Coverage with Screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(6):56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-56-65>.
24. Аksenova VA, Sterlikov SA, Kucheryavaya DA, Gordina AV, Pankova YA, Vasilyeva IA. Эпидемическая ситуация по туберкулезу детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):13–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>.
25. Aksenova VA, Sterlikov SA, Kucheryavaya DA, Gordina AV, Pankova YA, Vasilyeva IA. Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(11):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>.
26. Богородская ЕМ, Слогоцкая ЛВ, Шамуратова ЛФ, Севостьянова ТА. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):29–38. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>.
27. Bogorodskaya EM, Slogotskaya LV, Shamuratova LF, Sevostyanova TA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents by two intracutaneous tests: with tuberculin and tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(11):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>.

20. Boussiotis V, Tsai E, Yunis E, Thim S, Delgado JC, Dascher CC et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J Clin Invest*. 2000;105(9):1317–1325. <https://doi.org/10.1172/JCI9918>.
21. Thye T, Browne E, Chinbuah M, Gyapong J, Osei I, Owusu-Dabo E et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005420>.
22. Owusu-Edusei K, Winston CA, Marks SM, Langer A, Miramontes R. Tuberculosis test usage and medical expenditures from outpatient insurance claims data, 2013. *Tuberc Res Treat*. 2017;2017:3816432. <https://doi.org/10.1155/2017/3816432>.
23. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(2):16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>.
24. Vonasek B, Ness T, Takwoingi Y, Kay AW, van Wyk SS, Ouellette L et al. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(6):CD013693. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013693.pub2>.
25. Павленок ИВ, Турсунова НВ, Ставицкая НВ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского и подросткового населения Сибирского федерального округа в 2020–2022 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(1S):6–12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-6-12>.
26. Павленок ИВ, Турсунова НВ, Ставицкая НВ. Tuberculosis Situation in Children and Adolescents in the Siberian Federal District in 2020–2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(1S):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-6-12>.
26. Стерликов СА, Казыкина ТН. Система иммунодиагностики туберкулеза: анализ возможных потерь пациентов для регистрации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(2):18–23. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-18-23>.
26. Sterlikov SA, Kazykina TN. Tuberculosis Immunodiagnosis System: Analysis of Potential Losses of Patients for Registration. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(2):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-18-23>.

Информация об авторе:

Коломиец Владислав Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; vlacom@mail.ru

Information about the author:

Vladislav M. Kolomietz, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; vlacom@mail.ru

Опыт применения комбинированного растительного препарата в лечении острого риносинусита у детей

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

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

К.А. Екушов, <https://orcid.org/0000-0002-1104-6499>, ekushov.kirill@mail.ru

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

Резюме

Введение. Риносинусит, наряду с аденоидитом, занимает лидирующее место по частоте встречаемости среди взрослого и детского населения. В России в год регистрируется порядка 10 млн случаев риносинусита.

Цель. Изучить эффективность и безопасность секретолитических препаратов в лечении острого риносинусита у разных групп пациентов, особенности протекания риносинусита у пациентов с сопутствующими заболеваниями иммунной системы.

Материалы и методы. Для анализа было отобрано 98 медицинских карт детей с установленным при первичном осмотре оториноларинголога на основании жалоб, данных анамнеза и рентгена околоносовых пазух диагнозом «острый синусит». Из них в 1-ю группу вошло 60 детей в возрасте от 3 до 15 лет (23 девочки и 37 мальчиков). В 2-ю группу было отобрано 38 иммунокомпрометированных детей в возрасте от 3 до 12 лет (18 девочек и 20 мальчиков).

Результаты. В группе пациентов, не имеющих онкогематологических заболеваний (1-я группа), бактериальный синусит в среднем длился от 6 до 12 дней при стандартной схеме лечения; при терапии с включением лекарственного растительного препарата комплексного действия Синупрет дети в среднем болели 6,46 дня, а у пациентов, не получавших лекарственный растительный препарат, средняя длительность заболевания была на 3 дня больше, составляя 9,54 дня. Пациенты, имеющие различные иммунокомпрометирующие заболевания, получающие специфическую иммуносупрессивную терапию, в среднем болели значительно дольше – от 8 до 16 дней с применением системной антибактериальной терапии. При этом средняя длительность синусита у пациентов, дополнительно принимавших Синупрет, составляла 7,5 дня, что было почти на 5 дней меньше (12,4), чем у пациентов, получающих лечение без применения растительного лекарственного препарата Синупрет. Также приведены результаты лечения пациентов, получающих несколько иммуносупрессорных средств, имеющих реакцию «трансплантат против хозяина», цитопению и другие неблагоприятные факторы.

Выводы. Включение в схему лечения растительного лекарственного препарата комплексного действия значительно улучшает положительный эффект терапии, уменьшает срок и интенсивность клинических проявлений независимо от наличия у пациента иммунологических заболеваний и иммунокомпрометирующих состояний.

Ключевые слова: синусит, компьютерная томография, онкогематология, мукоцилиарный транспорт, клинические рекомендации

Для цитирования: Карпищенко СА, Роднева ЮА, Екушов КА. Опыт применения комбинированного растительного препарата в лечении острого риносинусита у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(11):37–47. <https://doi.org/10.21518/ms2024-282>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using a combination of herbal preparations in the treatment of acute rhinosinusitis in children

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

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

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

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

Abstract

Introduction. Rhinosinusitis, along with adenoiditis, holds leading positions in terms of incidence among adults and children. About 10 million cases of rhinosinusitis per year are reported in Russia.

Aim. To study the effectiveness and safety of secretolytic drugs in the treatment of acute rhinosinusitis in different groups of patients, features of the course of rhinosinusitis in patients with concomitant disorders of the immune system.

Materials and methods. A total of 98 medical records of children with acute sinusitis that was diagnosed by an otolaryngologist during the initial examination based on complaints, past medical history data and paranasal sinuses x-rays were selected for analysis. Of these, 60 children aged 3 to 15 years (23 girls and 37 boys) were included in Group 1. 38 immunocompromised children aged 3 to 12 years (18 girls and 20 boys) were included in Group 2.

Results. In the group of patients without oncohematological diseases (Group 1), the average duration of bacterial sinusitis was from 6 to 12 days, if the standard treatment regimen was used; if therapy included Sinupret complex-action herbal medicine, children were ill for an average of 6.46 days, and the average duration of the disease in patients who did not receive the herbal

medicine was 3 days longer, totalling to 9.54 days. Patients with various immunocompromising diseases, who received specific immunosuppressive therapy, on average were ill significantly longer – from 8 to 16 days on systemic antibacterial therapy. Moreover, the average duration of sinusitis in patients, who additionally used Sinupret was 7.5 days, which was almost 5 days less (12.4) than in patients, who received treatment without Sinupret herbal medicine. The article also presented the results of treatment of patients receiving several immunosuppressive drugs, who had a graft-versus-host reaction, cytopenia and other unfavorable factors.

Conclusion. The inclusion of the herbal medicine with complex action in the treatment regimen significantly improves the positive effect of therapy, reduces the duration and intensity of clinical presentations, even if a patient has immunological diseases and immunocompromising conditions.

Keywords: sinusitis, computed tomography, oncohematology, mucociliary transport, clinical recommendations

For citation: Karpishchenko SA, Rodneva IuA, Ekushov KA. Experience of using a combination of herbal preparations in the treatment of acute rhi-nosinusitis in children. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(11):37–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-282>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) у ребенка – остро возникшее воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух длительностью менее 12 нед. на фоне вирусной, реже бактериальной, инфекции с вовлечением одной и более пазух или их зачатков, имеющих два и более клинических симптома риносинусита, согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS 2020) и Российским клиническим рекомендациям 2021 г. [1, 2].

До 98% острых риносинуситов протекает на фоне острой респираторной вирусной инфекции, которая может составлять у детей до 10–12 эпизодов в год [3].

Встречаемость ОРС в структуре острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей различна: в Соединенных Штатах Америки составляет около 16%, в Европе – до 5%, в России этот показатель в амбулаторной практике составляет 15% [4]. Согласно исследованию, в Москве на 100 тыс. населения приходится 1 420 случаев острого риносинусита. Заболеваемость значимо зависит от региона проживания, плотности населения в нем, сезонности, доступности медицинской помощи, соблюдения санитарно-гигиенических норм в детских садах и школах, также осведомленности населения о мерах профилактики и медицинского персонала о возможностях своевременной диагностики и лечения [3].

До 40% острая патология околоносовых пазух составляет в структуре стационарных эпизодов заболеваемости лор-органов [5]. Те же 40% приходятся на воспаление непосредственно верхнечелюстных пазух [5].

У нас в стране ОРС в год болеет более 10 млн человек в России, при этом ОРС в России занимает 5-е место по частоте назначения системной антибактериальной терапии, что не всегда является оправданным и чаще делается без предварительной верификации возбудителя [5]. В США 21% рецептов на антибиотик выписывается педиатром именно на лечение острого риносинусита [5]. Таким образом, сохраняется рост антибиотикорезистентности и ненужных побочных эффектов, что способствует рецидивированию и хронизации процесса. Все вышеперечисленное значимо снижает качество жизни ребенка

и мешает его социальной адаптации, увеличивает количество дней, проведенных на больничном, а также повышает расходы родителей на многочисленные и зачастую ненужные, а то и вредные лекарственные препараты.

ОРС как самостоятельное заболевание чаще имеет вирусную этиологию: риновирус – 11,0%, аденовирус – 12,3%, РС-вирусы – 2,4%, другие вирусы негриппозной этиологии – 73,9%. Бактериальные риносинуситы характерны для пациентов с иммунокомпрометирующими заболеваниями [6, 7]. Также острый риносинусит может иметь посттравматический характер, смешанный и аллергический (табл. 1).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ОРС у ребенка – это многофакторное заболевание, не имеющее специфических клинических проявлений. Нередко возникает затруднение дифференцировки между непосредственно ОРВИ, острым риносинуситом, острым аденоидитом, аллергическим ринитом. Сложность постановки диагноза также связана с невозможностью сбора точных жалоб из анамнеза в связи с возрастом ребенка. Дети младшего возраста не всегда дифференцируют жалобы, младшего и старшего возраста могут приуменьшать/скрывать выраженность жалоб, опасаясь возможности болезненности предстоящего лечения. Тяжесть синусита зависит от наличия осложнений и выраженности болевого синдрома, температурной реакции (табл. 2). Поэтому использование визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) оценки тяжести имеет малую информативность у детей до 8 лет [6].

● **Таблица 1.** Этиология синусита [7]

● **Table 1.** Etiology of sinusitis [7]

Тип патологии	Бактерии	Вирусы	Грибы
Синусит	• <i>Streptococcus pneumoniae</i> (30–35%) • <i>Haemophilus influenza</i> (20–70%) • <i>Moraxella catarrhalis</i> (20%) • <i>Staphylococcus aureus</i> (60%), <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>	• Аденовирус • Эпштейн-Барр вирус • Риновирус • Вирус гриппа и парагриппа • Бокавирус • Коронавирус • Респираторно-синцитиальный	• <i>Aspergillus</i> • <i>Alternaria</i> • <i>Bipolaris</i> • <i>Curvularia</i> species

● **Таблица 2.** Дифференциальная диагностика заболеваний носоглотки
 ● **Table 2.** Differential diagnosis of nasopharyngeal diseases

Заболевание Симптом	Острый синусит	Острый риноаденоидит	Инородное тело полости носа	ОРВИ	Аллергический ринит
Повышение температуры	+++ **	++ *	++ ***	++++ ***	-
Головная боль	+++ ***	++ **	++ *	++++ ***	+ *
Лицевая боль	++++ **** ++ у детей младшего возраста редко **	-	++ *	++ **	-
Затруднение носового дыхания	++++ ***	++++ ***	**** одностороннее ***	+++ ***	++++ ***
Выделения из носа слизистые	+++ ***	+++ **	++ *	++ ***	++++ ***
Выделения из носа гнойные	++++ ***	+++ ***	++++ ****	-	-
Стекание по задней стенке глотки отделяемого	+++ ***	++++ ***	++ **	+ **	+ *
Гнусавость	++++ ***	++++ ***	++ **	++ *	+++ **
Кашель	++ **	+++ ***	-	+++ **	+ ***
Заложенность ушей	+++ ***	++++ ***	-	++ ***	++ ***
Зуд в носу и чихание	+ *	-	++ **	+++ ***	++++ ***
Слезотечение	-	-	-	+ *	++++ ***
Общее недомогание	+++ ***	++ *	++ **	++++ ***	-
Отек век	++ ***	-	++ *** При длительном нахождении с воспалением	+ *	+++ ***
Внутриорбитальные осложнения Внутричерепные осложнения					
Наличие остановок дыхания во сне (зависит от изначальной степени гипертрофии аденоидов, массы и возраста ребенка, наличия рефлюксной болезни)	+ *	++++ ***	-	++ **	+++ **
Неприятный запах из носа	++ ***	++ ***	++++ ***	-	-
Предшествующий эпизод ОРВИ	++++	++++	-	++++	-

Примечание. Встречаемость симптомов: **** Очень часто. *** Часто. ** Редко. * Очень редко, не должно встречаться при данной патологии. Выраженность симптомов в случае их наличия:
 *** Значимо выражены. ** Выражены. * Слабо выражены.

Как видно из *табл. 2*, грань между острым риносинуситом и аденоидитом достаточно условная, в такой ситуации может помочь знание об аденотомии в анамнезе, возрастном аспекте (в возрасте старше 10 лет симптомы с большей вероятностью будут указывать на синусит), частота рецидивирования и выраженность проявлений [6].

Согласно EPOS 2020 диагноз острого бактериального риносинусита, требующего применения системного антибактериального лечения, устанавливается при наличии минимум двух критериев [1]:

- рост С-реактивного белка, повышенное оседание эритроцитов в крови (СОЭ), лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$;
- гнойное отделяемое из носа продолжительностью от 3 дней;
- выраженный болевой синдром – лицевые/головные боли;
- вторая волна симптомов, после стихания/небольшого периода благополучия;
- локализация процесса с одной стороны;
- повышенная температура тела от 38°C .

Среднетяжелая и тяжелая степень острого риносинусита, угроза осложнений или их наличие, отсутствие эффекта от консервативной терапии, легкая степень тяжести при наличии иммунокомпрометирующих заболеваний или мукоцилиарной недостаточности (муковисцидоз) требуют назначения системного антибиотика согласно возрасту и массе ребенка [6].

Исход лечения, протекание заболевания, сроки выздоровления во многом зависят от своевременности проведения диагностических мероприятий. Отдельного внимания заслуживает инструментальная диагностика риносинусита, в связи с тем, что нередко стараются избежать, например, исследований с рентгенологической нагрузкой или исследований инвазивных. Однако не всегда сбора анамнеза, со слов родителей и ребенка, достаточно. В детской практике нередко педиатр и оториноларинголог сталкиваются со сложностью своевременной диагностики. При отсутствии должного лечения возникает хронизация процесса. Так, в структуре общей заболеваемости на 2019 г. хронический риносинусит составил от 1,42–35% по разным регионам [6]. Вместе с тем согласно исследованию У.С. Малявиной, проведенному на базе Национального центра здоровья детей г. Москвы в период с 2016 по 2020 г., выявлен низкий процент выявляемости детского хронического риносинусита по обращаемости на уровне амбулаторного звена – 0,005–0,1%. При этом госпитализированных детей с данной патологией выявлено 2%¹. Разница в показателях указывает на несоответствие данных амбулаторной помощи и стационарной, говорит о низкой осведомленности о возможностях диагностики патологий, недостаточном лечении в период острого риносинусита, что приводит к возникновению хронического процесса².

В своей практике мы часто сталкиваемся с мнением педиатров о невозможности возникновения синусита у детей до 5 лет в связи с отсутствием околоносовых пазух. Данное

ошибочное мнение приводит к неверным диагнозам, а значит, и недостаточному лечению. Необходимо помнить, что решетчатые пазухи и верхнечелюстные являются клинически значимыми с рождения (*рис. 1, 2*), а сроки развития лобных и клиновидных пазух являются крайне вариабельными. Например, одна из самых труднодоступных пазух может начать развиваться с 3 мес. жизни ребенка, а на долю изолированного сфеноидита в детской практике приходится до 2,7% от всех синуситов [8]. Отметим клиническое наблюдение из нашей практики синусита у ребенка 7 мес. с поражением клеток решетчатого лабиринта и обеих верхнечелюстных пазух, с развитием абсцесса орбиты. Данная патология потребовала эндоскопической синусотомии.

● **Рисунок 1.** Абсцесс орбиты на фоне острого риносинусита у ребенка 7 мес.

● **Figure 1.** Orbital abscess due to acute rhinosinusitis in a 7-month-old child.



● **Рисунок 2.** Компьютерная томография ребенка 7 мес. Тотальное затемнение правой верхнечелюстной пазухи с разрушением ее стенок патологическим процессом, сохранение воздушности левой верхнечелюстной пазухи.

● **Figure 2.** Computed tomography image of a 7-month-old boy. Total opacity of the right maxillary sinus with pathological destruction of its walls, preservation of the left maxillary sinus pneumatization



¹ Малявина У.С. Особенности течения, диагностики и хирургического лечения хронического синусита в детском возрасте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.03. М.; 2021. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/osobennosti-techeniya-dagnostiki-i-khirurgicheskogo-lecheniya-khronicheskogo-sinusita-v-det>.

² Там же.

К информативным инструментальным методам диагностики относится эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки, рентген околоносовых пазух, компьютерная томография. К основным лабораторным исследованиям – общеклинический анализ крови, С-реактивный белок, уровень прокальцитонина, бактериологическое исследование назального секрета, а также пунктата [7]. Воспалительные маркеры позволяют выявить вероятность бактериального характера воспаления и обосновать необходимость антибактериальной терапии [7].

В детской практике для диагностики безопасно использование гибкого эндоскопа – фиброскопа 2,4 мм диаметром [9]. Это информативный и безболезненный метод, применим у детей младшего возраста, не имеет лучевой нагрузки и не требует общей анестезии [10]. Важно сохранение изображения проводимой эндоскопии на любой носитель, что снизит риск субъективности оценки исследования [10].

Компьютерная томография околоносовых пазух (КТ ОНП) – наиболее информативный, широко используемый метод, выполнимый у детей любого возраста [11]. Для детей, особенно младшего возраста, данный метод информативнее рентгенограммы в связи со сложностью визуализации на рентгенограмме пазух, находящихся в стадии развития. Согласно исследованию, результат оценки состояния верхнечелюстных пазух на рентгенограмме и томографии совпадает в 77%, относительно остальных пазух – в 34% [6]. Седация часто не требуется благодаря скорости проведения томографии – 12 с, а лучевая нагрузка минимальна. Запись томографии на разные цифровые носители дает возможность многократной оценки исследования, что снижает субъективность оценки.

В основе патогенеза риносинусита вне зависимости от этиологического фактора лежит нарушение работы мукоцилиарной системы околоносовых пазух [12]. В последнее время проведено несколько крупных исследований, которые продемонстрировали корреляцию между состоянием мукоцилиарного клиренса и тяжестью протекания ОРС у детей. Исследование, проведенное в 2021 г. на базе Детского городского многопрофильного клинического центра им. К.А. Раухфуса (Санкт-Петербург, Россия), выявило, что количество клеток с подвижными цилиями при остром риносинусите в 2 раза меньше, чем при хроническом риносинусите, и в 5 раз меньше при отсутствии риносинусита [13]. Также острое воспаление слизистой характеризуется значимым уменьшением частоты биения цилий на 53% от нормы, их укорочением на 51%, при этом выживаемость клеток на 55% меньше, чем у детей, не имеющих острой воспалительной патологии пазух [13]. Авторы продемонстрировали, что именно при ОРС наиболее выражены дегенеративные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, а нарушение мукоцилиарного транспорта максимально [13].

Мукоцилиарная система представлена однослойным многоядным эпителием и надэпителиальной структурой, которая состоит из секрета, содержащего жирные кислоты, фосфолипиды, иммуноглобулины, мукопротеиды, что определяет его поверхностную активность. Снижение поверхностной активности приводит к повышению адсорбции

эпителия, увеличивает глубину повреждения слизистой [14]. Выработка секрета необходима для корректной работы реснитчатого эпителия и составляет поверхностное натяжение. В исследовании кафедры оториноларингологии и офтальмологии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского продемонстрировано, что при синусите, особенно гнойном, в первые 5 сут. заболевания значительно снижается поверхностная активность надэпителиальной структуры мукоцилиарной системы и сохраняется сниженной до 28 дней [14]. Острый воспалительный процесс ведет к структурным нарушениям слизистой – десквамации клеток эпителия, нарушению барьерной функции плазматических мембран (увеличению их проницаемости) – запускает комплекс активации специфических и неспецифических факторов защиты, уменьшает частоту биения цилий и их длину, время выживаемости клеток с подвижными цилиями [15]. Такие патологические факторы нарушают мукоцилиарный клиренс и способствуют развитию у детей острого риносинусита, аденоидита, острого среднего отита [7]. Возникающий отек слизистой изменяет газообмен, уменьшает парциальное давления кислорода в крови, что останавливает окислительно-восстановительные процессы и приводит к алкалозу слизи [7].

ТЕРАПИЯ

В связи со всем вышесказанным успех лечения синусита напрямую зависит от восстановления работы мукоцилиарной системы полости носа и околоносовых пазух. Согласно клиническим рекомендациям, целесообразно назначение мукоактивной терапии с дифференцированным действием, направленным на нормализацию продукции секрета, уменьшение его вязкости, увеличение дренажной функции за счет секретомоторного действия [16].

К такой терапии относится применение комбинированного растительного лекарственного препарата Синупрет («Бионорика СЕ», Германия), являющегося оригинальным препаратом, что гарантирует его эффективность и высокий профиль безопасности [17]. Важно, что препарат выполняет ряд функций, позволяет минимизировать назначение дополнительных лекарственных средств, тем самым избегая полипрагмазии. Фармакологическое действие препарата включает противовоспалительное, противоотечное, секретолитическое и секретомоторное, противовирусное, а также антибактериальные свойства [18]. Все фармакологические свойства препарата подтверждены целым рядом доклинических исследований, а клиническая эффективность обобщена в систематических обзорах [19, 20]. Крайне важным эффектом является потенцирование действия антибактериальных препаратов, что впервые было описано в 90-х гг. прошлого века в плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в Германии [21].

Бережное воздействие на организм биологически активных веществ, входящих в состав Синупрета, позволяет его использовать у детей с 2 лет (табл. 3). Учитывая комбинацию широкого фармакологического действия препарата, рекомендовано его назначение в лечении

● **Таблица 3.** Химический состав Синупрета и его эффекты
● **Table 3.** Chemical composition and effects of Sinupret

Составляющая часть/ эффект	Вербена лекарственная (<i>Verbena officinalis</i>)	Черная бузина (<i>Sambucus nigra</i>)	Горечавка желтая (<i>Gentianae lutea</i>)	Щавель горький (<i>Rumex</i>)	Первоцвет, или примула (<i>Primula veris</i>)
Химический состав	вербенин, аукубин, хастазид, стероиды (ситостерин), тритерпеноиды (лупеол, урсоловая кислота), флавоноиды, артемизинин С, микроэлементы, эфирные масла	гликозиды, холин, рутин; алкалоиды кониин и сангвинарин; каротин; кислоты: аскорбиновая, уксусная, яблочная, хлорогеновая, кофейная, валериановая и др.; дубильные вещества, пентозаны, смолы, минеральные соли, антоцианы, самбуцин, хризантемин, эфирные масла, тритерпеновые соединения, метиловый эфир урсоловой кислоты, бетулин, α-амирин, β-ситостерин, цериловый спирт, фитостерины	гликозиды генциопикрин и амарогенцин, алкалоид генцианин, иридоиды, флавоноиды, катехины, аскорбиновая кислота, пектины, эфирное масло, дубильные вещества	антрахинон, хризофановая кислота, эмодин, хризофанол; флавоноиды, органические кислоты (щавелевая, кофейная и др.), витамин К, эфирное масло, смолы, железо, аскорбиновая кислота и каротин	аскорбиновая кислота, сапонины, агликоны
Противовоспалительный	+	+		+	+
Противовирусный	+				+
Антибактериальный				+	+
Противоотечный	+	+		+	+
Секретолитический	+	+	+	+	+
Секретомоторный	+	+	+	+	+

пациентов с острой и хронической патологией верхних дыхательных путей, в т. ч. у сложной группы пациентов с бронхиальной астмой, муковисцидозом, иммунокомпрометированных больных [17, 18].

Отдельную сложную группу пациентов представляют пациенты с иммунокомпрометирующими заболеваниями: сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией, аутоиммунными заболеваниями, пациенты после трансплантации органов, с онкологическими и гематологическими заболеваниями, с синдромом костномозговой недостаточности, получающие противоопухолевую терапию, а также пациенты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Сложность лечения таких больных обусловлена рисками развития кровотечений, длительностью миелосупрессии, органной токсичностью, эндокринопатиями, разрушением естественных барьеров, нарушениями питания, роста, развития, психического здоровья и главным образом высоким риском развития сложноконтролируемых инфекционных осложнений. Прогресс в лечении таких заболеваний во многом зависит от качества сопроводительной терапии данных состояний.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность комбинированного растительного лекарственного препарата комплексного действия Синупрет в лечении острого риносинусита у разных групп пациентов, а также особенности протекания риносинусита у пациентов с сопутствующими заболеваниями иммунной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1 ноября 2023 г. по 1 марта 2024 г. выполнен ретроспективный анализ медицинских карт на базе клиники «21 ВЕК» и НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с диагнозом «острый синусит». Исследование заключалось

в анализе сроков выздоровления, необходимости использования двух курсов системного антибиотика в случае прогрессирования заболевания, необходимости дополнительных методов лечения в виде перемещения по Проетцу и/или пункции верхнечелюстных пазух в зависимости от применения секретолитического противовоспалительного препарата Синупрет. Целью анализа являлось проследить взаимосвязь сроков выздоровления и проводимого лечения в разных группах пациентов, выявить возможность минимизировать количество лекарственных препаратов и инвазивных манипуляций при лечении синуситов, а также установить целесообразность назначения подобных препаратов у детей с иммунокомпрометирующими заболеваниями, в т. ч. с несостоятельностью респираторного эпителия при реакции «трансплантат против хозяина», сравнить сроки выздоровления разных групп детей в зависимости от терапии.

Первую группу составили 60 медицинских карт детей – 23 девочки и 37 мальчиков (средний возраст 8,8 года). На первичном осмотре оториноларингологом на основании жалоб, анамнестических данных, данных рентгена околоносовых пазух был установлен диагноз «острый риносинусит» с различным объемом вовлечения околоносовых пазух.

Вторую группу составили пациенты, получавшие терапию на базе клиники СПбГМУ Павлова И.П. НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 1 декабря 2023 г. по 1 апреля 2024 г. Проведен ретроспективный анализ 38 медицинских карт детей с диагнозом «острый синусит» – 18 девочек и 20 мальчиков (средний возраст 6,9 года). Все пациенты 2-й группы входили в группу иммунокомпрометированных пациентов: 24 пациента имели в анамнезе трансплантацию гемопоэтических клеток в срок от 1 мес. до 3 лет, из них 17 имели хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» и получали иммуносупрессивную

терапию в разном количестве, 14 находились на этапе получения противоопухолевой терапии. Структура основного заболевания: острый лимфобластный лейкоз ($n = 23$), апластическая анемия ($n = 3$), мукополисахаридоз ($n = 8$), лимфома ($n = 4$).

Длительность жалоб от начала заболевания составляла от суток до семи, до первичного обращения лечения пациенты не получали.

Критерием исключения для 1-й группы являлись наличие бронхиальной астмы, аутоиммунных, иммунокомпрометирующих заболеваний, цилиарной недостаточности в анамнезе, наличие третьей степени гипертрофии аденоидов, полипов и образований полости носа, наличие хронического тонзиллита, острой патологии глотки, острой патологии нижних дыхательных путей, отсутствие лейкоцитоза в клиническом анализе крови.

Критерием исключения во 2-й группе являлся синусит в анамнезе, в исследование вошли пациенты только с первично выявленным острым синуситом.

Наличие тубоотита, среднего катарального и серозного отита не являлось критерием исключения и наблюдалось в 1-й группе у 24 человек при отоскопии: тубоотит с одной или двух сторон ($n = 9$), катаральный средний отит с одной или с двух сторон ($n = 9$), серозный средний отит с одной или с двух сторон ($n = 6$). В группе пациентов с онкогематологическим заболеванием явлений отита, тубоотита не наблюдалось. Таким образом, анализ проводился на основании схожих данных лабораторных показателей: клинический анализ крови, в котором зафиксированы повышенное СОЭ и уровень лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ); схожих анамнестических данных.

Основные жалобы: затруднение носового дыхания, выделения из носа от белесых до желтых, гнусавость голоса, дискомфорт в проекции околоносовых пазух, стекание слизи по задней стенке глотки, повышенная температура тела.

Всем больным в 1-й группе для уточнения локализации процесса был выполнен рентген околоносовых пазух с результатами: односторонний верхнечелюстной синусит с экссудативным компонентом ($n = 20$), двусторонний верхнечелюстной синусит с тотальным затемнением верхнечелюстных пазух и этмоидитом ($n = 17$), двусторонний верхнечелюстной синусит с тотальным затемнением одной

верхнечелюстной пазухи, субтотальным другой в сочетании с этмоидитом ($n = 11$), двусторонний верхнечелюстной синусит с субтотальным затемнением пазух в сочетании с катаральным фронтитом, этмоидитом ($n = 12$).

Всем пациентам проведен курс терапии согласно клиническим рекомендациям:

■ системная антибактериальная терапия ($n = 60$), одним из препаратов: амоксициллин + клавулановая кислота 45 мг/кг/сут; кларитромицин 15 мг/кг/сут; цефуроксим 30 мг/кг/сут;

■ назальный комбинированный спрей антибактериальный ($n = 60$), одним из препаратов: фрамицетин, топический комбинированный препарат, флуимуцил антибиотик;

■ элиминационно-ирригационная терапия ($n = 56$);

■ деконгестанты ($n = 44$);

■ секретолитическая терапия препаратом Синупрет ($n = 34$) (рис. 3).

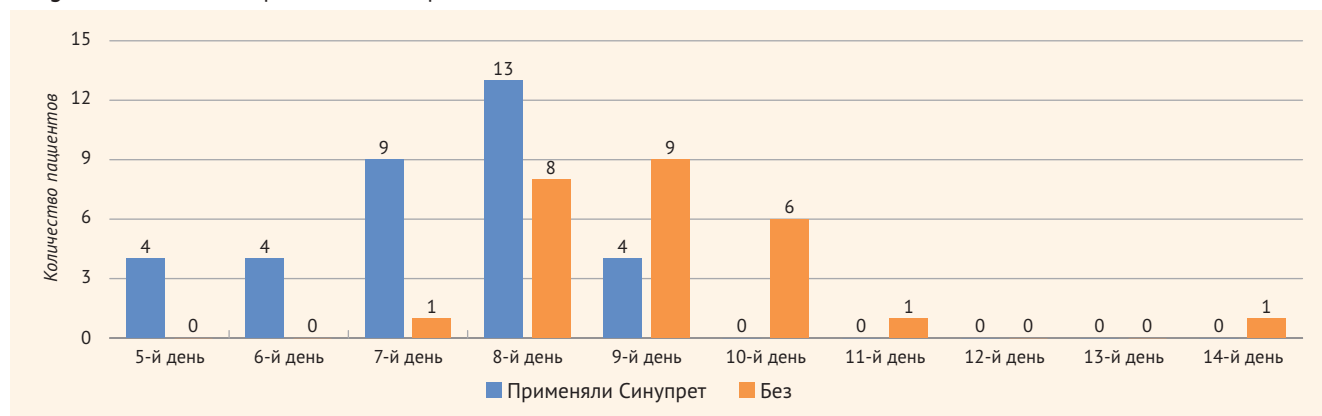
Улучшение оценивалось по купированию первичных жалоб, нормализации риноскопической картины, нормализации уровня лейкоцитов и СРБ, тенденции к снижению или нормализации показателя СОЭ. Рентген-контроль выполнен 34 пациентам. В остальных случаях ориентировались на клиническую картину и результаты повторных анализов крови, пункцию верхнечелюстных пазух. Пункция верхнечелюстных пазух выполнена 9 пациентам. В основном в тех клинических ситуациях, когда был выявлен также фронтит, средний отит, не было эффекта или ухудшения при приеме системной антибактериальной терапии. При этом 7 пациентов из 9, получивших пункционную терапию, не получали на начальном этапе лечения секретолитическим препаратом.

Не все пациенты получали деконгестанты в связи с отказом родителей их применять. Ни у одного пациента не выявлена аллергическая реакция на препараты. Перемещения по Проетцу в количестве трех процедур ежедневно выполнялись 41 пациенту. В остальных случаях либо выполнялась пункция верхнечелюстных пазух на первичных этапах лечения, либо родители пациентов отказались от проведения перемещения по разным причинам.

Всем пациентам 2-й группы выполнена компьютерная томография околоносовых пазух: $n = 38$ – наличие экссудативного компонента в верхнечелюстных пазухах, из

● **Рисунок 3.** Терапия пациентов 1-й группы

● **Figure 3.** Treatment of patients in Group 1



них $n = 5$ – явления этмоидита, $n = 2$ – явления фронтита, косто-деструктивных изменений не было; им не выполнялось перемещение по Проетцу в связи с повышенной кровоточивостью слизистой. Всем выполнено пункционное лечение: 1 ($n = 38$), 2 ($n = 13$), 3 ($n = 4$). Детям в возрасте с 3 до 9 лет пункция проведена в седации для избегания рисков кровотечения с учетом тромбоцитопении разной степени.

Для наглядности пациенты 2-й группы были объединены в подгруппы по терапии и срокам выздоровления, всем пациентам проводилась системная антибактериальная терапия, применяли назальные спреи: фрамицетин + топический комбинированный препарат, элиминационно-ирригационную терапию, деконгестанты, иммуносупрессивную терапию.

Были некоторые различия в терапии по выбору антибактериальных препаратов и дополнительных назначений, а также фиксировались нежелательные реакции у пациентов, обусловленные отягощенным анамнезом:

Первая подгруппа ($n = 10$) (среднее количество дней болезни 7,5):

амоксциллин + клавулановая кислота 90 мг/кг/сут + цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в 2 раза в день; секретолитическая терапия препаратом Синупрет; наблюдалась реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), легкая степень.

Вторая подгруппа ($n = 10$) (среднее количество дней болезни 12,4):

Системная антибактериальная терапия: амоксициллин + клавулановая кислота 90 мг/кг/сут + кларитромицин 15 мг/кг/сут; наблюдалась реакция РТПХ, легкая степень.

Третья подгруппа ($n = 9$) (среднее количество дней болезни 12,7):

амоксциллин + клавулановая кислота 90 мг/кг/сут + меронем 10 мг/кг каждые 8 ч в/в ($n = 9$); секретолитическая терапия препаратом Синупрет; химиотерапия (ПХТ); наблюдалась реакция РТПХ, цитопения, сопутствующее воспаление нижних дыхательных путей.

Четвертая подгруппа ($n = 9$) (среднее количество дней болезни 15,6):

амоксциллин + клавулановая кислота 90 мг/кг/сут + цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в 2 раза в день + тигацил 1 мг/кг/сут в/в 2 раза в день ($n = 9$); иммуносупрессия, ПХТ, РТПХ, Цитопения, сопутствующее воспаление нижних дыхательных путей.

В двух подгруппах в терапию была включена секретолитическая терапия препаратом Синупрет (рис. 4).

Выбор первичной системной антибактериальной терапии был эмпирический, далее коррекция по чувствительности на 4-й день, полученной при пункцие флоры (табл. 4). Ассоциация возбудителей в 78,9%. Вопрос терапии обсуждался с лечащим врачом-гематологом.

Улучшение/выздоровление устанавливалось на основе снижения СРБ по данным контрольной компьютерной томографии, купирования или уменьшения интенсивности жалоб. Оценка риноскопической картины не имела ценности у данной группы пациентов, на уровень лейкоцитов также невозможно было ориентироваться у пациентов, имеющих цитопению. Осложнений терапии не выявлено ни в одном случае.

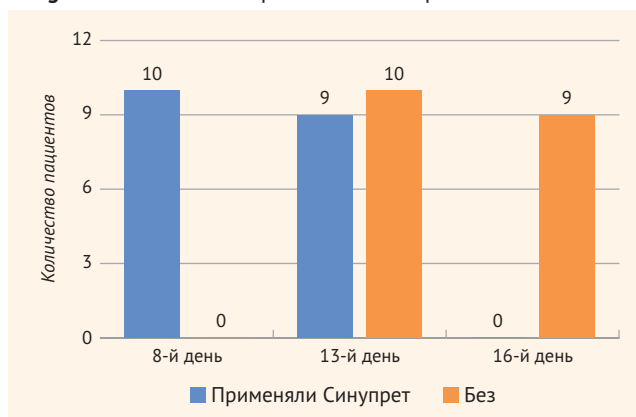
РЕЗУЛЬТАТЫ

■ В группе пациентов, не имеющих онкогематологических заболеваний, бактериальный синусит длился от 5 до 14 дней при стандартной схеме лечения. При этом пациенты, получающие дополнительно растительный лекарственный препарат с комплексным действием Синупрет, в среднем болели 7 дней, у пациентов, не получающих фитотерапию, эпизод риносинусита в среднем длился на 2,11 дня больше и составлял 9,11 дня;

■ пациенты, имеющие различные иммунокомпрометирующие заболевания, получающие специфическую терапию, угнетающую иммунитет, в среднем болели значительно дольше – от 8 до 16 дней. При этом чем тяжелее были иммуносупрессия и цитопения, тем дольше был срок течения риносинусита. Длительность синусита составила в среднем

● **Рисунок 4.** Терапия пациентов 2-й группы

● **Figure 4.** Treatment of patients in Group 2



● **Таблица 4.** Бактериальный состав пункциата

● **Table 4.** Bacterial composition of punctate

Возбудитель бактериальной инфекции, выявленный в пункциате	Количество выявленных случаев
<i>Streptococcus pneumonia</i>	$n = 4$ (10,5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$n = 1$ (2,6%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	$n = 7$ (18,4%)
<i>Haemophilus influenza</i>	$n = 6$ (15,8%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$n = 2$ (5,2%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	$n = 16$ (42%)
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	$n = 10$ (26,3%)
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	$n = 7$ (18,4%)
<i>Chlamydomphila pneumonia</i>	$n = 6$ (15,8%)
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	$n = 9$ (23,7%)
<i>Stenophormans maltophilia</i>	$n = 14$ (36,8%)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	$n = 13$ (34,2%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$n = 13$ (43,2%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	$n = 12$ (31,6%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	$n = 12$ (31,6%)

7,5 дня у пациентов, получающих Синупрет, и 12,4 дня при его отсутствии в схеме лечения; у пациентов, получающих несколько иммуносупрессантов, имеющих РТПХ, цитопению и другие неблагоприятные для быстрого выздоровления факторы, средняя продолжительность риносинусита составила 12,7 дня при приеме Синупрета и 15,6 дня без приема Синупрета;

■ в 1-й группе пункционное лечение потребовалось у пациентов, не получавших препараты с секретолитической и муколитической активностью;

■ в наблюдении с секретолитической терапией иммунокомпрометированные пациенты болели синуситом на 31,36% дольше пациентов, не имеющих системных заболеваний;

■ в наблюдении без секретолитической терапии иммунокомпрометированные пациенты болели синуситом на 42,21% дольше пациентов 1-й группы;

■ осложнений терапии в обеих группах не отмечалось;

■ в группе, где пациенты получили секретолитик, смена системного антибиотика потребовалась в 5,9%, смена местного антибиотика – в 20,6% случаев;

■ в группе, где пациенты не получали растительный лекарственный препарат, смена системного антибиотика потребовалась в 34,6%, смена местного антибиотика – в 26,9% случаев.

Данные выводы продолжают анализироваться на большей выборке пациентов для более точного анализа в ходе более продолжительного периода наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Добавление к терапии растительного лекарственного средства (в нашем наблюдении Синупрет, «Бионорика СЕ», Германия), вероятно, значительно улучшает положительный эффект терапии, уменьшает срок и интенсивность клинических проявлений независимо от наличия

у пациента иммунологических заболеваний и иммунокомпрометирующих состояний.

2. При использовании препарата Синупрет возможно в ряде случаев избежать необходимости смены антибактериальной терапии, вероятно, за счет его способности потенцировать действие препаратов с антимикробной активностью.

3. Синупрет безопасен – не выявлено нежелательных реакций – также при сочетании одновременного приема разных препаратов.

4. Возможность одним препаратом достичь нескольких желаемых эффектов – противовоспалительного, противоотечного, секретолитического – помогает избежать полипрагмазии, что крайне важно в детской практике.

В заключение необходимо отметить, что острый риносинусит является значимо распространенной патологией в детской практике. В основе патогенеза лежит нарушение структуры и функции мукоцилиарного транспорта. Своевременное лечение патологии позволит избежать осложнений, а также хронизации процесса. Основой лечения, особенно в детской практике, должен стать принцип эффективности и безопасности, а также следование клиническим рекомендациям. Препарат Синупрет на основании многократно проведенных исследований зарекомендовал себя как многофункциональное лечебное средство с высоким уровнем безопасности при использовании, в т. ч. у детей с 2-летнего возраста. Благодаря удачному комбинированию фармакологических составляющих, имеющих различные эффекты по отношению к воспалению и отеку слизистой носа, является альтернативой назначению сразу нескольких групп лекарств, что помогает избежать полипрагмазии.



Поступила / Received 28.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2024

Принята в печать / Accepted 08.06.2024

Список литературы / References

1. 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(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin.20.600>.
2. Крюков АИ, Тузовский АБ, Колбанова ИГ, Мусаев КМ, Карасов АБ. Основные принципы лечения острой респираторной вирусной инфекции. *ПМЖ*. 2019;8(1):46–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Osnovnye_principy_lecheniya_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com.
3. Старостина СВ, Сивохин ДА. Местная терапия в лечении пациентов с острым риносинуситом. *Consilium Medicum*. 2021;23(3):210–215. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/cb6/cb697ffa753ae0607052975a1a954309.pdf>.
4. Старостина СВ, Сивохин ДА. Topical therapy in the treatment of patients with acute rhinosinusitis in adults. *Consilium Medicum*. 2021;23(3):210–215. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/cb6/cb697ffa753ae0607052975a1a954309.pdf>.
5. Попадюк ВИ, Бицаева АВ, Фомина АВ. Организация и качество амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи, оказанной пациентам с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух (по данным социологического опроса). *Медицинский совет*. 2014;(15):10–12. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-15-10-12>.
6. Popadyuk VI, Bitsaeva AV, Fomina AV. Management and quality of outpatient and inpatient care to patients with diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses (results of a survey). *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(15):10–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-15-10-12>.
7. Карпищенко СА, Тихомирова ЕК. Риниты у детей первых лет жизни. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(3):224–230. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/f7d/f7d2978e16a6492e0e7787eca9c44949.pdf>.
8. Карпищенко СА, Тихомирова ЕК. Rhinitis in children of the first years of life. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(3):224–230. Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/f7d/f7d2978e16a6492e0e7787eca9c44949.pdf>.
9. Карнеева ОВ, Гуров АВ, Карпова ЕП, Тулупов ДА, Рязанцев СВ, Гарашенко ТИ, Поляков ДП, Ким ИА. Острый синусит: клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: http://otolar-centre.ru/images/2022/Clinical/Oстрый_синусит.pdf.
10. Карпищенко СА, Роднева ЮА. Роль ирригационных солевых растворов с ионами серебра в лечении и профилактике лор-заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2023;(12):7–13. <https://doi.org/10.21518/ms2023-193>.
11. Karpishchenko SA, Rodneva YA. The role of irrigation salt solutions with silver ions in the treatment and prevention of ENT diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(12):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-193>.
12. Алексеев СИ, Карпищенко СА, Станчева ОА, Корнеев АА. Эффективность эндоскопической риносинусохирургии при изолированных сфеноидитах у детей. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(1):4–14. <https://doi.org/10.33848/folior23103825-2019-25-1-4-14>.

- Alekseenko S, Karpishchenko S, Stancheva O, Korneenkov A. The effectiveness of endoscopic sinus surgery in case of isolated sphenoid sinusitis in children. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(1):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2019-25-1-4-14>.
9. Красильникова СВ, Елисева ТИ, Шахов АВ, Прахов АВ, Балаболкин ИИ. Видеоэндоскопический метод оценки состояния полости носа и носоглотки у детей с бронхиальной астмой. *Современные технологии в медицине*. 2012;(3):41–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pummkp>. Krasilnikova SV, Eliseeva TI, Shakhov AV, Prakhov AV, Balabolkin II. Video endoscopic method of estimation state of nasal and pharyngonasal cavity in children with bronchial asthma. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2012;(3):41–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pummkp>.
 10. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
 11. Карпищенко СА, Зубарева АА, Болознева ЕВ, Савченко ЕМ, Зуева ЕА. Возможности дифференциальной диагностики хронических заболеваний полости носа после хирургического лечения и топической антибактериальной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(2):44–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20228802144>. Karpishchenko SA, Zubareva AA, Bolozneva EV, Savchenko EM, Zueva EA. Possibilities of differential diagnosis of chronic diseases of the nasal cavity after surgical treatment and topical antibiotic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2023;88(2):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228802144>.
 12. Тригубенко РА, Портенко ЕГ, Столяров ДИ. Мукозальный иммунитет у пациентов с аллергическим ринитом, обусловленным нарушением микробиоценоза слизистой оболочки полости носа. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(2):81–87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xryffr>. Trigubenko RA, Portenko EG, Stolyarov DI. Mucosal immunity in patients with allergic rhinitis caused by the violation of microbiocenosis of the mucous membrane of the nasal cavity. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(2):81–87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xryffr>.
 13. Алексеев СИ. Взаимосвязь нарушений мукоцилиарного клиренса и морфологии слизистой оболочки носа у детей с различными формами риносинусита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-4-12>. Alekseenko SI. Interrelation between sinonasal mucociliary dysfunction and mucosa pathology in children with different forms of rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-4-12>.
 14. Завалий МА. Экспериментальное исследование поверхностной активности мукоцилиарной системы околоносовых пазух. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 2005;(6):18–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ysmxbx>. Zavaliy MA. Experimental study of the surface activity of the mucociliary system of the paranasal sinuses. *Zhurnal Ushnykh, Nosovykh i Gorlovykh Bolezney*. 2005;(6):18–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ysmxbx>.
 15. Гаращенко ТИ, Богомильский МР, Радциг ЕЮ. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха. *Российская ринология*. 2002;(3):38–42. Режим доступа: <https://sinupret.com/sites/default/files/2022-06/garashchenko-sinupret-v-lechenii-zabolevanij-2002.pdf>. Garaschenko TI, Bogomilsky MR, Radtzig EYu. Sinupret in treatment of diseases of nasal, paranasal sinuses and middle ear of diseases. *Russian Rhinology*. 2002;(3):38–42. (In Russ.) Available at: <https://sinupret.com/sites/default/files/2022-06/garashchenko-sinupret-v-lechenii-zabolevanij-2002.pdf>.
 16. Попадюк ВИ, Кастыро ИВ. Синупрет как препарат выбора в лечении острого бактериального риносинусита. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2012;2:16–18. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/7af/7af7a8fca9c211ef5b80e61a404570.pdf>. Popadyuk VI, Kastyro IV. Sinupret as a drug of choice in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otorhinolaryngology*. 2012;2:16–18. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/7af/7af7a8fca9c211ef5b80e61a404570.pdf>.
 17. Гляделова НП, Унич НК. Эффективность фитопрепарата Синупрет в терапии острых синуситов у детей. *Современная педиатрия*. 2010;6(34):30–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ulgmhx>. Glyadelova NP, Unich NK. Efficiency of sinupret phytopreparation in the treatment of acute sinusitis in children. *Sovremennaya Pediatriya*. 2010;6(34):30–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ulgmhx>.
 18. Абдулкеримов ХТ, Карташова КИ, Абдулкеримов ЗХ, Егорушкина АВ, Шаманская КВ, Давыдов РС и др. Сравнительная оценка эффективности препарата «Синупрет» в предоперационной подготовке и послеоперационном периоде наблюдения при плановых ринохирургических вмешательствах. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(4):103–109. <https://doi.org/10.17116/otorino202288041103>. Abdulkerimov KhT, Kartashova KI, Abdulkerimov ZKh, Egorushkina AV, Shamanskaya KV, Davydov RS et al. Comparative evaluation of the effectiveness of the drug Sinupret in preoperative preparation and the postoperative period of observation (treatment) during planned rhino-surgical interventions. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(4):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino202288041103>.
 19. Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78–87. <https://doi.org/10.1159/000091969>.
 20. Бахерт К. Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины. *Consilium Medicum*. 2021;23(9):430–440. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2021/cm2021_9_puimo/obzor-opyta-primeneniya-rastitelnykh-preparatov-dlya-lecheniya-ostrogo-rinosinusita-s-pozitsii. Bachert C. Review of the experience of using herbal drugs for the treatment of acute rhinosinusitis from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2021;23(9):430–440. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2021/cm2021_9_puimo/obzor-opyta-primeneniya-rastitelnykh-preparatov-dlya-lecheniya-ostrogo-rinosinusita-s-pozitsii.
 21. Neubauer N, März RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret® sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine*. 1994;1(3):177–181. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80061-9](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80061-9).

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.А. Карпищенко
 Концепция и дизайн исследования – С.А. Карпищенко, Ю.А. Роднева
 Написание текста – С.А. Карпищенко, Ю.А. Роднева
 Сбор и обработка материала – Ю.А. Роднева, К.А. Екушов
 Обзор литературы – Ю.А. Роднева
 Анализ материала – Ю.А. Роднева
 Статистическая обработка – К.А. Екушов
 Редактирование – С.А. Карпищенко
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.А. Карпищенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey A. Karpishchenko
 Study concept and design – Sergey A. Karpishchenko, Iuliia A. Rodneva
 Text development – Sergey A. Karpishchenko, Iuliia A. Rodneva
 Collection and processing of material – Iuliia A. Rodneva, Kirill A. Ekushov
 Literature review – Iuliia A. Rodneva
 Material analysis – Iuliia A. Rodneva
 Statistical processing – Kirill A. Ekushov
 Editing – Sergey A. Karpishchenko
 Approval of the final version of the article – Sergey A. Karpishchenko

Информация об авторах:

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

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

Екушов Кирилл Александрович, врач-гематолог, заведующий консультативно-диагностическим центром, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ekushov.kirill@mail.ru

Information about the authors:

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

Iuliia A. Rodneva, Otorhinolaryngologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Rodneva.ent@gmail.com

Kirill A. Ekushov, Hematologist, Head of Consultative and Diagnostic Center, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; ekushov.kirill@mail.ru

Отит в практике педиатра – клиника, диагностика, место топической терапии

Н.Э. Пайганова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7823-5422>, payganova-natella@yandex.ru

А.П. Ястремский², <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>, yastrem-andrej97@yandex.ru

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

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

В статье рассмотрены основные патологические процессы в наружном и среднем ухе, которые встречаются на первичном педиатрическом приеме. Сделан акцент на важности отоскопии и необходимости осознанной маршрутизации ребенка с болью в ухе. Изложены основные принципы лечения острого наружного и среднего отита у детей, определены показания для назначения дополнительных исследований и системной антимикробной терапии. Показаны преимущества топических комбинированных ушных капель при лечении острого наружного и среднего отита. На примере клинических исследований и ретроспективного анализа клинической эффективности продемонстрированы преимущества комбинированных ушных капель в лечении патологии уха у детей с 6-летнего возраста. На базе собственных наблюдений приведены клинические случаи: пациент 7 лет, с острым средним неперфоративным отитом и пациент 12 лет с обострением хронического наружного отита, мiringит. Демонстрирована высокая клиническая эффективность комбинированных ушных капель, в состав которых входят хлорамфеникол, беклометазона дипропионат (безводный), клотримазол и лидокаина гидрохлорида моногидрат. Использование комбинированного препарата может помочь в решении проблемы отитов у детей с 6-летнего возраста с хорошим и клинически доказанным эффектом. Авторами разработана памятка по лечению и профилактике патологии уха у детей, которая поможет педиатру в доступной форме объяснить родителям основные принципы лечения и профилактики отитов. Сделан вывод о том, что патология уха – актуальная и полиэтиологическая проблема, требующая внимания и знаний врача-педиатра. Активное участие родителей в вопросах профилактики патологии ушей у ребенка поможет вырастить ему здоровым.

Ключевые слова: острый наружный отит, острый средний отит, топическая комбинированная терапия, ушные капли, хлорамфеникол, беклометазона дипропионат

Для цитирования: Пайганова НЭ, Ястремский АП. Отит в практике педиатра – клиника, диагностика, место топической терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(11):48–57. <https://doi.org/10.21518/ms2024-283>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Otitis in paediatric practice: clinic presentation, diagnosis, role of topical therapy

Natella E. Payganova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7823-5422>, payganova-natella@yandex.ru

Andrey P. Yastremsky², <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>, yastrem-andrej97@yandex.ru

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

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

The article considers the main pathological processes in the outer and middle ear, which are detected at the primary paediatric visit. A particular focus has been placed on the importance of otoscopy and the need for sustainable routing of a child with ear pain. The basic principles for the treatment of acute external and otitis media in children are outlined, and indications for additional examinations and systemic antimicrobial therapy are determined. The benefits of topical combination ear drops in the treatment of acute external and otitis media are presented. The benefits of combination ear drops in the treatment of ear pathology in children from 6 years of age are demonstrated by examples of clinical studies and retrospective analysis of clinical efficacy. Clinical cases from our own observations are presented: a 7-year-old patient with acute non-perforative otitis media and a 12-year-old patient with acute exacerbation of chronic external otitis, myringitis. The combination ear drops containing chloramphenicol, beclomethasone dipropionate (anhydrous), clotrimazole and lidocaine hydrochloride monohydrate demonstrated high clinical efficacy. The combination drug with a beneficial and clinically proven effect can help solve the issue of otitis in children from 6 years of age. The authors have developed a treatment and prevention reminder for ear pathologies in children, which will help the paediatrician explain the main principles of treatment and prevention of otitis media to parents in an easily accessible form. It was concluded that ear pathology is a current and multi-etiological challenge that requires attention and expert knowledge of a paediatrician. The active parental involvement in ear pathology prevention in their child will help their children to grow physically healthy.

Keywords: acute external otitis, acute otitis media, topical combination therapy, ear drops, chloramphenicol, beclomethasone dipropionate

For citation: Payganova NE, Yastremsky AP. Otitis in paediatric practice: clinic presentation, diagnosis, role of topical therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(11):48–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-283>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания уха – проблема, с которой сталкивается каждый врач-педиатр как на приеме в поликлинике, так и при посещении больного ребенка на дому. Боль в ухе, заложенность, шум в ушах, выделения из наружного слухового прохода, высыпания, изменения кожи ушной раковины и наружного слухового прохода – вот основные жалобы, которые предъявляет ребенок или его родители. Первичную эмпирическую терапию назначает врач-педиатр, и здесь важно определить основные задачи: предположительный диагноз, возможность рассмотреть слуховой проход (на самом деле, определить наличие либо отсутствие перфорации барабанной перепонки), сформулировать необходимость назначения либо воздержаться от системной антибактериальной терапии и выбрать оптимальное средство топического воздействия на патологический очаг [1].

Уже на первичном приеме педиатр может провести отоскопию, поставить диагноз и определить необходимость консультации врача-оториноларинголога в плановом или экстренном порядке.

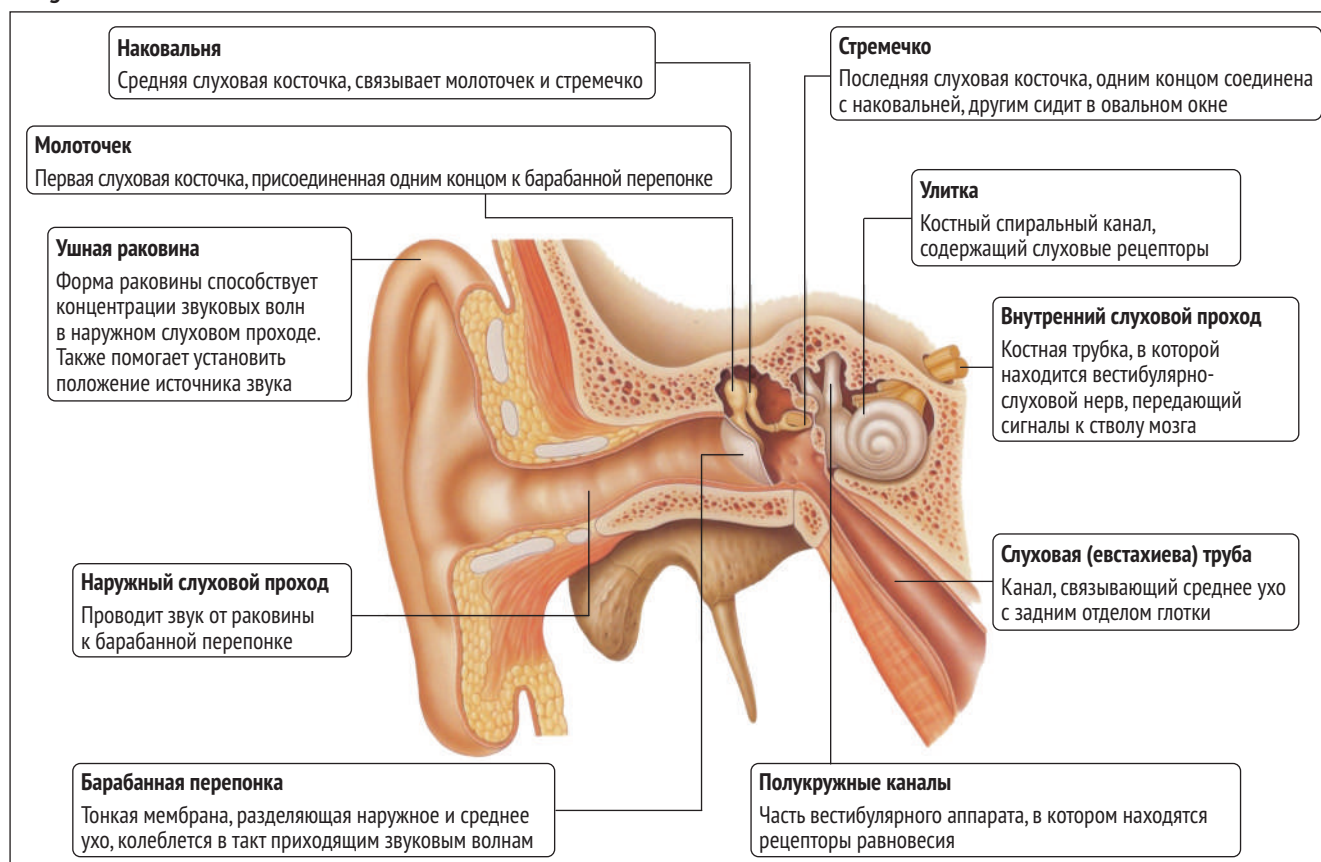
СТРОЕНИЕ УХА

Ухо состоит из трех основных отделов – наружное ухо, среднее ухо и внутреннее ухо. Часть уха от ушной раковины до барабанной перепонки относится к наружному уху, она доступна осмотру при отоскопии и определению локализации и характера процесса (рис. 1).

К наружному уху относится ушная раковина и наружный слуховой проход, слепо заканчивающийся барабанной перепонкой. Ушная раковина чувствительна к любым повреждениям, травмы и воспалительные изменения приводят к деформации ее хрящевой части (ухо борца). Наружный слуховой проход состоит из хрящевой и костной частей, он выстлан кожей, содержащей сальные и серные железы (секрет которых формирует т. н. «серные пробки»). У новорожденного ребенка ушная раковина уплощена, хрящевое образование мягкое, кожа тонкая. Наиболее быстро растет ушная раковина в течение первых 2 лет жизни ребенка и после 10 лет. Наружный слуховой проход узкий, короткий за счет недоразвития костей черепа, кожные покровы нежные, в связи с чем подкожно-жировой

● **Рисунок 1.** Ухо человека

● **Figure 1.** Human ear



слой и железы недостаточно развиты. Барабанная перепонка у маленького ребенка имеет большой угол наклона и располагается почти горизонтально по отношению к нижней стенке наружного слухового прохода [1].

ПАТОЛОГИИ УХА И ДИАГНОСТИКА

Если при отоскопии педиатр видит желто-коричневый смазкообразный или более плотный секрет – это серные массы, которые, заполняя наружный слуховой проход, могут вызвать снижение слуха, а зачастую и боль в ухе. В данном случае рациональным будет использование церуменолитиков. Данные средства используются как для растворения серной пробки, так и профилактики ее образования. Если пробка не растворяется и полностью перекрывает наружный слуховой проход, это повод для консультации врача-оториноларинголога [2–4].

Наружный отит (НО) – воспаление ушной раковины, наружного слухового прохода и эпидермального слоя барабанной перепонки. Поскольку наружный слуховой проход выстлан кожей, принципы лечения наружного отита аналогичны лечению заболеваний кожи с учетом нормальной микрофлоры наружного слухового прохода. Любое кожное заболевание может иметь свое проявление и на ушной раковине, и на коже наружного слухового прохода (экзема, псориаз, опоясывающий лишай и т. д.).

Острый наружный отит может возникнуть в любом возрасте, но пик болезни приходится на детский и подростковый (5–14 лет) [2].

Развитию воспалительного процесса в наружном ухе предшествует нарушение целостности кожного покрова, которое может быть вызвано как травматическими повреждениями (нахождение посторонних предметов – наушники, слуховые аппараты, инородные тела, активное использование ватных ушных палочек), длительным пребыванием во влажной среде (бассейн, СПА, поездка на море), изменениями кожи на фоне нарушения обмена веществ, сахарного диабета, различных дерматитов, экзематозных процессов [5, 6].

Наружный отит в детском возрасте чаще всего вызывается бактериальными патогенами (60–98%). По данным отечественных исследований, доля грибкового поражения наружного слухового прохода среди патологии наружного уха у детей в России составляет до 26,4% [7, 8]. Основными возбудителями данного заболевания являются плесневые грибы рода *Aspergillus*, *Penicillium*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida* [7].

По данным ретроспективного исследования, у 963 пациентов, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» с симптомами наружного отита в период с 2017 по 2022 г., 60,6% микроорганизмов имели бактериальную природу, 26% составили бактериально-грибковые

ассоциации, 11,6% – моногрибковая микробиота, в 1,8% случаев не отмечено роста микроорганизмов. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами явились: *Pseudomonas spp.* ($n = 291$; 29,16%), *Staphylococcus spp.* ($n = 214$; 21,4%), *Candida spp.* ($n = 194$; 19,4%), *Aspergillus spp.* ($n = 133$; 13,3%) [9]. В связи с этим при топической эмпирической терапии сочетание антибактериальных и фунгицидных компонентов в назначаемом препарате оптимально. Острым наружным отитом считается процесс длительностью до 6 нед.

Хронический наружный отит – воспалительный процесс в наружном ухе длительностью более 3 мес., а также при наличии более 4 эпизодов наружного отита в год [7, 10, 11]. Причины могут быть внешними и внутренними. Наличие таких хронических дерматологических заболеваний, как псориаз, себорея и атопическая экзема, заставляет предположить аналогичную природу и на коже ушной раковины, и наружного слухового прохода [12].

Среди нозологических форм НО различают: диффузный наружный отит, ограниченный наружный отит (фурункул, абсцесс), экзему и дерматит, рожистое воспаление, хондроперихондрит, герпетическое поражение, грибковый наружный отит, злокачественный наружный отит.

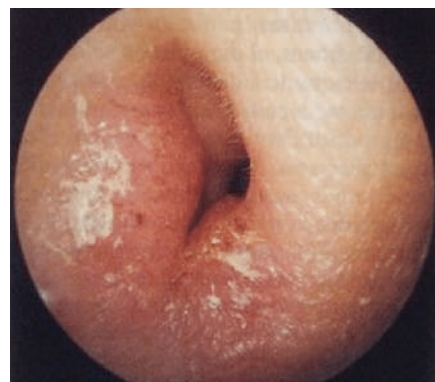
Для **острой формы воспаления** характерны следующие отоскопические признаки: отек и гиперемия кожи наружного слухового прохода, выделения вязкого секрета, барабанная перепонка может быть необозрима из-за выраженного отека кожи стенок слухового прохода как в хрящевом, так и костном отделе; скопление детрита в наружном слуховом проходе.

У ребенка развивается болезненность в области наружного слухового прохода, которая усиливается при тракции (оттягивании) ушной раковины, или при надавливании на козелок, возможно повышение температуры тела до фебрильных цифр, болезненность и ограничение движения в области височно-нижнечелюстного сустава (при открывании рта). Возможно увеличение ретроаурикулярных лимфатических узлов и их болезненность (напоминает картину острого мастоидита – «псевдомастоидит»).

Для **хронического наружного отита** наиболее характерны следующие отоскопические признаки:

■ Утолщение кожного покрова вследствие инфильтрации или фиброза, явления мирингита, снижение слуха по

● **Рисунок 2.** Острый наружный отит
● **Figure 2.** Acute external otitis



кондуктивному типу выявляется при значительном сужении просвета наружного слухового прохода или его obturации патологическим отделяемым.

Грибковое поражение наружного уха

Клинические проявления поражения слухового прохода во многом зависят от рода и вида гриба возбудителя (рис. 4):

■ Для детей грудного и ясельного возраста характерными клиническими проявлениями наружного грибкового отита являются беспокойство, маятникообразные движения головы, а также расчесы кожи в области ушных раковин.

■ Дети старшего возраста могут предъявлять жалобы на жидкие выделения из уха (при кандидозе), образование корочек, зуда, боли, ощущение заложенности и снижение слуха. Проявления жалоб на снижение слуха или заложенность уха обусловлены нарушением звукопроводения в результате инфильтрации стенок наружного слухового прохода, а также наличия патологического грибкового отделяемого в просвете слухового прохода. В редких случаях у детей могут быть жалобы на головную боль, повышение температуры тела, повышенную чувствительность ушной раковины и заушной области [7, 8, 10].

Острый средний отит (ОСО) – острое воспалительное заболевание полости среднего уха.

На первом году жизни 48–60% детей переносят это заболевание однократно, 44–48% – два раза, у 7,8–17,3% на первом году жизни можно отметить более трех эпизодов заболевания. К 7-летнему возрасту хотя бы один случай отита отмечен у 95% детей [13].

Российские детские оториноларингологи полагают, что 71–75% всех отитов, которые человек переносит в своей жизни, приходится на возраст до 3 лет [14, 15].

Факторы риска, способствующие возникновению ОСО у детей: возраст младше 2 лет, длительное пребывание в стационарах детей первых 2 лет жизни (реанимационные отделения для детей старшего возраста), частые детские инфекции, нарушение питания (искусственное вскармливание), аллергия (экссудативный диатез), недостаточность иммунитета, патология бронхолегочной системы, посещение детских коллективов. Определенную роль в развитии ОСО также играет неспособность ребенка самостоятельно высмаркиваться и наличие аденоидных вегетаций [13, 16].

У новорожденных ОСО встречается значительно реже (5%), однако отличается затяжным течением и склонностью к распространению за пределы барабанной полости, латентному течению с развитием отоантрита, отогенного сепсиса в связи со специфичностью возбудителей (превалирования энтеробактерий нетипичной флоры).

Чем меньше возраст ребенка, тем больше проблем с диагностикой острого среднего отита, ведь малыш не может объяснить, что его беспокоит, а если это ребенок грудного возраста, то этот отит может проявляться симптомами интоксикации, такими как высокая температура, судороги, заторможенность, тошнота, рвота. Подобные симптомы не всегда удастся связать с заболеваниями органов слуха. Отказ от приема пищи, выраженное беспокойство (особенно во время кормления грудью матери), задержка стула или диарея – все эти симптомы порой трактуются педиатрами как пищевая токсикоинфекция и только своевременное и грамотно выполненная отоскопия может помочь в правильной постановке диагноза [1].

Важно помнить, что проводить отоскопическое исследование необходимо, когда ребенок находится в состоянии покоя, потому что кричащий и плачущий ребенок будет иметь красную барабанную перепонку, даже если он не болен отитом.

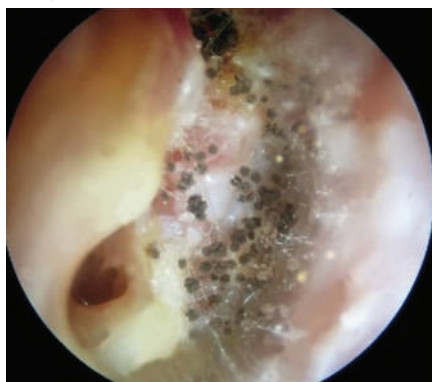
Важно получить информацию от родителей ребенка о том, что предшествовало данным жалобам, в пользу отита будет указание на предшествующие симптомы ОРВИ. На наличие воспалительного заболевания среднего уха могут указывать такие признаки, как повышенное беспокойство, прерывистый сон, во время которого ребенок ворочает головой и тянет руку к больному уху или трет его.

Основным симптомом острого среднего отита является **болевой синдром**. Его наличие и интенсивность зависят от клинической формы заболевания, возраста ребенка, развития его нервной системы. При латентно протекающих отитах или рецидивах заболевания боль в ухе может полностью отсутствовать. В раннем возрасте ребенок не может определить локализацию боли. У новорожденных и грудных детей болевой синдром проявляется в виде общего беспокойства, плохого сна и отказа от кормления. Другим проявлением является симптом коллатерального сосания: ребенок сосет только одну грудь, противоположную больному уху. При этом он сразу же начинает плакать,

● **Рисунок 3.** Хронический наружный отит
● **Figure 3.** Chronic external otitis



● **Рисунок 4.** Отомикоз
● **Figure 4.** Otomycosis



отказываясь от кормления, но очень охотно пьет с ложки. Существенная разница между общей температурой тела и температурой сосцевидных областей является диагностическим признаком воспаления среднего уха [1, 13, 17].

В течении ОСО принято выделять пять стадий: евстахеит, катаральную, доперфоративную, гнойную и репаративную.

Именно острый евстахеит – стадия, при которой нарушается функция слуховой трубы, что приводит к снижению давления в барабанной и других полостях среднего уха, диагноз, который может поставить педиатр у ребенка с ОРВИ, где превалирует катаральный синдром и появляется заложенность уха. Острый евстахеит развивается при переходе воспалительного процесса из полости носа и носоглотки на слизистую оболочку слуховой трубы и барабанной полости. В основе заболеваний слуховой трубы лежит затрудненное носовое дыхание, причиной которого служат сильно увеличенные носовые раковины, аденоидные разрастания, гипертрофия трубных миндалин, ринофарингит. Барабанная полость заполняется серозным экссудатом – асептическое воспаление и процесс переходит во вторую стадию. При своевременном и правильно назначенном лечении отит купируется на данной стадии.

Стадия острого катарального воспаления в среднем ухе характеризуется полнокровием сосудов слизистой оболочки среднего уха и барабанной перепонки вследствие значительного понижения давления в полостях среднего уха. При отоскопии барабанная перепонка гиперемирована, утолщена.

Доперфоративная стадия острого гнойного воспаления в среднем ухе обусловлена инфицированием среднего уха через слуховую трубу и накоплением экссудата. Отоскопически, наряду с яркой гиперемией и отечностью, определяется выбухание барабанной перепонки различной степени выраженности. Опознавательные знаки перепонки не определяются. На данной стадии наблюдается резкое ухудшение состояния больного, усиливается болевой синдром. В данном случае следует направить пациента к оториноларингологу.

Постперфоративная стадия острого гнойного воспаления в среднем ухе знаменуется появлением перфорации барабанной перепонки и истечением гноя в наружный слуховой проход. Общее состояние пациента нормализуется: уходит беспокойство, боль, нормализуется температура, налаживается питание ребенка. На данной стадии пациента продолжает вести лор-специалист.

Репаративная стадия характеризуется купированием симптомов острого воспаления, перфорация закрывается рубцом. При отоскопии барабанная перепонка мутная, серого цвета, обозревается рубцовое изменение в области перфорации. Общее состояние больного не нарушено.

Диагностика ОСО базируется на следующих критериях:

- 1) анамнестические данные об остром, внезапном появлении симптомов заболевания;
- 2) наличие изменений барабанной перепонки, выявленных при отоскопии: выбухание барабанной перепонки, наличие уровня жидкости в барабанной полости; оторрея при перфорации барабанной перепонки;

3) наличие общих симптомов воспаления среднего уха: аталгия, общая температурная реакция, изменения в общем анализе крови воспалительного характера.

Среди **инструментальных методов** наибольшее значение для диагностики отита имеет отоскопия. Врач-педиатр при отоскопии может определить состояние кожи слухового прохода, целостность барабанной перепонки, ее цвет, наличие экссудата за ней. Неэффективность назначенной педиатром эмпирической консервативной терапии, высокая температура и интоксикация в течении 3 сут. являются причиной направления к лор-специалисту и показанием к парацентезу. Это необходимо для снятия выраженного болевого синдрома [16, 17]. Таким образом, диагностика наружного и среднего отита основывается на данных анамнеза, физикального осмотра, прежде всего отоскопии.

Микробиологическое исследование на флору и чувствительность к антибиотикам назначает лор-специалист пациентам с тяжелым течением наружного отита (злокачественный наружный отит), пациентам с рецидивирующим и хроническим наружным отитом, пациентам с иммунодефицитом (например, при терапии иммунодепрессантами, при синдроме приобретенного иммунодефицита на фоне ВИЧ-инфекции, получающих химио- или лучевую терапию, и др.), при инфекциях у пациентов после операции на ухе и у пациентов, которым не помогает стандартная терапия [2].

Если врач-педиатр полагает, что поражение уха является проявлением системного процесса, в т. ч. инфекционного, необходима консультация детского онколога, врача-инфекциониста, аллерголога-иммунолога, детского эндокринолога, невролога и др. согласно клинической необходимости [2, 13].

При осмотре наружного слухового прохода и барабанной перепонки педиатр определяет, имеется ли наружный отит или средний отит, а также наличие перфорации в барабанной перепонке (рис. 5) [18]. Важно помнить, что препараты, содержащие аминогликозиды, являются ототоксичными (гентамицин, неомицин) и противопоказаны при перфоративных формах отитов.

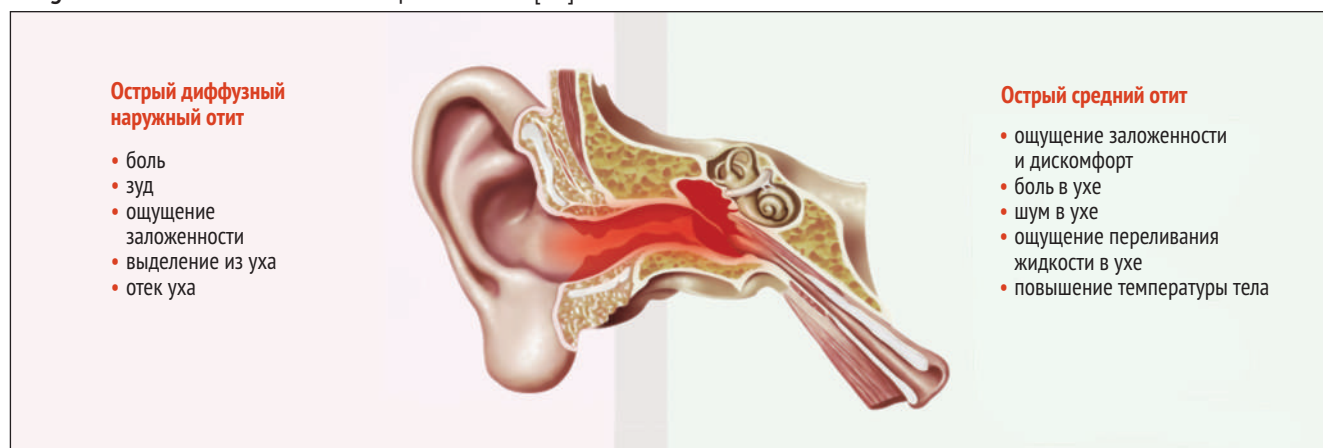
Если барабанная перепонка необозрима, ребенка следует вести как страдающего перфоративным отитом, и капли с аминогликозидами не назначать.

ТЕРАПИЯ ОТИТА

Важным для понимания выработки правильной схемы лечения является ключевая позиция по улучшению качества жизни. Это исходит из главного симптома – боли в ухе. Поэтому грамотный врач-педиатр прежде всего назначает терапию, направленную на купирование боли в ухе. Каким же образом уменьшить боль в ухе? Дать обезболивающие? Не только!

Родителям необходимо объяснить, что воспалительный процесс в среднем ухе, если нет перфорации барабанной перепонки, необходимо лечить через открытие слуховой трубы при помощи ирригационно-элиминационной терапии, деконгестантов, мукоактивных препаратов по показаниям, что позволяет эвакуировать патологический секрет

● **Рисунок 5.** Клиническая картина острого отита [18]
 ● **Figure 5.** Acute otitis media clinical presentation [18]



из полости среднего уха через слуховую трубу, а значит, уменьшить давление экссудата на костные стенки полостей среднего уха, а также нервные структуры, что и вызывает такую мучительную боль в ухе.

Деконгестанты необходимо использовать с учетом возрастной дозировки, в младшем возрасте желательна форма капель, а не спрея во избежание ларингоспазма. Кроме того, именно форма капель позволяет деконгестанту достичь слуховой трубы, а не задержаться в полости носа.

При наружном отите вопрос о назначении системной антибактериальной терапии стоит крайне редко (в основном у детей с сахарным диабетом или различными иммунодефицитами), а по назначению антибиотиков при остром среднем отите существуют определенные рекомендации [19].

Решение вопроса о целесообразности назначения антибиотикотерапии следует принимать на основании неэффективности комбинированной неантибактериальной терапии в течение 24–48 ч, отсутствия улучшений отоскопической картины и основных общих проявлений ОСО, вероятности развития осложнений острого отита, а также возможности перехода заболевания в хроническую форму. При среднетяжелом и тяжелом течении антибиотики применяют почти всегда, особенно у детей до 2 лет. У детей старше 2 лет при отсутствии выраженных симптомов интоксикации, болевого синдрома, температуры тела выше 38 °С в течение суток можно ограничиться только симптоматической терапией. В то же время отсутствие положительной динамики в клинической картине в течение 24 ч является показанием для немедленного начала антибактериальной терапии [12, 13, 20].

Итак, врач-педиатр считает возможным вести пациента с отитом без назначения антибиотиков системно. Каковы дальнейшие действия? Правильно подобрать топический препарат.

Топические антибактериальные препараты для лечения отитов широко представлены на рынке, но здесь нужно четко помнить правило: вы должны быть уверены в отсутствии перфорации барабанной перепонки, назначая капли с аминогликозидами, ибо это может привести к глухоте маленького пациента [11; 21, с. 119; 22].

Преимуществами *местной терапии* наружных отитов является непосредственное воздействие и создание оптимальной концентрации препарата в очаге воспаления, практическое отсутствие системного действия за счет низкой абсорбции лекарственного средства, меньший риск селекции резистентных штаммов микрофлоры [23].

Учитывая полиэтиологичность наружных отитов (возможность присутствия бактериально-грибковой флоры), лечение должно включать антимикробное, антимикотическое, противовоспалительное и при необходимости противоболевое воздействие, что решается благодаря использованию комбинированных многокомпонентных препаратов с доказанным эффектом синергичности его компонентов [24].

С 6-летнего возраста можно назначать комбинированные ушные капли Кандибиотик – оригинальный препарат, имеющий в своем составе антибактериальный компонент хлорамфеникол 50 мг, не обладающий ототоксическим действием, противогрибковый компонент – клотримазол 10 мг, глюкокортикоид – беклометазон 0,25 мг и сильное обезболивающее – лидокаин 20 мг. Таким образом, происходит воздействие на все звенья патогенеза, даже при эмпирическом назначении этих ушных капель [8, 9, 22, 23, 25].

На отечественном рынке Кандибиотик известен с 2003 г., клинические исследования доказывают эффективность и безопасность данного комбинированного средства для лечения отита у взрослых и детей с 6-летнего возраста.

Если говорить об основных компонентах препарата, то прежде всего это антимикробный компонент хлорамфеникол, который обладает бактериостатическим эффектом, подавляя синтез белка в бактериальной клетке. Он активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, некоторых видов *Enterobacter* и *Neisseria*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus hemolyticus*).

Кандибиотик эффективен в отношении большинства штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклинам, сульфаниламидам. Важным и принципиальным свойством хлорамфеникола является отсутствие

- **Таблица.** Потенциальная ототоксичность некоторых компонентов ушных капель, применяемых в России
 ● **Table.** Potential ototoxicity of some ingredients in ear drops used in Russia

Состав ушных капель	Антибактериальный компонент	Противогрибковый компонент	Местный анестетик	Противовоспалительный компонент	Примечание
Хлорамфеникол + Клотримазол + Беклометазон + Лидокаин	+	+	+	+	Ототоксичность хлорамфеникола у человека при топическом применении не описана
Феназон + Лидокаин + Этанол (вспомогательное вещество)	-	-	+	+	Ототоксичность этанола проявляется в случае попадания в среднее ухо
Неомицин + Полимиксин В + Лидокаин	+	-	+	-	Ототоксичность полимиксина сопоставима с таковой гентамицина

ототоксичности, присущее многим ушным каплям, содержащим аминогликозиды (табл.). Наиболее безопасными с точки зрения ототоксичности являются хлорамфеникол и фторхинолоны [11].

Клотримазол обладает не только противогрибковыми, но и антибактериальными свойствами. Активен в отношении патогенных дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дрожжевых и плесневых грибов (рода *Candida*, *Torulopsis glabrata*, рода *Rhodotorula*, *Malassezia furfur*).

Активен в отношении грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium minutissimum*) и грамотрицательных (*Bacteroides*) бактерий. Отсутствуют отчеты о резистентности среди штаммов, чувствительных к клотримазолу, после посева *Candida albicans* и *Trichophyton mentagrophytes*. Не наблюдается резистентности к клотримазолу у штаммов *C. albicans* с резистентностью к полиеновым антибиотикам

Беклометазон – глюкокортикостероид, оказывающий непосредственное противовоспалительное и противоотечное действия, тормозит высвобождение медиаторов воспаления, снижая отек тканей, данный компонент не только уменьшает боль, но и тормозит продолжающуюся альтерацию местных тканей, что приводит к скорейшему выздоровлению.

Лидокаин – местный анестетик, который вызывает обратимую блокаду проведения импульса по нервным волокнам за счет блокирования вольтаж-зависимых Na⁺-каналов. В условиях мацерации эпителия достаточно высокая концентрация (2%) позволяет проникать в ткани непосредственно к болевым рецепторам, блокируя их афферентную импульсацию.

Состав комбинированных ушных капель сбалансирован, компоненты синергично дополняют действие друг друга. Препарат вязкий и прозрачный, за счет чего лекарственное средство не вытекает из наружного слухового прохода, а осмотические свойства глицерола способствуют уменьшению отека кожи слухового прохода и барабанной перепонки¹.

В качестве показаний к использованию препарата – аллергические и воспалительные заболевания уха, в т. ч. острый диффузный наружный отит, острый отит среднего уха, хронический отит в стадии обострения, состояние после хирургических вмешательств на ухе.

¹ <https://www.rlsnet.ru/active-substance/glicerol-963>.

Наибольшую популярность Кандибиотик имеет в лечении наружных отитов за счет своей уникальной комбинации и действия на возбудителей различной природы. При средних отитах ключевым эффектом является обезболивающий – за счет лидокаина, а также противовоспалительный – за счет глюкокортикоида в составе, что отличает Кандибиотик от других препаратов.

Применение капель кортикостероида/антибиотика почти всегда позволяет уже через несколько дней ликвидировать отек, инфильтрацию и боль в ухе.

Кандибиотик подходит широкому кругу пациентов (детей) с отитами и может использоваться на старте терапии отита у детей старше 6 лет.

Ретроспективное исследование в России 2017–2022 гг. показало высокую эффективность и безопасность препарата у 71,0% пациентов, которые получали Кандибиотик в виде монопрепарата. У 69,7% пациентов разрешение клинической симптоматики наружного отита происходило в течение 7 сут. терапии, полная эрадикация микроорганизмов произошла в 87% случаев. Нежелательные явления зафиксированы только в 3 (0,04%) случаях [9]. Данное исследование показывает высокий уровень клинической эффективности и безопасности терапии у пациентов с острым наружным инфекционным отитом, получавших препарат Кандибиотик, который может использоваться в качестве препарата стартовой эмпирической терапии у пациентов с наружным отитом.

Как доказано в исследовании А.Б. Киселева и соавт. 2013 г., противовоспалительное действие (уменьшение гиперемии кожного покрова) более выражено при остром диффузном наружном отите у капель Кандибиотик в сравнении с ушными каплями Отипакс и Анауран. Купировать ушной болевой синдром при наружном отите наиболее рационально, используя капли Кандибиотик [24].

Хочется поделиться более чем двадцатилетним опытом клинического применения препарата Кандибиотик в детской практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Девочка 7 лет, после осмотра педиатра направлена к оториноларингологу в КДО Тюменского медицинского университета с жалобами на боль в левом ухе на фоне перенесенного ОРВИ (проходила амбулаторное лечение у педиатра). Родители капали феназон + лидокаин (Отипакс) с незначительным эффектом. В анамнезе – аденоотомия

в возрасте 5 лет. Родители используют ватные палочки для гигиены наружного слухового прохода.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, температура 37,3 °C.

AS – заушная область не изменена, кожа наружного слухового прохода интактна, барабанная перепонка серая, мутная, перфорации не определяется. AD – без выраженных изменений. При камертональном исследовании – кондуктивная тугоухость слева. Диагноз «Острый средний неперфоративный отит».

Рекомендована монотерапия ушными каплями Кандибиотик, 3 капли х 3 раза в сутки. Отмечает улучшение общего состояния, уменьшение болевого синдрома к 3-м сут., на 5-е сут. жалоб нет, проведенный курс – 7 дней. На *рис. 6* представлена отоскопическая картина при поступлении, а также в динамике на 3-и и 5-е сут. наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мальчик 12 лет, после осмотра педиатра направлен в приемное отделение к оториноларингологу Тюменской областной больницы с жалобами на тянущие боли в правом ухе, усиливающиеся после занятий плаванием, снижение слуха на правое ухо.

В анамнезе – неоднократные отиты, лечится самостоятельно каплями фрамицетин + грамицидин + дексаметазон, эффект кратковременный. От посещения бассейна

отказываться не планирует. Настоящее усиление болей в ухе – в течение 3 сут.

При осмотре состояние удовлетворительное, температура 36,8 °C. Отоскопически: AD – выявляется мутная барабанная перепонка с инъекцией сосудов, кожа наружного слухового прохода умеренно гиперемирована, серые корочки. Световой конус плохо определяется. Жидкость за барабанной перепонкой не визуализируется. AS – норма. Диагноз «Обострение хронического наружного отита. Мирингит».

Назначено лечение – препарат Кандибиотик на турунде, после пропитывания турунды патологическим отделяемым продолжить использовать капли Кандибиотик по 3 капли х 3 раза в сутки.

При наблюдении в динамике отметил на 2-е сут. уменьшение боли и зуда в правом ухе, на 6-е сут. считал себя здоровым (*рис. 7*). На 7-е сут. приступил к тренировкам в бассейне. Рекомендовано использование берушей, обработанных мазями с антисептиком.

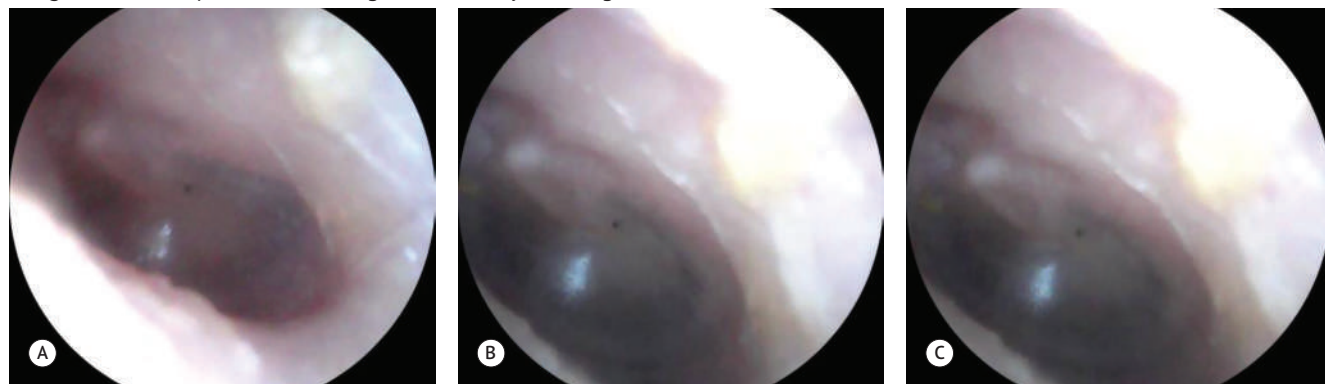
Нами разработана памятка с рекомендациями по профилактике отитов у детей, которую педиатру следует предложить родителям.

С целью профилактики наружного отита родители должны:

1. Чистить уши маленьким детям. Не использовать для чистки ушей острые предметы, т. к. они могут повредить кожу и создать благоприятную флору для инфицирования.

● **Рисунок 6.** Отоскопическая картина правого уха у девочки 7 лет

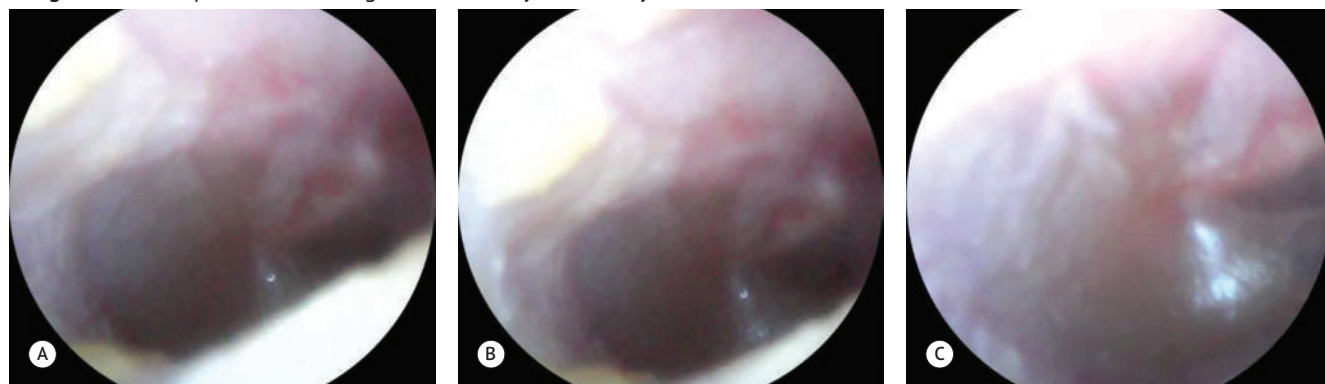
● **Figure 6.** Otoscopic view of the right ear in a 7-year-old girl



A – при поступлении; B – на 3-и сут. лечения препаратом Кандибиотик; C – на 5-е сут. лечения препаратом Кандибиотик.

● **Рисунок 7.** Отоскопическая картина правого уха мальчика 12 лет

● **Figure 7.** Otoscopic view of the right ear of a 12-year-old boy



A – при поступлении; B – на 3-и сут. лечения препаратом Кандибиотик; C – на 6-е сут. лечения препаратом Кандибиотик.

2. Следить за целостностью кожных покровов ушной раковины, не допускать травмирования.

3. Беречь уши от попадания воды. При купании необходимо следить за тем, чтобы у детей в уши не попадали мыло, шампунь, пена, моющие средства, которые могут спровоцировать появление зуда и, соответственно, повреждение кожных покровов. В летний сезон купаться только в местах, разрешенных санэпидстанцией.

4. После купания поддерживать сухость внутри ушных каналов, аккуратно и легко протирая ушную раковину краем полотенца

5. Следить за использованием только личных наушников, вкладышей для ушей или берушей и регулярно их обрабатывать раствором антисептика.

6. Контролировать время использования наушников детьми. Для детей 3–5 лет максимум составляет 1 ч в день, а для тех, кто постарше, – 2–3 ч с продолжительными перерывами после каждого часа, поскольку длительное ношение наушников, помещаемых в наружный слуховой проход, может травмировать его кожу.

7. Гигиену ушей следует проводить раз в неделю, лучше всего после купания. Туалет должен проводиться ушной палочкой, не глубже 1 см от наружного прохода.

8. Детям старше 2 лет – своевременное удаление серных пробок с целью устранения возможной

причины острого наружного отита, выявляемого оториноларингологом при наличии жалоб или диспансерном наблюдении [2].

9. Использовать специальные беруши во время плавания у детей, склонных к рецидивам наружного отита, для защиты слухового прохода от воды.

10. Высушивать наружный слуховой проход после попадания воды, в т. ч. с применением фена, особенно это относится к детям, занимающимся водными видами спорта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патология уха – актуальная и полиэтиологическая проблема, требующая внимания и знаний врача-педиатра. Использование комбинированного препарата Кандибиотик может помочь в решении проблемы отитов у детей с 6-летнего возраста с хорошим и клинически доказанным эффектом. Активное участие родителей в вопросах профилактики патологии ушей у ребенка поможет вырастить ему здоровым и успешным.



Поступила / Received 05.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2024

Принята в печать / Accepted 01.07.2024

Список литературы / References

- Богомильский МР (ред.). *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 1040 с. Режим доступа: https://static-slinsales.ru/files/1/5463/16069975/original/bolezn_i_uha_gorla_nosa_v_det_vozraste_sod_i_prim_str.pdf.
- Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Андреева ИВ, Стецюк ОУ, Вишнева ЕА и др. *Наружный отит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 44 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/6056cce9-2e7a-4a4d-839e-a77172ef49f2/>.
- Moreland MW, Nield LS, Powers RL. Previously Unreported External Ear Pathology Associated With Ear Phone Use in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(8):781–783. <https://doi.org/10.1177/0009922816674522>.
- Gruber M, Damry D, Ibrahim N, Glikman D, Ronen O. Pediatric acute otitis externa: Characteristics and predictors for hospital admission. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;140:110534. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110534>.
- Wiegand S, Berner R, Schneider A, Lundershausen E, Dietz A. Otitis Externa. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(13):224–234. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0224>.
- Llor C, McNulty CA, Butler CC. Ordering and interpreting ear swabs in otitis externa. *BMJ*. 2014;349:g5259. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5259>.
- Федорова ОВ, Шадрин ГБ. Современный взгляд на лечение диффузного наружного отита. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(3):51–53. <https://doi.org/10.17116/otorino201681351-53>.
- Fedorova OV, Shadrin GB. The current views of the treatment of diffuse external otitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(3):51–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681351-53>.
- Радзиг ЕЮ. Роль системных и местных препаратов в лечении различных форм отита у детей и подростков. *РМЖ*. 2013;(2):80–83. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Roly_sistemnyh_i_mestnyh_preparatov_v_lechenii_razlichnyh_form_otita_u_detey_i_podrostkov/.
- Radzig EYu. The role of systemic and local drugs in the treatment of various forms of otitis media in children and adolescents. *RMJ*. 2013;(2):80–83. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Roly_sistemnyh_i_mestnyh_preparatov_v_lechenii_razlichnyh_form_otita_u_detey_i_podrostkov/.
- Гуров АВ, Крюков АИ, Шадрин ГБ, Изотова ГН, Зотова ПК. Эффективность и безопасность применения топической комбинированной терапии у пациентов с острым наружным отитом. *Терапевтический архив*. 2023;95(11):937–942. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.11.202455>.
- Gurov AV, Kriukov AI, Shadrin GB, Izotova GN, Zotova PK. Efficacy and safety of topical combination therapy in patients with acute otitis externa. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(11):937–942. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.11.202455>.
- Fischer M, Dietz A. Acute external otitis and its differential diagnosis. *Laryngorhinootologie*. 2015;94(2):113–128. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396837>.
- Оковитый СВ, Ивкин ДЮ, Малыгин СВ. Медикаментозная терапия наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(1):52–56. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/030042-46682012116>.
- Okovityi SV, Ivkin DY, Malygin SV. Medicament therapy of otitis externa and otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(1):52–56. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/030042-46682012116>.
- Ястремский АП, Хацкевич ДМ. Разработка экспертной системы для дифференциальной диагностики заболеваний уха. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;(2):154–157. Режим доступа: <https://pub.tyumsu.ru/archive/meditsinskaya-nauka-i-obrazovanie-urula-2-2018>.
- Yastremskiy AP, Khatzkelevich DM. Development of expert system for differential diagnostics of diseases of the ear. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2018;(2):154–157. (In Russ.) Available at: <https://pub.tyumsu.ru/archive/meditsinskaya-nauka-i-obrazovanie-urula-2-2018>.
- Корнеева ОВ, Гуров АВ, Поляков ДП, Тулюпов ДА, Рязанцев СВ, Гаяра АК, Трухин ДВ. *Острый средний отит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 43 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/5b358686-a73d-46cd-a5cf-2681ddb9985/>.
- Meng W, Huang DD, Li GF, Sun ZH, He SB. Evaluation of Clinical Graded Treatment of Acute Nonsuppurative Otitis Media in Children with Acute Upper Respiratory Tract Infection. *Neural Plast*. 2021;2021:5517209. <https://doi.org/10.1155/2021/5517209>.
- Daddey HL, Wright MT, Nelson TN. Otitis Media: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2019;100(6):350–356. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31524361>.
- Бойкова НЭ, Рыбалкин СВ. Острый средний отит у детей: стандарты лечения. *Consilium Medicum*. 2017;(3):35–38. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/6f5/6f55090fa1ec8c7a45a16ea2198e0798.pdf>.
- Boykova NE, Rybalkin SV. Acute otitis media in children: treatment standards. *Consilium Medicum*. 2017;(3):35–38. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/6f5/6f55090fa1ec8c7a45a16ea2198e0798.pdf>.

17. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–e999. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488>.
18. Николаев МП. *Оториноларингология: справочник практического врача*. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 270 с.
19. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(1):1–24. <https://doi.org/10.1177/0194599813517083>.
20. Бойкова НЭ, Гаращенко ТИ. Рациональный выбор антибактериальной терапии при остром среднем отите у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):232–236. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-232-236>.
Boikova NE, Garaschenko TI. Rational choice of antibiotic therapy in acute otitis media in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):232–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-232-236>.
21. Ястремский АП. Лекарственная терапия заболеваний наружного и среднего уха препаратами местного действия. В: *Всероссийский национальный конгресс «Человек и лекарство. Урал – 2014»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов)*. Тюмень, 20–25 октября 2014 г. Тюмень: ООО «Печатник»; 2014. С. 119. Режим доступа: <https://elibrary.ru/gpgjzt>.
22. Гаращенко ТИ, Ильенко ЛИ, Пайганова НЭ. Возможности эффективной топической терапии в лечении острых средних отитов у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;(2):147–152. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/552/552de6e413faea3c09237274ff4f6c09.pdf>.
Garashchenko TI, Ilenko LI, Payganova NE. Possibilities of effective topical therapy in treatment of acute otitis media in children: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(2):147–152. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/552/552de6e413faea3c09237274ff4f6c09.pdf>.
23. Рязанцев СВ, Аникин ИА, Комаров МВ. Местная терапия наружного диффузного отита. *Российская оториноларингология*. 2012;57(2):184–187. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pbtotl>.
Ryazantsev SV, Anikin IA, Komarov MV. Local treatment of diffuse otitis externa. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;57(2):184–187. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pbtotl>.
24. Киселев АВ, Чаукина ВА. Исследование клинической эффективности ушных капель Кандибиотик для лечения острого наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(6):76–78. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-46682013620>.
Kiselev AB, Chaukina VA. The comparative study of the of clinical effectiveness of the Candibiotic, Otipax, and Anauran ear drops for the treatment of acute external and middle ear otitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;(6):76–78. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-46682013620>.
25. Овчинников АЮ, Эдже МА, Хон ЕМ, Мирошниченко НА. Кандибиотик в практике лор-врача. Опыт десятилетнего применения. *Российская оториноларингология*. 2015;75(2):107–112. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kandibiotik-v-praktike-lor-vracha-opyt-desyatiletnego-primeneniya>.
Ovchinnikova AYU, Edzhe MA, Hon EM, Miroshnichenko NA. Candibiotic in otolaryngological practice. Ten years of experience. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;75(2):107–112. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kandibiotik-v-praktike-lor-vracha-opyt-desyatiletnego-primeneniya>.

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

Basic patient privacy consent: patients 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:

Пайганова Натэлла Эрнестовна, к.м.н., заведующая учебной лабораторией кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; payganova-natella@yandex.ru

Ястремский Андрей Петрович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; yastrem-andrej97@yandex.ru

Information about the authors:

Natella E. Payganova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Educational Laboratory, Department of Hospital Pediatrics No. 2, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; payganova-natella@yandex.ru

Andrey P. Yastremsky, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; yastrem-andrej97@yandex.ru

Ребенок с сахарным диабетом в школе и детском саду: результаты всероссийского социологического исследования «РОСТОК-2023»

Е.Н. Саверская, <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, l.saverskaya@mail.ru

Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Введение. Сахарный диабет 1-го типа у детей создает сложности и требует определенных условий для контроля во время посещения школы/детского сада, при этом дети должны получать образование без каких-либо ограничений.

Цель. Выявить проблемы и оценить потребности детей с сахарным диабетом 1-го типа и их родителей во время пребывания в дошкольных и общеобразовательных организациях.

Материалы и методы. Социологический интернет-опрос 684 родителей детей с диабетом проводился в сентябре-октябре 2023 г. в 8 федеральных округах России. Электронная анкета содержала 117 вопросов по 9 основным блокам изучения проблем пребывания детей в школах/детских садах.

Результаты. Возраст детей от 2 до 18 лет (медиана – 9,9 года); пол детей: женский – 50,9%, мужской – 49,1%; стаж диабета – от 1 мес. до 15 лет (медиана – 3,6 года). Основными проблемами родители считают трудности с организацией питания (54,7%), введением инсулина (52,8%), контролем гликемии (44,9%), собственным страхом (41,2%), недоверием педагогам (20,8%) и медсестрам (11,1%), административными барьерами (29,4%). Педагоги не имеют достаточных знаний о диабете у детей (78,5%), обучающих пособиях (53,0%), нормативных актах о своих обязанностях при сопровождении детей (46,0%), 54,8% из них испытывают страх, 87,9% не могут оказать помощь ребенку в экстренной ситуации. По мнению родителей, в образовательных организациях необходима информационно-просветительская работа (85,8%) и сопровождение ассистента/тьютора (56,5%) для детей с диабетом.

Выводы. Решение обозначенных проблем возможно при тесном взаимодействии персонала образовательных учреждений, родителей и детей, врачей-эндокринологов, психологов, работников социальной сферы, органов государственной власти в области образования, здравоохранения, трудовой и социальной политики, компетенция которых сможет снять барьеры и создать условия для комфортного пребывания детей с диабетом в образовательных организациях.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, школьная медсестра, безопасность детей в школе, контроль гликемии, знания учителей о сахарном диабете

Для цитирования: Саверская ЕН. Ребенок с сахарным диабетом в школе и детском саду: результаты всероссийского социологического исследования «РОСТОК-2023». *Медицинский совет.* 2024;18(11):58–70. <https://doi.org/10.21518/ms2024-248>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A child with diabetes in school and kindergarten: results of the all-russian sociological study “ROSTOK-2023”

Elena N. Saverskaya, <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, l.saverskaya@mail.ru

Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes in children creates difficulties and requires certain conditions for control while attending school/ kindergarten, while children should receive education without any restrictions.

Aim. To identify problems and assess the needs of children with type 1 diabetes mellitus and their parents during their stay in preschool and general education organizations.

Materials and methods. A sociological online survey of 684 parents of children with diabetes was conducted in September-October 2023 in 8 federal districts of Russia. The electronic questionnaire contained 117 questions on 9 main blocks of studying the problems of children staying in schools/kindergartens.

Results. The age of children is from 2 to 18 years (median – 9.9 years); gender of children: female – 50.9%, male – 49.1%; diabetes experience – from 1 month. up to 15 years (median – 3.6 years). Parents consider the main problems to be difficulties with organizing meals (54.7%), administering insulin (52.8%), controlling glycemia (44.9%), their own fear (41.2%), and mistrust of teachers (20.8%) and nurses (11.1%), administrative barriers (29.4%). Teachers do not have sufficient knowledge about diabetes in children (78.5%), teaching aids (53.0%), regulations on their responsibilities when accompanying children (46.0%), 54.8% of them are afraid, 87.9% cannot help a child in an emergency. Parents are concerned about the lack of nurses (80.1%)

and a separate room for self-monitoring (47.7%) at school. According to parents, educational organizations need awareness-raising work (85.8%) and support from an assistant/tutor (56.5%) for children with diabetes.

Conclusion. It is possible to solve the identified problems through the cooperation of teachers, parents and children, endocrinologists, psychologists, social workers and government authorities who can remove barriers and create conditions for a comfortable stay for children with diabetes in educational organizations.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, school nurse, children's safety at school, glycemic control, teachers' knowledge about diabetes mellitus

For citation: Saverskaya EN. A child with diabetes in school and kindergarten: results of the all-russian sociological study "ROSTOK-2023". *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):58–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-248>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Существенный прогресс в области терапии и средств самоконтроля для лучшего управления сахарным диабетом 1-го типа (СД1) способствовал тому, что в настоящее время с ним живут миллионы взрослых людей, которым диагноз был поставлен еще в детстве. Однако ежегодное увеличение числа заболевших и сокращение продолжительности жизни людей с диабетом вызывают большую тревогу [1, 2].

Неутешительные данные Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) и Диабетического атласа свидетельствуют о том, что в 2021 г. среди 8,75 млн человек с СД1 во всем мире 18% (1,52 млн) приходилось на пациентов в возрасте от 0 до 19 лет, а число всех новых случаев в том же году составило 530 тыс., из них 38% (201 тыс.) были дети и подростки [3, 4].

По данным Федерального регистра сахарного диабета¹, в Российской Федерации численность детей и подростков с СД1, состоящих на диспансерном учете, составляет 52 057 человек (данные от 06.05.2024), с приростом новых случаев 2 231 за последний год. В десятке стран с наибольшей распространенностью СД1 среди всех возрастов Российская Федерация занимает 7-е место, уступая США (самый высокий показатель), Индии, Бразилии, Китаю, Германии и Великобритании, но опережая Канаду, Саудовскую Аравию и Испанию. При этом по распространенности среди детей и подростков до 20 лет Россия уже на 5-м месте, а лидерами остаются Индия (самые высокие показатели), США, Бразилия и Китай [4–6].

Еще большую озабоченность относительно нашей страны вызывает общая расчетная продолжительность жизни 10-летнего ребенка с диабетом, поскольку, несмотря на прогресс в уровне компенсации диабета, обеспеченности современными средствами самоконтроля и доступностью помповой инсулинотерапии, прогнозируемая продолжительность жизни детей занимает срединное положение между странами с низким и высоким уровнем дохода. Согласно оценкам экспертов, оставшаяся продолжительность жизни 10-летнего ребенка, у которого диагноз "СД1" был поставлен в 2021 г., колебалась в среднем от 13 лет в странах с низким уровнем дохода до 65 лет – в странах с высоким уровнем. Так, например, в Афганистане и странах Африки (Ангола, Эфиопия, Мали, Мадагаскар и др.) ожидаемая общая продолжительность жизни

составляет менее 25 лет (в среднем 9 лет от момента дебюта диабета); в Индии, Боливии, Монголии, Египте и Пакистане – общая 25–39 лет, с диабетом – около 15–30 лет; в России, Мексике, Венесуэле, Колумбии, Алжире и Таиланде общая прогнозируемая продолжительность жизни ребенка составит 40–54 года (из них около 30–44 лет жизни с СД1), тогда как в Аргентине, США, Китае, Иране и Турции общая продолжительность и число лет с диабетом существенно больше (55–69 лет и 45–59 лет соответственно), а в Австралии, Канаде, Гренландии и большей части стран Европы люди с СД1 живут более 70 лет (в среднем более 60–65 лет от постановки диагноза) [3–5, 7].

В последние десятилетия в странах Европы и США отмечается тенденция увеличения заболеваемости СД1 среди детей в возрасте до 5 лет, достигая максимума в 10–14 лет и снижаясь после полового созревания [8]. В Российской Федерации ситуация аналогична, и, по сведениям Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2023, было зарегистрировано 35 019 детей с СД1 в возрасте от 0 до 15 лет и 13 012 подростков – от 15 до 18 лет [9]. Надо признать, что этот возраст и дебют диабета приходятся на детскую и подростковую популяцию, которая достаточно большую часть своего времени проводит в детском саду и школе.

Практически во всех странах мира дети проводят в школе по 6–10 ч ежедневно (более 30 ч в неделю), при этом ответственность за нахождение ребенка в стенах образовательного учреждения полностью лежит на персонале, и дети с СД1 не исключение. Для них также должны быть доступны возможности полноценного участия во всех школьных мероприятиях, и обычная школьная обстановка не должна быть препятствием для контроля диабета [10]. Безусловно, лечение СД1 у детей и подростков, посещающих детские сады и школы, требует определенных ресурсов, знаний и прежде всего ответственности, которую несет администрация этих учреждений. При этом мониторинг гликемии, инъекции инсулина и необходимость купирования гипогликемий в течение школьного дня жизненно необходимы, а потребности в помощи таким детям варьируют в зависимости от возраста, и чем младше ребенок, тем больший объем сопровождения ему требуется. Таким образом, сами образовательные учреждения и необходимость получения полноценного образования остаются критической средой для детей и подростков с диабетом [11].

¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/>.

По данным Американской диабетической ассоциации, к мерам юридической защиты детей с СД1 относятся федеральные законы (раздел 504 Закона о реабилитации 1973 г.², Закон об образовании лиц с ограниченными возможностями³ и Закон об американцах с ограниченными возможностями⁴), а сам СД1 считается инвалидностью, и дискриминация детей с диабетом в школах и детских садах является недопустимой. Любая школа или детский сад, получающие федеральное финансирование и открытые для общественности, должны учитывать потребности детей с диабетом, обеспечивая им надлежащие условия пребывания, в которых ребенок может в необходимом количестве проверять уровень глюкозы в крови, следить за приемом пищи, принимать инсулин и другие лекарства, а также регулярно заниматься физической активностью. Однако, несмотря на эти меры защиты, дети и родители в образовательных учреждениях по-прежнему сталкиваются с дискриминацией, например некоторые детские сады могут отказать в приеме ребенка с СД1, а детям с диабетом в классе может быть не оказана помощь, необходимая для контроля гликемии и введения инсулина, им может быть запрещено делать перекус во время занятий [10].

В настоящее время практически во всех странах мира детям, родителям и персоналу приходится преодолевать множество общих структурных, организационных, образовательных и поведенческих барьеров, связанных с пребыванием ребенка с диабетом в школе и детском саду. Можно выделить несколько основных трудностей:

■ **Медицинское сопровождение** – неспособность оптимизировать управление СД1 во время пребывания ребенка в образовательном учреждении приводит к плохому гликемическому контролю; во многих странах нет законодательных актов, обязывающих школы предоставлять детям с диабетом предписанную медицинскую помощь; во многих юрисдикциях нет школьных медсестер и ответственность за мониторинг гликемии и введение инсулина полностью ложится на родителей, семью и школьный персонал [12, 13];

■ **Детский возраст и ответственность** – не существует определенного возраста, в котором дети с СД1 должны брать на себя полную ответственность за самоконтроль; многие дети достигают уровня зрелости и способности к самообслуживанию только к 12 годам, и, несмотря на то, что многие из них могут приобрести технические навыки уже в раннем возрасте, нельзя ожидать, что все маленькие пациенты, независимо от возраста, будут нести полную ответственность за лечение диабета в школе; даже у подростков, которые обычно довольно самостоятельны в плане контроля своего диабета, могут наблюдаться нарушения суждения, когда у них низкий уровень глюкозы в крови, что, несомненно, требует участия медсестры и персонала образовательного учреждения [12, 14, 15];

■ **Дистанционный контроль родителей** – современные диа-гаджеты позволяют детям с диабетом удаленно

но обмениваться данными с родителями и в режиме онлайн получать от них рекомендации по лечению диабета, в результате чего улучшаются гликемические показатели; родители при дистанционном мониторинге чувствуют себя психологически более комфортно и школьные медсестры чувствуют себя успокоенными, однако нельзя ожидать, что родители смогут восполнить дефицит школьных ресурсов и будут следить за здоровьем своего ребенка в течение учебного дня; дистанционный родительский контроль ни в коей мере не освобождает школу от ответственности за предоставление лечения диабета в момент получения ребенком образования, тем более не всем детям и родителям доступны такие возможности удаленного контроля диабета [16–18];

■ **Участие педагогов** – сахарный диабет является одновременно сложной и требовательной задачей, и где бы в мире ни жили дети, отправка их в школу является очень тревожащим и пугающим временем как для родителей и самого ребенка, так и для учителей, которые имеют непосредственный контакт и несут за него ответственность во время академических занятий и внеклассной активности; поддержка ребенка с СД1 в школе становится для педагога сложной задачей, особенно если не было ранее такого опыта работы; родители чувствуют себя неуверенно, оставляя своего ребенка на попечение других, и учителя могут чувствовать себя запуганными перспективой оказания медицинской помощи, которой они не были обучены [12, 19, 20].

Систематический обзор 66 исследований (11 интервенционных и 55 обзорных методом опросов и ретроспективного анализа), проведенных в разных странах в период 1996–2011 гг. и посвященных изучению проблем сопровождения детей и подростков с СД1 в детских садах и школах, показал, что медсестры и учителя, как правило, недостаточно обучены, и многие из них не могут или не хотят оказывать детям и подросткам помощь в ежедневном ведении диабета. Отсутствие знаний школьного персонала о диабете рассматривается медицинскими работниками, родителями и детьми как препятствие для оптимального контроля диабета в школе, и наибольшую озабоченность вызывала способность учителей быстро реагировать во время случаев развития гипогликемии. Было показано, что уход существенно облегчается, если педагоги имеют базовые знания о диабете и адекватно обучены уходу за детьми. Сами медицинские сестры, оказывающие помощь детям в школе, зачастую оценивают свой уровень знаний о СД1 как низкий или средний и не чувствуют себя уверенными в оказании помощи ребенку с диабетом, при этом доступ к актуальной информации и возможность регулярно обновлять свои знания и навыки они считают крайне необходимыми [13].

Во всех регионах Российской Федерации все дети с СД1, в соответствии с современными Клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 1-го типа у детей» (утв. 2022 г.) [21] и законодательными актами⁵, получают бесплатное лекарственное обеспечение аналогами

² Section 504 of the Rehabilitation Act of 1973, 29 U.S.C. 794, implementing regulations at 35 CFR Part 104.

³ Individuals with Disabilities Education Act, 20 U.S.C. 111 et seq., implementing regulations at 34 CFR Part 300.

⁴ Title II of the Americans with Disabilities Act of 1990, 42 U.S.C. 12134 et seq., implementing regulations at 28 CFR Part 35.

⁵ Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при сахарном диабете 1-го типа (диагностика и лечение): Приказ Минздрава России от 22 янв. 2021 г. №22н (зарег. в Минюсте России 18 февр. 2021 г. №62543). Режим доступа: <https://base.garant.ru/400342119/#friends>.

инсулина ультракороткого (аспарт, глулизин, лизпро) и пролонгированного действия (гларгин, детемир, деглудек) и средствами его введения, средствами мониторинга гликемии, включая системы непрерывного мониторинга, реабилитацией по индивидуальным программам и абилитацией ребенка-инвалида [22–24].

Дети с диабетом нуждаются в помощи взрослых, при этом согласно Федеральному закону «Об образовании в Российской Федерации» (в ред. 2023 г.)⁶ они не имеют противопоказаний для посещения общеобразовательных учреждений (школ и дошкольных отделений, к которым относятся детские сады). Но, несмотря на меры государственной поддержки, родители детей с диабетом часто сообщают о проблемах, связанных с пребыванием детей в школах и детских садах, среди которых преобладают некомпетентность персонала образовательных учреждений, отсутствие отдельного кабинета, где ребенок может сделать инъекцию инсулина, отсутствие медсестер в школе и сложности организации питания. Так, по данным опроса 200 родителей детей с СД1, проведенного в 2022 г. в Санкт-Петербурге аппаратом Уполномоченного по правам ребенка⁷, 25% из них встречают как полное понимание и помощь со стороны администрации школы, так и стойкие отказы; 5% столкнулись со строгими запретами или недовольством учителей, если ребенку необходимо принять пищу вне отведенного для этого времени; только 50% детей умеют считать хлебные единицы (ХЕ) в продуктах питания и столько же отказываются питаться в школьных столовых, принося еду из дома, только 23% детей имеют возможность подогреть ее в микроволновой печи; всего 20% респондентов отметили, что в школьном меню имеется информация с расчетом состава белков, жиров и углеводов (БЖУ), 70% не имеют возможности в школе взвесить порцию, чтобы рассчитать ХЕ. В рамках письменных и телефонных обращений родителей в аппарат Уполномоченного по правам ребенка, а также во время онлайн-консультаций обсуждаются проблемы, связанные с отказом ребенку с СД1 в приеме в детские сады, отсутствием рекомендованного врачом питания в школе и детском саду, отсутствием медицинского сопровождения в период пребывания ребенка в школе и низким уровнем знаний педагогов о сахарном диабете у детей.

Проведенное нами в 2022 г. социологическое исследование «ВОСХОД», в котором приняли участие 508 родителей детей с СД1 из 7 федеральных округов Российской Федерации, показало, что 21% респондентов обеспокоены проблемами организации питания в школах и детских садах, трудностями у детей при подсчете ХЕ в продуктах, особенно в составе сложных блюд и при питании ребенка в школьных столовых; 9,7% детей сталкиваются с негативным отношением педагогов и одноклассников; 14,9% родителей обеспокоены тем, что дети в школе не измеряют сахара и забывают делать инъекции инсулина [25].

Таким образом, существующие проблемы пребывания детей с СД1 в школах и детских садах, представленные в большом количестве зарубежных источников литературы, а также ограниченные сведения о результатах изучения этой темы в нашей стране, явились основанием к проведению Всероссийского социологического исследования «Ребенок с сахарным диабетом в школе и детском саду (РОСТОК-2023)».

Цель – выявить проблемы и оценить потребности детей с СД1 и их родителей во время пребывания в дошкольных и общеобразовательных организациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлял собой социологический репрезентативный интернет-опрос родителей детей с СД1 методом анкетирования с использованием специального веб-опросника, предполагающего загрузку интернет-страницы с размещенной на ней анкетой (электронная анкета).

В настоящее время в отечественной социологии медицины опрос-анкетирование является наиболее распространенным методом сбора медико-социальной информации. При проведении социологического опроса используются структурированные анкеты, которые позволяют получать стандартизованную информацию от больших групп людей (пациенты, врачи, провизоры и др.). Социологический опрос методом анкетирования направлен на изучение факторов, которые невозможно выявить наблюдением, что делает эту методику удобной и незаменимой. Современные технологии репрезентативных интернет-опросов весьма перспективны и имеют ряд преимуществ при проведении социологических медицинских исследований и изучении медико-социальных проблем [26–28]:

■ **оперативность и географический охват** (позволяют за короткий промежуток времени охватить большое число респондентов, проживающих на территории всей страны и даже разных государств);

■ **автоматический ввод и обработка данных** (при заполнении анкеты имеется определенная точность перехода от одного блока к другому, в случае ошибок заполнения система сама укажет респонденту на них перед отправкой формы; исследователь может наблюдать за ходом исследования и количеством принявших участие респондентов, получать обработанные промежуточные результаты в режиме реального времени, выгружать консолидированную автоматически заполненную базу данных и статистический отчет с графиками и диаграммами);

■ **интернет-среда** (для участия в опросе необходим только доступ в интернет с любого устройства и в любое время суток, наиболее удобное для участников);

■ **экономичность** (не требуют финансовых затрат на интервьюеров, распечатку анкет, телефонные звонки, рассылку почтой и т. п.);

■ **обсуждение сенситивных тем и анонимность** (снятие психологических и социальных барьеров при обсуждении проблем, о которых не все люди могут говорить открыто; анонимность дает респонденту уверенность, что полученные данные будут представлены в обобщенном виде);

⁶ Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг: Распоряжение Правительства РФ от 31 дек. 2018 г. №3053-р (ред. от 20 февр. 2024). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_315495/.

⁷ О внесении изменений в Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации»: Федеральный закон от 19 дек. 2023 г. №618-ФЗ (последняя редакция).

■ *отсутствие эффекта «интервьюера»* (исключается стеснение перед интервьюером, есть возможность выбрать время и пройти опрос, когда рядом не будет других людей).

Приглашение принять участие в исследовании и ссылка на электронную анкету⁸ рассылались через мессенджеры в родительские диа-чаты и открытые диа-сообщества социальной сети ВКонтакте. Доступ к анкете был открыт с 1 сентября по 31 октября 2023 г.

Анкета содержала 117 вопросов, разбитых на 9 основных блоков, отражающих проблемы, с которыми сталкиваются дети с диабетом и их родители при посещении образовательных учреждений: общие данные (населенный пункт проживания, пол и возраст ребенка, стаж СД1, вид посещаемого на момент дебюта заболевания и заполнения анкеты учреждения – школа/ДС); проблемы пребывания ребенка в школе/ДС; взаимоотношения «педагог – ребенок с СД1»; организация медицинской помощи детям с диабетом в школе/ДС; вопросы организации питания в образовательных учреждениях; физическая активность детей с СД1 и внеклассные мероприятия; отношения со сверстниками; необходимость в сопровождении тьютора/ассистента для детей с СД1; информационно-просветительская работа о сахарном диабете у детей в школах и детских садах.

Ответы при заполнении анкет автоматически загружались в консолидированную базу в таблице Excel, статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета MS EXCEL 2021. При нормальном распределении количественного признака данные представлены в виде среднего значения и его стандартной ошибки – $M \pm SEM$. Качественные данные – в виде абсолютных значений (n) и частот (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В опросе приняли участие 684 респондента-родителя из 8 федеральных округов Российской Федерации: Центральный (включая Москву и Московскую область) – 33,8%, Северо-Западный (включая Санкт-Петербург и Ленинградскую область) – 30,4%, Приволжский – 14,5%, Южный – 7,5%, Уральский – 5,6%, Сибирский – 4,1%, Дальневосточный – 3,8%, Северо-Кавказский – 0,4%.

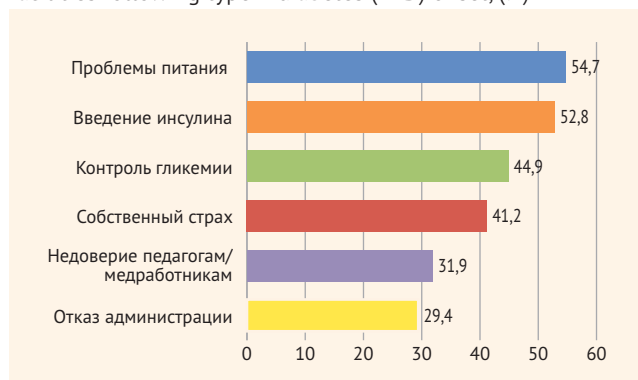
Родители в анкетах указали возраст детей от 2 до 18 лет (медиана – 9,9 года); пол детей: женский – 50,9%, мужской – 49,1%; стаж СД1 – от 1 мес. до 15 лет (медиана – 3,6 года). До постановки диагноза «СД1» посещали ДС 47,8% детей, школу – 44,9%, остальные 7,1% не посещали образовательных учреждений.

Проблемы пребывания ребенка в школе и детском саду

После дебюта СД1 28,0% детей были вынуждены уйти из ДС/школы, среди основных причин родители называли трудности с организацией питания (54,7%), введением инсулина (52,8%) и контролем гликемии (44,9%), собственный страх (41,2%), недоверие педагогам (20,8%) и медицинским работникам образовательных

● **Рисунок 1.** Причины ухода из образовательных учреждений детей после дебюта СД1, (%)

● **Figure 1.** The reasons children drop out of educational facilities following type 1 diabetes (T1D) onset, (%)



учреждений (11,1%), отказ администрации и различные административные барьеры (29,4%) (рис. 1).

Треть опрошенных родителей (32,7%) отметили, что в ДС/школе им предлагали перейти на домашнее пребывание/обучение в связи с наличием у ребенка диагноза «СД1». Такие рекомендации и советы они получили от администрации учреждений (60,3%), учителей и воспитателей (40,0%), врачей-эндокринологов и педиатров (3,8%), медицинских работников школы/ДС (3,0%), родителей других детей с диабетом (4,3%) и членов семьи (2,6%), сами думали об этом (10,7%). Полностью адаптировались к учебно-воспитательному процессу после дебюта заболевания 23,4% детей, каждый третий (32,3%) продолжает испытывать трудности управления диабетом, находясь в стенах школы и ДС.

Родители указали в анкетах, что должное внимание к их ребенку в большинстве случаев проявляют воспитатели (59,5%) и классные руководители (70,8%), менее половины назвали представителей администрации – заведующую ДС (39,3%), директора школы (20,7%) и заведующего учебной частью (14,8%). В ДС к ребенку с диабетом более чутко относится и другой персонал – нянечки (40,8%), музыкальные работники (9,4%), воспитатели других групп (8,2%) и сотрудники охраны (3,5%). В школе также проявляют участие в связи с наличием у ребенка диабета учителя физкультуры (26,2%) и другие педагоги (16,6%), сотрудники столовой (15,6%) и службы охраны (11,1%). Настораживает факт, что должное внимание и участие со стороны медицинских работников отмечают только 20,2% родителей, каждый третий родитель ребенка в ДС (28,2%) и каждый пятый (20,5%) родитель школьника столкнулись с полным равнодушием со стороны сотрудников образовательных учреждений.

Вызывает беспокойство, что, по мнению родителей, в большинстве школ и ДС (67,3%) нет специальных инструкций по организации учебного процесса и питания для детей с диабетом, только 4,1% родителей считают, что в их школе/ДС есть обучающие пособия для учителей и воспитателей о сахарном диабете у детей, подавляющее большинство (63,0%) ответили, что пособий нет, остальные затруднились с ответом или не интересовались этой информацией.

⁸ В Смольном обсудили проблемы, с которыми сталкиваются дети с диабетом в школе. Режим доступа: <https://www.spbdeti.org/news/v-smolnom-obsudili-problemy-s-kotorymi-stalkivayutsya-deti-s-diabetom-v-shkole/>.

Взаимоотношения «педагог – ребенок с сахарным диабетом»

Каждый второй респондент уверен (54,8%), что воспитатели и учителя испытывают страх, когда в их классе или группе появляется ребенок с диабетом. Среди причин они называли недостаток знаний о СД1 у детей (78,5%), отсутствие в школе/ДС обучающих пособий (53,0%) и нормативных актов об обязанностях воспитателя и учителя (46,0%) (рис. 2). Подавляющее большинство родителей (87,9%) не уверены в том, что педагог сможет оказать необходимую помощь их ребенку в экстренной ситуации.

Только 38,9% респондентов указали в анкетах, что педагоги проявляют к их ребенку заботу и внимание в необходимом объеме, около половины (48,8%) отметили, что учителя и воспитатели интересовались особенностями управления диабетом во время пребывания ребенка в школе/ДС. При этом родители обсуждали с педагогами возможные симптомы гипогликемии у ребенка (69,5%), особенности организации питания (62,1%), контроля гликемии на уроках физкультуры (55,1%) и выездных мероприятиях (27,4%), препараты инсулина, которые получает ребенок (17,8%).

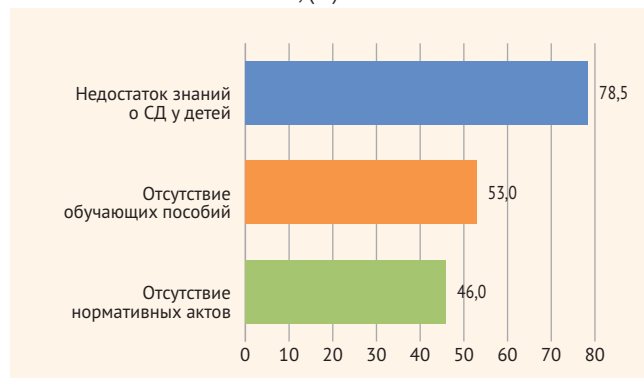
Родители (24,1%) в анкетах указали, что педагоги проводят беседы с детьми о том, что в их классе есть ребенок с диабетом, объясняют, почему он должен питаться по времени и измерять сахар в крови, что такое гипогликемия и как дети могут помочь ребенку с СД1 в критической ситуации.

Большинство родителей сообщили, что их дети не испытывают ограничений со стороны педагогов во время занятий, если нужно выйти в туалет (77,6%), измерить сахар в крови глюкометром (60,3%), принять углеводы (75,2%), пойти к медсестре (45,5%) и позвонить родителям, если почувствовали себя плохо (71,6%). Ситуации, когда учитель не разрешал ребенку с диабетом выйти из класса в связи с нуждами, были крайне редкими (15,3%).

На экзаменах и во время контрольных работ детям с диабетом разрешают пользоваться телефоном для мониторинга гликемии (42,3%) и экстренной связи с родителями (21,7%), в 10,8% случаев на этом настаивают сами родители, в 4,8% это разрешается только по согласованию с директором школы, при этом телефон находится непосредственно у ребенка в 70,4% случаев, у педагога – в 13,5%.

● **Рисунок 2.** Причины страха у педагогов, если в классе есть ребенок с СД1, (%)

● **Figure 2.** The reasons for fear among teachers if they have a child with T1D in their class, (%)



Организация медицинской помощи детям с СД1 в школе и детском саду

По мнению опрошенных родителей, в школе/ДС, где пребывает их ребенок, имеются телефоны скорой помощи (54,4%), телефоны родителей и врача-эндокринолога для экстренной связи (37,1%), однако о наличии специального места в классе/группе, где хранятся средства для купирования гипогликемии, сообщили только 12,1% респондентов.

Большинство родителей (80,1%) обеспокоены отсутствием медицинского работника в школе/ДС. В анкетах они сообщали, что «...медсестра отсутствует на рабочем месте (уехала за вакцинами, заболела и т. п.)», «...один медработник на несколько учебных заведений (ходит из одной школы в другую)», «...медработник присутствует в школе неполный рабочий день (только до 15 ч, дети до вечера в школе)».

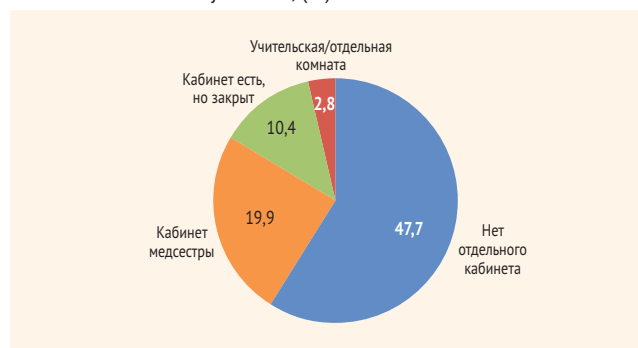
Одной из главных проблем оказания медицинской помощи детям с диабетом в образовательных учреждениях 47,7% родителей считают отсутствие отдельного кабинета, где ребенок может измерить сахар, поставить инъекцию инсулина, только 10,4% респондентов указали в анкетах, что такой кабинет в школе есть, но время от времени он закрыт, 19,9% подтвердили, что для этих целей используется кабинет медработника, 2,8% – отдельная комната/класс/учительская (рис. 3).

Около половины опрошенных родителей (40,5%) сталкивались с проблемой, что их ребенку приходилось уходить в укромное место (туалет/раздевалка/под лестницу), чтобы сделать инъекцию инсулина, при этом в 13,0% случаев даже при наличии отдельного кабинета дети предпочитали спрятаться, бывали ситуации, когда «...сам учитель просил не колоть инсулин при других детях», «...иногда дети в классе начинают возмущаться», «...ребенок стесняется даже в кабинете медсестры».

Обращает на себя внимание факт, что только у 17,0% детей с СД1 с собой постоянно имеется «Карточка больного сахарным диабетом» для своевременного оказания неотложной медицинской помощи в случае развития коматозного (бессознательного) состояния, 72,2% родителей ответили, что такой карточки у детей с собой нет, 4,2% хотели бы иметь такую или она была ранее, только 7,2% сочли, что в ней нет необходимости.

● **Рисунок 3.** Наличие в школе/ДС кабинета, где ребенок может измерить сахар, поставить инъекцию инсулина, (%)

● **Figure 3.** Availability of a doctor's room in the school/day care facilities where a child can measure the level of glucose and make insulin injections, (%)



Большинство родителей (89,0%) в анкетах указали, что их дети практически всегда чувствуют симптомы гипогликемии и родители видят эти показатели при удаленном мониторинге на своих смартфонах (51,5%). В ситуациях гипогликемии наиболее часто дети звонят родителям по телефону (56,9%), сообщают учителю (26,4%), сами принимают быстрые углеводы (21,5%), иногда дети предпочитают об этом промолчать (11,0%) и крайне редко делятся с другом/одноклассником (1,1%).

Учителя, в случае развития у ребенка гипогликемии, в большинстве случаев (76,0%) разрешают на месте принять быстрые углеводы, реже просят срочно измерить сахар в крови (11,5%), разрешают выйти из класса и поесть в школьной столовой (12,6%), сообщают родителям (23,1%), крайне редко (4,2%) вызывают медработника школы, чтобы оказать помощь и отправляют ребенка домой (4,2%).

Подавляющее большинство родителей (94,0%) утверждают, что у ребенка с собой в школе всегда есть средства для купирования гипогликемии, при этом родители сами регулярно проверяют сумку/школьный рюкзак и кладут все необходимое (28,8%), приучают детей заранее класть с собой еду на перекус (27,0%), а также дают им деньги, чтобы можно было купить в школьном буфете или по дороге в школу/домой все необходимое (10,8%).

Большинство родителей (87,7%) в анкетах указали, что во время пребывания в школе/ДС у их детей не было случаев тяжелой гипогликемии, только 12,3% детей столкнулись с такой ситуацией. По мнению родителей, в таких случаях педагоги предпочитают поставить в известность родителей (31,9%), дать быстрые углеводы (6,6%), вызвать скорую помощь (2,9%), отправить ребенка домой в сопровождении (7,4%) или даже одного (3,7%).

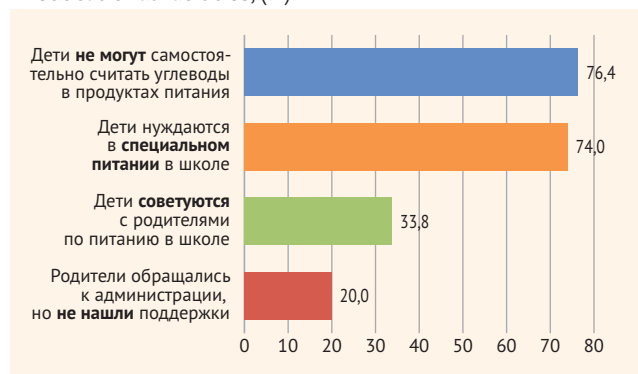
Для самоконтроля гликемии в школе/ДС наиболее часто дети используют СНМГ + глюкометр (58,5%), реже – только СНМГ (35,8%), очень редко – только глюкометр (5,7%). Только 12,1% детей самостоятельно заполняют бумажные дневники самоконтроля во время пребывания в школе, еще 14,9% учатся вести их самостоятельно, остальные не пользуются ими вовсе ни дома, ни в школе.

Большая часть опрошенных респондентов (68,5%) обеспокоены тем, что во время пребывания в школе дети не хотят, забывают и ленятся контролировать гликемию, вместе с тем они все же измеряют уровень сахара в крови при плохом самочувствии (38,3%), по напоминанию родителей (11,2%), перед приемом пищи (24,4%), на уроках физкультуры (21,2%) и перед прогулкой (7,2%), только 1,0% родителей сообщил о напоминаниях измерить сахар в крови со стороны педагогов, со стороны медработников школы этого нет вовсе.

Для инсулинотерапии 58,3% детей используют шприц-ручки, при этом правильно и самостоятельно ими пользоваться умеют только 67,1%; инсулиновую помпу имеют 41,7% детей и только 63,4% из них умеют самостоятельно оценивать показатели и принимать решения по коррекции доз инсулина; 52,4% родителей обеспокоены тем, что дети без их участия во время пребывания в школе

● **Рисунок 4.** Основные проблемы организации питания в образовательных учреждениях, (%)

● **Figure 4.** The main issues of food service practices in educational facilities, (%)



не могут самостоятельно корректировать дозы инсулина на питание и физические нагрузки и нуждаются в сопровождении и поддержке как самих родителей, так и медицинского работника или ассистента.

Вопросы организации питания в образовательных учреждениях

Большая часть родителей (76,4%) обеспокоены тем, что ребенок не может совсем или испытывает затруднения при подсчете углеводов в продуктах питания, которые входят в комплексные завтраки и обеды, при этом только каждый четвертый ребенок (25,0%) советуется с родителями или присылает фотографии блюд, чтобы ему помогли с подсчетом (8,8%). Только 13,0% опрошенных респондентов имели возможность организовать ребенку в школе/ДС специальное питание, 74,0% считают, что такое питание необходимо, 20,0% обращались к администрации образовательного учреждения с этим вопросом, но не нашли поддержки (рис. 4).

Основные опасения родителей связаны с тем, что «питание содержит мало фруктов, много мучного (вафли, булочки, печеньки)», «...в буфетах много соблазнов и вредного: чипсы, газировка, сладости, вместо этого могли бы продавать полезные фрукты», «меню в школе не подходит для диабетиков, с большим количеством углеводов, практически нет еды на 1 ХЕ, чтобы можно было обойтись без инсулина», «...питание школьников – это углеводная бомба!».

Под специальным питанием родители понимают «адаптированное меню, с посчитанными ХЕ или ассортимент безуглеводной пищи», «...я бы добавила молоко, кефир, омлеты, напитки без сахара, творог без сахара, замену гарниров (макароны и рис на пюре для диабетиков)», «...нужен стол №9, разнообразие в меню». Единицы из опрошенных родителей нашли поддержку со стороны администрации – «...руководство школы пошло навстречу и заменило продукты, которые сильно поднимают сахар (рис, сахар, выпечка)».

Каждый третий родитель (34,9%) озабочен тем, что ребенок скрывает, какие продукты употребляет в школе («...рассказывает, если провести «допрос с пристрастием»», «...без зазрения совести ест все сладкое, что

предлагают одноклассники, и не подкалывает инсулин», 9,9% родителей знают об этом, но «ничего не могу поделаться», 19,7% постоянно проводят беседы о вреде питания без подсчета углеводов («...с 1-го по 7-е классы такие прецеденты были, сейчас он начинает понимать, что здоровье – в первую очередь»), 7,7% догадываются, но «...говорить бесполезно, ребенок все равно будет есть», «...рассказывает с задержкой, я вижу график нмг», «...эту проблему мы решаем с помощью психолога, самостоятельно пока не справляемся».

Большее половины детей (58,3%) берут из дома еду на перекусы в школу, однако 10,7% из них хотели бы покупать еду в школьном буфете, 5,9% стесняются там есть и приносят обратно домой, в очень редких случаях берут еду, говорят, что поели в школе, но сами выбрасывают домашние продукты. Только 16,5% отказываются брать еду из дома, т. к. в школе организовано многообразное питание и этого достаточно, 17,1% предпочитают покупать еду на перекус в школьном буфете.

Всего 5,2% детей носят с собой в школу портативные весы для взвешивания продуктов и пользуются ими, 9,0% респондентов указали в анкетах, что в школьной столовой есть весы. При этом 58,6% родителей считают, что в школьной столовой/буфете обязательно должны быть весы, 45,6% уверены, что сотрудники школьной столовой, при необходимости, должны помогать детям с диабетом считать углеводы в продуктах питания и взвешивать продукты, 22,1% считают, что «...ребенок должен советоваться только с родителем», 16,1% полагают, что «...ребенок знает все сам».

Только 21,6% родителей уверены, что ребенок может самостоятельно корректировать дозы инсулина на еду во время пребывания в школе, 62,5% сообщили, что дети обязательно советуются с ними, 23,0% обеспокоены, что ребенок сам может ошибиться при коррекции доз, 11,5% встревожены, что ребенок может просто забыть вовремя подколоть инсулин.

Среди проблем родители также отмечали «отсутствие информации о БЖУ в продуктах и весе», «...фактическое меню не соответствует опубликованному», «...мало времени на переменах, не успевает все сделать – замер/болюс/пауза/еда, как следствие, высокий сахар», «...очень маленькие перемены, ребенок не успевает и уколоть, и покушать, в итоге голодный».

На вопрос: «Как, на ваш взгляд, должно быть организовано идеальное питание детей с сахарным диабетом в школе/ДС?» родители в анкетах указали, что должны быть весы, микроволновка и холодильник для хранения и разогрева принесенной из дома еды; меню с точным указанием БЖУ, ХЕ и веса продуктов; несладкий чай/компоты, как можно меньше макарон, булочек, снеков, больше овощей; более длительный интервал времени на переменах для детей с диабетом для приема пищи, взвешивания, подколов инсулина; у родителей маленьких детей должна быть возможность присутствовать в школе во время перемен на завтраки/обеда, «...поскольку как таковой диеты нет при СД1, для всех детей должно быть в целом более здоровое питание, меньше сахара в кашах и компотах, котлеты без углеводов, тогда и нашим детям будет проще».

Физическая активность детей с СД1 и внеклассные мероприятия

Менее половины опрошенных респондентов (45,0%) в анкетах указали, что дети посещают уроки физкультуры в школе, остальные ссылались на то, что дети вовсе не имеют допуска на занятия в связи с диагнозом «СД1» («...пишем рефераты, на уроке сидит на лавочке или помогает учителю»). При этом большинство родителей (75,5%), чьи дети занимаются физкультурой, уверены, что учитель относится к их ребенку так же, как к другим ученикам или даже с большим пониманием, однако 18,7% считают, что учителя необоснованно ограничивают детям физические нагрузки во время уроков, отстраняют от сдачи норм ГТО (11,5%), часто сажают на скамейку (5,8%), не разрешают на уроке физкультуры делать перекус, пользоваться телефоном и глюкометром, не отпускают в туалет (4,3%).

Родителей беспокоит, что во время участия в соревнованиях учитель физкультуры не оказывает должного внимания их ребенку (50,3%), ссылаясь на то, что это обязанность родителей и медицинских работников, только 14,4% учителей следят за самочувствием ребенка, очень редко интересуются показателями гликемии (9,2%) и наличием у ребенка с собой перекуса, инсулина (7,3%) (рис. 5).

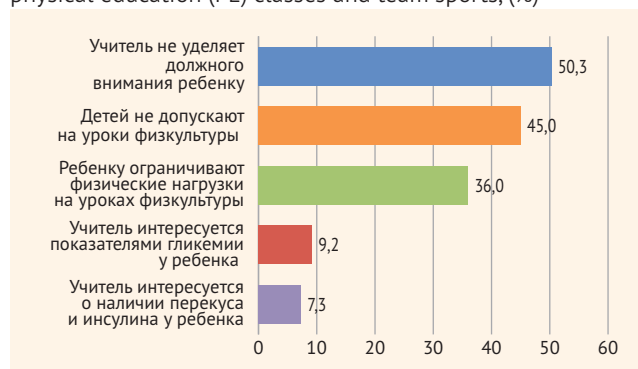
Большинство респондентов (78,0%) сообщили, что дети не могут самостоятельно корректировать дозировки инсулина во время уроков физкультуры, из них только 35,1% делают это, посоветовавшись с родителем, или вовсе забывают/не хотят ничего менять («...знает, что если нужно бегать, то можно меньше колоть инсулин на еду», «...поднимает сахар заранее», «... может, но не делает, чаще забывает», «...не считает нужным»).

Недостаток физической активности в школе родители стараются компенсировать спортом. Так, 55,0% детей опрошенных респондентов посещают различные спортивные секции, наиболее часто предпочитают занятия плаванием (18,5%), танцами (16,5%), футболом (5,1%) и единоборствами (5,3%). При этом 66,1% детей посещают спортивные секции 2–3 раза в неделю, 11,4% занимаются практически ежедневно, только 6,2% детей посещают дополнительные секции 1 раз в неделю.

Более половины респондентов (57,3%) испытывают опасения по поводу участия детей с диабетом

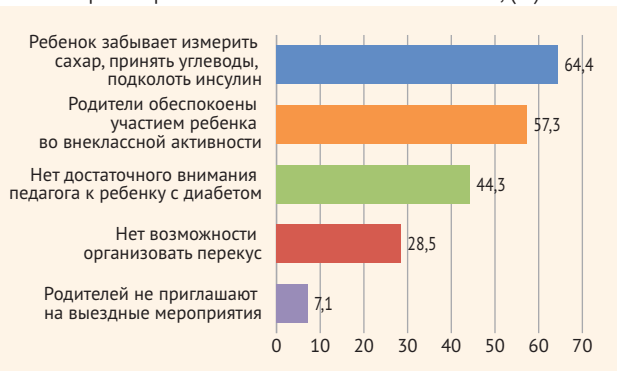
● **Рисунок 5.** Основные проблемы у детей с СД1 во время уроков физкультуры и соревнований, (%)

● **Figure 5.** The key challenges children with T1D face during physical education (PE) classes and team sports, (%)



● **Рисунок 6.** Причины беспокойства родителей при участии детей по внеклассной активности, (%)

● **Figure 6.** The reasons for parents' concerns regarding their children's participation in extracurricular activities, (%)



в дополнительных активностях в школе и ДС (экскурсии, походы, спортивные мероприятия на природе и т. п.). Среди основных причин этого беспокойства родители называли забывчивость детей в плане своевременного контроля гликемии и инъекций инсулина (64,4%), невозможность организовать полноценный перекус (28,5%), отсутствие достаточного внимания со стороны воспитателей и учителей (44,3%), невозможность самим родителям присутствовать рядом с детьми (7,1%) (рис. 6).

Родителей беспокоят непредвиденные ситуации во время выездных мероприятий, и они пытаются сами проявлять инициативу, чтобы их минимизировать, – «...часто теряется связь с мониторингом или пропадает интернет», «...вдруг на экскурсии канюля забудется, некому помочь будет», «...страх, что петля или мониторинг дадут сбой, который ребенок не сможет самостоятельно устранить», «...сама организую экскурсии в классе, чтобы ездить вместе с ними, на экскурсию, как в школу, если что не прибежишь, сам ребенок еще не контролирует, а учитель мало информирован».

Только 16,9% опрошенных подтвердили, что педагоги уделяют детям с диабетом во время внеклассных активностей должное внимание, особенно если об этом им напоминали родители, 25,4% сообщили, что педагоги не интересуются самочувствием ребенка, поскольку у них «...целый класс, а не только ваш ребенок», «...ребенок сам должен об этом помнить», 51,8% высказали мнение, что учитель не должен напоминать ребенку брать с собой на выездные мероприятия перекусы, средства мониторинга и инсулин, т. к. это обязанность родителей.

Практически половина респондентов (46,9%) считают, что диабет наложил ограничения на участие детей во внеклассной жизни, они стали менее активными (13,7%), у них чаще возникают сложности в связи с контролем диабета (19,9%). Кроме того, родители считают, что диабет наложил ограничения на такие сферы жизни их детей, как выбор профессий (62,6%), питание (62,6%), выбор спортивных секций (45,5%), создание семьи в будущем (27,3%) и выбор одежды (10,8%). Только 11,2% ответили, что не видят поводов для ограничений. Дети, со своей стороны, считают, что самые большие ограничения диабет наложил на питание (69,1%), в меньшей степени на выбор

профессий (34,6%), занятия спортом (33,5%) и творчеством/хобби (6,4%), выбор одежды (9,5%). Необходимо отметить, что 16,1% детей считают, что диабет ограничил их в общении с друзьями. В качестве дополнительных комментариев родители давали такие ответы – «...профессия кулинар теперь не подходит, а ребенок хотел», «...ограничения в путешествиях, длительных поездках, общении с детьми (не может играть с ними в полную силу, далеко уходить гулять, ходить на дискотеки, в гости и т. д.)», «...поездки в лагеря, на соревнования и спортивные сборы! Это, полагаю, самая большая трагедия в жизни моей дочери», «...ребенок воспринимает диагноз просто как особенность – одни дети носят очки, а он вынужден вводить инсулин, ничего нет в этом постыдного», «...не считаю диабет препятствием к достижению поставленной цели».

Отношения со сверстниками

По мнению большинства родителей (81,7%), дети из класса/группы детского сада знают о том, что с ними находится ребенок с диабетом и отношения со сверстниками не изменились (58,0%), в классе дружелюбная обстановка (43,4%), стало больше заботы, чуткости и внимания (35,0%), дети готовы оказать помощь, если бывает необходимость (21,0%). Однако 36,9% родителей все же сочли одноклассников равнодушными и 7,2% поделились, что их ребенка подвергали травле в связи с диабетом.

Родители в анкетах указали, что 39,6% детей предпочитают, чтобы о диабете у них знали только учителя и очень близкие друзья, только 14,0% детей готовы были открыто рассказать о своем заболевании. При этом сами родители хотят, чтобы сверстники и друзья узнали как можно раньше, поскольку в таком случае они смогут оказать их ребенку помощь в экстренной ситуации (58,5%), это поможет детям быстрее адаптироваться в школе/ДС (37,7%) и рано или поздно об этом все равно все узнают (32,9%). Кроме того, родители обеспокоены, что их ребенок стесняется в присутствии других детей измерять сахар в крови глюкометром (40,4%), делать инъекции инсулина (41,0%) и перекус (28,5%).

Необходимость в сопровождении тьютора/ассистента для детей с СД1

Относительно необходимости в сопровождении ассистента или тьютора в образовательных учреждениях мнения родителей разделились. Так, 56,5% считают, что тьютор необходим, это очень помогло бы ребенку (49,7%), особенно в ДС, начальных классах школы, а также сняло бы страхи и волнения родителей (40,8%), однако 43,5% считают, что ассистент не нужен, т. к. в дальнейшем ребенку придется самому жить с диабетом и управлять им (28,1%), лучше родителя никто не сможет позаботиться о ребенке в школе/ДС (8,1%), это обязанность медработника школы/ДС (5,9%).

Всего 0,9% родителей в анкетах сообщили, что в их школе/ДС есть тьютор/ассистент. При этом имеется как положительный опыт взаимодействия, так и отрицательный, по мнению родителей. В качестве успешного сотрудничества мама мальчика 5 лет, посещающего ДС и имеющего

стаж СД1 3 года 3 мес. поделилась: «По решению комиссии ребенку назначен ассистент для оказания помощи в контроле диабета. Администрация детского сада пошла нам навстречу и выделила ставку тьютора. В данный момент с ребенком в саду находится женщина, которая помогает мне контролировать сахар, взвешивать еду, делать инъекции инсулина, купирует гипогликемию, измеряет сахар в крови у ребенка глюкометром. Всегда со мной на связи, мои руки и глаза на момент нахождения ребенка в саду. У нас удаленный мониторинг, все решения по дозе инсулина и купированию гипогликемии принимаю я».

Отрицательным опытом поделилась мама девочки 7 лет, ученицы 1-го класса общеобразовательной школы, стаж СД1 – 2 года 7 мес.: «Ассистентом назначили нашего учителя, так решил комитет по образованию, т. к. они не знают, кто такой ассистент и как его вводить в штатную единицу. Поэтому все, о чем я просила, чтобы делал ассистент, переложили на учителя, хотя я против этих мер, т. к. у учителя есть другие ученики, и мне неудобно отрывать ее от уроков».

Некоторые родители высказывали желание самим быть ассистентом/тьютором в школе, где обучается их ребенок: «...это сняло бы мои страхи и волнения, значительно улучшило нашу жизнь и спокойствие, я смогла бы выйти на работу или я сама могла бы быть таким тьютором!», «...пожалуйста, облегчите участь родителей и детей, мы очень нуждаемся в помощи в школе, нам очень нужен ассистент! Будем очень благодарны, если сбудется мечта родителей»; «Хочу быть тьютором! Лично заинтересована, имею педагогическое образование».

Только 11,4% родителей знакомы с опытом по организации специализированных ДС/школ для детей с СД1 в нашей стране (Москва, Ростов-на Дону, Челябинск, Липецк, Самара, Нижневартовск, Калининград, Санкт-Петербург, Новосибирск, Казань, Тольятти) или сами их посещают, а также хотели бы внедрить такие классы/группы, ДС и школы в своих городах. Об организации таких школ/ДС и сопровождении тьюторов за рубежом (США, Германия, Израиль, Финляндия) знали только 3,9% родителей и отзывались о них как о лучшем опыте.

Информационно-просветительская работа о сахарном диабете у детей

Большинство родителей (59,7%) обсуждают между собой в диалоговых проблемах пребывания детей в школах и ДС, находя там поддержку в виде обмена опытом общения с учителями, воспитателями и администрацией; делятся обучающими материалами по ведению диабета у детей, в т. ч. для проведения классного часа силами родителей и обучения учителей основам сахарного диабета; обсуждают вопросы отсутствия медсестер в школах/ДС, организации питания, наличия мест для выполнения манипуляций по самоконтролю и введению инсулина.

По мнению родителей, для повышения информированности о диабете у детей и создания наиболее благоприятных условий пребывания в школах/ДС необходимо проводить просветительскую работу как среди педагогов, так и среди одноклассников и других родителей. При

этом большинство респондентов считают, что нужны обучающие лекции для педагогов, если в их классе/группе есть ребенок с диабетом (85,8%), учебные пособия по сахарному диабету у детей для учителей и воспитателей (70,9%), специальные пособия для учителей физкультуры и тренеров (65,4%).

Для родителей в школах и ДС было бы целесообразным размещение информации о СД1 у детей на специальной странице сайта учебного заведения (60,1%), необходимо наличие буклетов и листовок, которые учителя могут раздавать на родительских собраниях (46,8%), а также информационные плакаты о диабете у детей в общих коридорах на видных местах (38,6%).

Для учащихся школ и воспитанников ДС родители считают необходимым размещение информации о диабете в программе по основам безопасности жизнедеятельности (70,3%), для детей, обучающихся в одном классе с ребенком с СД1, целесообразно проведение классного часа на эту тему (64,8%), за размещение информационных плакатов для детей в школе высказались 33,9% респондентов, буклетов и листовок в классах – 21,3%.

На вопрос «Какой вы видите идеальную школу/ДС, где мог бы обучаться ребенок с сахарным диабетом?» ответ дали 37,0% респондентов, наиболее часто встречающиеся предложения звучали так: «...школа, где есть квалифицированный медицинский работник; наличие отдельного кабинета для измерения сахара крови и инъекций инсулина; в классах есть запасные средства купирования гипогликемии; организация питания с учетом особенностей при СД1; ассистенты или тьюторы, обученные оказывать первую помощь, знающие про диабет все, к которым ребенок в любой момент может обратиться за помощью; все учителя проходят дополнительное обучение по оказанию помощи ребенку с сахарным диабетом; учитель физкультуры должен иметь информацию о диабете у детей; ежедневная обязательная физическая активность в школе для детей с диабетом; свободный доступ родителя в школу/ДС и присутствие на внеклассных мероприятиях; во Всемирный день борьбы с диабетом целесообразно проводить просветительскую работу в школах для детей и родителей, классный час для детей, где учится ребенок с диабетом».

ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет в детском и подростковом возрасте создает сложности для детей и родителей во время пребывания в детских садах/школах, поскольку требует определенных условий для контроля и лечения, вместе с тем дети с СД1 должны получать образование без каких-либо ограничений [10]. Наше исследование показало, что наибольшее беспокойство родителей связано с тем, что в образовательных учреждениях нет медицинских сестер, а педагоги имеют ограниченное представление о том, что такое сахарный диабет и какой объем участия они должны обеспечить ребенку.

Не вызывает сомнений, что присутствие медсестры обеспечивает безопасность всех детей в школе независимо от наличия или отсутствия хронических заболеваний. Однако

существует много стран, где в большинстве учебных учреждений нет медицинских сестер, а помощь детям с диабетом оказывает преподавательский и административный персонал, что соответствует данным и нашего исследования [29]. Так, например, в Саудовской Аравии при опросе родителей было установлено, что только в 6% школ есть медсестра, и родители предпочитают нанимать школьную медсестру для своих школ. Сами родители имеют плохое представление об уходе за детьми, обученный персонал для ведения детей с СД1 отсутствует или очень ограничен [30, 31]. Медсестры в Греции, как правило, работают только в частных и специализированных школах. По законодательству школьную медсестру могут нанимать ежегодно в общеобразовательные государственные начальные школы только по специальным запросам родителей при наличии детей с диагнозом «особая медицинская потребность» [32].

В США, в зависимости от штата, для сопровождения детей с диабетом специально нанимают в школу медсестру или немедицинскому персоналу разрешается оказывать помощь таким детям, однако сам персонал чувствует недостаток в обучении и не уверен в своей способности вести детей с СД1. Качество сопровождения диабета также существенно различается в зависимости от школы, географического местоположения и социально-экономических различий. Классные руководители, персонал и учителя физкультуры часто слишком заняты, чтобы участвовать в обучении по лечению диабета, и не знают о научно обоснованной помощи при диабете [33–35]. В Израиле школьные медсестры присутствуют только несколько дней в месяц или принимаются на работу только в специальную школьную группу, аналогичная ситуация в частных школах Ирландии [19, 36].

Результаты исследования, проведенного в Греции, отчасти согласуются с нашими и показывают, что 78,1% родителей считают роль медсестры в обеспечении ухода и потребностей детей с СД1 очень важной, в 58,8% случаев в школах была медсестра, в 21,9% – кабинет школьной медсестры, что позволяло 44,6% родителям быть уверенными, что их ребенок находится в полной безопасности во время посещения занятий. В 42,4% случаев родители вполне удовлетворены уходом за их детьми в школе, при этом 85,9% из них полностью сами обеспечивают своих детей медикаментами и продуктами для лечения диабета в школе. Как и в нашем исследовании, дети с диабетом в школах Греции не испытывают ограничений со стороны педагогов, 94,4% детей разрешают посещать туалет при необходимости, 94,9% могут сделать перекус, 77,1% измерить уровень сахара в крови и 68,6% ввести инсулин во время занятий и в любом месте в школе [32].

Как и в нашем случае, исследование, проведенное в США с участием 809 преподавателей начальной школы, показало, что персонал имеет ограниченные знания о СД1 и не уверен в том, как вести себя с диабетом, несмотря на имеющиеся законодательные акты по оказанию помощи детям с сахарным диабетом в школе и доступные для педагогов образовательные программы по этой теме [37].

Наш опрос показал, что дебют диабета становится причиной, вынуждающей практически каждого третьего

ребенка (28%) уйти из школы/ДС совсем или сменить их, 29,4% родителей сталкиваются с отказом приема детей в образовательные учреждения со стороны администрации. Эти показатели существенно превышают данные, полученные, например, в Испании при опросе 499 родителей детей с СД1 в возрасте от 3 до 18 лет, где было установлено, что из 17% родителей, сообщивших персоналу о заболевании своих детей, 5% были не приняты и только 8% были вынуждены сменить школу. В некоторых случаях из-за отсутствия сотрудничества со стороны школы родители были вынуждены изменить план лечения (16%) и мониторинг уровня глюкозы (9%) [38].

Наш опрос показал, что родители хотят большей информированности о СД1 среди персонала школ/ДС, а также сверстников и других родителей, по их мнению, это поможет детям чувствовать себя более комфортно в школе/ДС, а ребенку будет оказана помощь со стороны взрослых и одноклассников в экстренных ситуациях. Недавнее исследование, проведенное в США, также показало, что существенно улучшить помощь детям с СД1 в школах можно с помощью доступного обучения школьного персонала (95%), электронных форм, которые можно передавать в школы (90%), а также взаимодействия со школой врачей-эндокринологов и педиатров, которые наблюдают детей с СД1 (84%). Кроме того, была подчеркнута важность консультирования врачами-эндокринологами, специалистами по обучению управлению диабетом и социальными работниками семей с детьми с СД1, посещающих школы. Совместная работа данных специалистов призвана помочь родителям и детям в управлении диабетом в условиях образовательных учреждений [39].

ВЫВОДЫ

Успехи, достигнутые в лечении СД1 у детей и подростков, благодаря современным препаратам инсулина и технологиям мониторинга гликемии, с одной стороны, улучшают гликемический контроль, с другой – усложняют планы управления заболеванием не только для родителей и членов семей, ухаживающих за ребенком дома, но и для персонала образовательных учреждений, в которых дети проводят достаточное длительное время ежедневно. Существует необходимость такого ухода за детьми, чтобы школа и детский сад были для них безопасной средой, при этом дети должны получать уровень образования, доступный для всех детей.

Проведенное нами исследование выявило основные проблемы, с которыми сталкиваются дети и родители при посещении образовательных учреждений в нашей стране. Среди них наиболее существенными являются различные административные барьеры, отсутствие медицинских сестер в школах и отдельного кабинета, где ребенок может измерить сахар и поставить инъекцию инсулина, проблемы организации питания, контроля гликемии во время академических занятий и внеклассных мероприятий, недостаточная физическая активность детей в школе, низкий уровень знаний о сахарном диабете у детей среди персонала образовательных учреждений, сверстников и других родителей, отсутствие в школе/ДС обучающихся

пособий и нормативных актов об обязанностях воспитателей и учителей по оказанию помощи детям с сахарным диабетом.

Большинство родителей считают необходимым участие ассистента/тьютора в сопровождении детей с СД1, особенно в детских садах и начальных классах школы, многие родители выражают готовность самим стать тьютором, участвовать во внеклассных мероприятиях и проводить просветительскую работу среди сотрудников и учащихся школ.

В качестве мер информационно-просветительской работы в школах родители видят целесообразным проведение образовательных лекций для педагогов, наличие специальных учебных пособий по физической активности при СД1 для учителей физкультуры и тренеров, распространение буклетов, листовок, плакатов и размещение информации о сахарном диабете в программе обучения основам безопасности жизнедеятельности, проведение

классного часа для детей и информационных мероприятий во Всемирный день борьбы с диабетом.

Решение обозначенных проблем возможно при тесном взаимодействии не только персонала образовательных учреждений, родителей и детей, но и врачей-эндокринологов, педиатров, диетологов, психологов, работников социальной сферы, которые сопровождают маленьких пациентов и их родителей в повседневной жизни, а также органов государственной власти в области образования, здравоохранения, трудовой и социальной политики, компетенция которых сможет снять множественные административные барьеры, внедрить необходимые правовые акты, регулирующие ответственность педагогического персонала и создающие условия для комфортного пребывания детей с СД1 в школах и детских садах.



Поступила / Received 15.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2024

Принята в печать / Accepted 05.06.2024

Список литературы / References

- Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, Ogle GD. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107842. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>.
- Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet.* 2021;396(10267):2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6).
- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741–760. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00218-2).
- Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109083. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>.
- Ogle GD, Wang F, Gregory GA, Maniam J. *Type 1 diabetes estimates in children and adults. IDF Atlas Reports.* 2022. 15 p. Available at: <https://diabetes-atlas.org/idfawp/resource-files/2022/12/IDF-T1D-Index-Report.pdf>.
- Harding JL, Zhang X, Li X, Karuranga S, Chen H et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and. *Diabetes Care.* 2022;45(4):994–1006. <https://doi.org/10.2337/dc21-1752>.
- Ogle GD, von Oettingen JE, Middlehurst AC, Hanas R, Orchard TJ. Levels of type 1 diabetes care in children and adolescents for countries at varying resource levels. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(1):93–98. <https://doi.org/10.1111/pedi.12801>.
- Vehik K, Ajami NJ, Hadley D, Petrosino JF, Burkhardt BR. The changing landscape of type 1 diabetes: recent developments and future frontiers. *Curr Diab Rep.* 2013;13(5):642–650. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0406-8>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Clarke W, Deeb LC, Jameson P, Kaufman F, Klingensmith G, Schatz D et al. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care.* 2012;35(1):76–80. <https://doi.org/10.2337/dc12-s076>.
- Pansier B, Schulz PJ. School-based diabetes interventions and their outcomes: a systematic literature review. *J Public Health Res.* 2015;4(1):467. <https://doi.org/10.4081/jphr.2015.467>.
- Bratina N, Forsander G, Annan F, Wysocki T, Pierce J, Calliari LE et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management and support of children and adolescents with type 1 diabetes in school. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(27):287–301. <https://doi.org/10.1111/pedi.12743>.
- Edwards D, Noyes J, Lowes L, Haf Spencer L, Gregory JW. An ongoing struggle: a mixed-method systematic review of interventions, barriers and facilitators to achieving optimal self-care by children and young people with type 1 diabetes in educational settings. *BMC Pediatr.* 2014;14:228. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-228>.
- Lawrence SE, Albanese O'Neill A, Besançon S, Black T, Bratina N, Chaney D et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management and support of children and adolescents with diabetes in school. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1478–1495. <https://doi.org/10.1111/pedi.13432>.
- Lawrence SE, Cummings EA, Pacaud D, Lynk A, Metzger DL. Managing type 1 diabetes in school: Recommendations for policy and practice. *Paediatr Child Health.* 2015;20(1):35–44. <https://doi.org/10.1093/pch/20.1.35>.
- March CA, Nanni M, Kazmerski TM, Siminerio LM, Miller E, Libman IM. Modern diabetes devices in the school setting: Perspectives from school nurses. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(5):832–840. <https://doi.org/10.1111/pedi.13015>.
- Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2641–2643. <https://doi.org/10.2337/dc18-0938>.
- Welsh JB, Derdzinski M, Parker AS, Puh S, Jimenez A, Walker T. Real-Time Sharing and Following of Continuous Glucose Monitoring Data in Youth. *Diabetes Ther.* 2019;10(2):751–755. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0571-0>.
- Lange K, Jackson C, Deeb L. Diabetes care in schools – the disturbing facts. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(13):28–36. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00613.x>.
- Bechara GM, Castelo Branco F, Rodrigues AL, Chinnici D, Chaney D, Calliari LEP, Franco DR. "KiDS and Diabetes in Schools" project: Experience with an international educational intervention among parents and school professionals. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):756–760. <https://doi.org/10.1111/pedi.12647>.
- Петеркова ВА, Безлепкина ОБ, Лаптев ДН, Кураева ТЛ, Майоров АО, Титович ЕВ и др. *Сахарный диабет 1-го типа у детей: клинические рекомендации.* М.; 2022. 89 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/cr_dm_i_ch_2022.pdf.
- Малиевский ОА, Юлчурин СА. Правовые аспекты обеспечения детей с сахарным диабетом 1 типа средствами непрерывного мониторинга глюкозы. *Проблемы эндокринологии.* 2023;69(4):96–100. <https://doi.org/10.14341/probl13264>.
- Maliievskiy OA, Yulchurin SA. Legal issues of the use of continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Problemy Endokrinologii.* 2023;69(4):96–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13264>.
- Петеркова ВА, Емельянов АО, Лаптев ДН, Самойлова ЮГ, Храмова ЕБ, Петрайкина ЕЕ и др. Оценка эффективности амбулаторного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при регулярном использовании профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(1):14–22. <https://doi.org/10.14341/probl12200>.

- Peterkova VA, Emelyanov AO, Laptev DN, Samoyleva YuG, Khranova EB, Petriakina EE et al. The efficacy of outpatient monitoring of children and adolescents with type 1 diabetes with regular use of professional continuous glucose monitoring. *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(1):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12200>.
24. Лаптев ДН, Переверзева СВ, Емельянов АО, Петеркова ВА. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(2):85–92. <https://doi.org/10.14341/probl8756>.
 - Laptev DN, Pereverzeva SV, Emelyanov AO, Peterkova VA. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Problemy Endokrinologii*. 2018;64(2):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl8756>.
 25. Саверская ЕН. Взгляд родителей на вопросы и проблемы управления сахарным диабетом 1-го типа у детей и подростков в повседневной жизни: результаты всероссийского социологического опроса «ВОСХОД». *Медицинский совет*. 2022;16(23):290–298. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-290-298>.
 - Saverskaya EN. Parents' view on issues and problems of managing type 1 diabetes in children and adolescents in everyday life: results of the all-russian sociological survey "VOSHOD". *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(23):290–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-290-298>.
 26. Сушко ВА, Спасенников БА. Социология медицины: вопросы методологии. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2021;(2):90–99. <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2021.02.011>.
 - Sushko VA, Spasennikov BA. Sociology of medicine: issues of methodology. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2021;(2):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2021.02.011>.
 27. Вишнякова МВ, Гулько ЕЮ. Возможности и ограничения онлайн-исследований. *Молодой ученый*. 2014;78(19):454–456. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/78/13612/>.
 - Vishnyakova MV, Gulko EYu. Opportunities and limitations of online research. *Young Scientist*. 2014;78(19):454–456. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/78/13612/>.
 28. Суслов АС, Фадеева ЕС. Технологии онлайн-исследований: возможности и направления развития. *Перспективы развития информационных технологий*. 2008;(1):114–118. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologii-onlayn-issledovaniy-vozmozhnosti-i-napravleniya-razvitiya>.
 - Suslov AS, Fadeeva ES. Online research technologies: opportunities and directions of development. *Perspektivy Razvitiya Informatsionnykh*
 - Tekhnologiy*. 2008;(1):114–118. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologii-onlayn-issledovaniy-vozmozhnosti-i-napravleniya-razvitiya>.
 29. Marks A, Wilson V, Crisp J. The management of type 1 diabetes in primary school: review of the literature. *Issues Compr Pediatr Nurs*. 2013;36(1-2):98–119. <https://doi.org/10.3109/01460862.2013.782079>.
 30. Helal H, Al Hudaifi D, Bajoudah M, Almaggrby G. Role of the school nurse as perceived by school children parents in Jeddah. *Int J Innov Educ Res*. 2015;3(11):101–109. <https://doi.org/10.31686/ijer.vol3.iss11.473>.
 31. Alaqeel AA. Are children and adolescents with type 1 diabetes in Saudi Arabia safe at school? *Saudi Med J*. 2019;40(10):1019–1026. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.10.24582>.
 32. Drakopoulou M, Begni P, Mantoudi A, Mantzorou M, Gerogianni G, Adamakidou T et al. Care and Safety of Schoolchildren with Type 1 Diabetes Mellitus: Parental Perceptions of the School Nurse Role. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(7):1228. <https://doi.org/10.3390/healthcare10071228>.
 33. Driscoll KA, Volkening LK, Haro H, Ocean G, Wang Y, Jackson CC et al. Are children with type 1 diabetes safe at school? Examining parent perceptions. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(8):613–620. <https://doi.org/10.1111/pedi.12204>.
 34. Skelley JP, Luthin DR, Skelley JW, Kabagambe EK, Ashraf AP, Atchison JA. Parental perspectives of diabetes management in Alabama public schools. *South Med J*. 2013;106(4):274–279. <https://doi.org/10.1097/smj.0b013e-31828de4a4>.
 35. An R, Li D, Cole M, Park K, Lyon AR, White N. Determinants of School Diabetes Care Services and Quality Through the Lens of the School Nurse: A Qualitative Analysis. *ANS Adv Nurs Sci*. 2022;45(4):351–370. <https://doi.org/10.1097/ans.0000000000000425>.
 36. McCollum DC, Mason O, Codd MB, O'Grady MJ. Management of type 1 diabetes in primary schools in Ireland: a cross-sectional survey. *Ir J Med Sci*. 2019;188(3):835–841. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1942-7>.
 37. Wright A, Chopak-Foss J. School Personnel Knowledge and Perceived Skills in Diabetic Emergencies in Georgia Public Schools. *J Sch Nurs*. 2020;36(4):304–312. <https://doi.org/10.1177/1059840518820106>.
 38. Amillategui B, Calle JR, Alvarez MA, Cardiel MA, Barrio R. Identifying the special needs of children with Type 1 diabetes in the school setting. An overview of parents' perceptions. *Diabet Med*. 2007;24(10):1073–1079. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02250.x>.
 39. March CA, Siminerio LM, Kazmerski TM, Albanese-O'Neill A, Miller E, Libman I. School-based diabetes care: A national survey of U.S. pediatric diabetes providers. *Pediatr Diabetes*. 2023;2023:4313875. <https://doi.org/10.1155/2023/4313875>.

Информация об авторе:

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; l.saverskaya@mail.ru

Information about the author:

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; l.saverskaya@mail.ru

К вопросу об эффективности отечественного препарата лираглутид: результаты клинических наблюдений в детской практике

Н.В. Евдокимова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>, posohova.nina2014@yandex.ru

М.С. Белоусова², <https://orcid.org/0000-0002-8979-5131>, margo_sergeevna94@mail.ru

А.Е. Разгоняева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4997-7037>, razgonyaeva1902@mail.ru

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

² Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

Резюме

Ожирение – глобальная проблема в педиатрической практике. Научный интерес к изучению этого заболевания в детском и подростковом возрасте обусловлен рядом факторов: неуклонным ростом числа больных в большинстве стран мира, неблагоприятными долгосрочными последствиями и осложнениями, прогрессированием его во взрослой жизни. Эти обстоятельства диктуют необходимость от специалистов здравоохранения поиска новых методов лечения и профилактики. Основой лечения является комплексный подход, включающий нормокалорийный рацион, расширение физической активности, поведенческую терапию и психологическое сопровождение, но зачастую эти методы малоэффективны. В последние годы для эффективного снижения массы тела разрешено применять лекарственные средства, в частности агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (препарат лираглутид). Однако отмечается некоторая клиническая инерция со стороны врачебного сообщества в отношении его назначения пациентам с ожирением. Это связано с отсутствием четких критериев, определяющих обоснованность применения данной группы препаратов. На основании клинических наблюдений авторы выявили критерии, определяющие возможность назначения отечественного аналога лираглутида (Энлигрия) для повышения эффективности лечения ожирения у детей подросткового возраста. Представлены четыре клинические ситуации, которые продемонстрировали высокую эффективность лираглутида в отношении нивелирования кардиометаболических рисков вне зависимости от степени ожирения и повышения приверженности принципам модификации образа жизни у пациентов с метаболически «здоровым» фенотипом ожирения. Также его применение было ассоциировано с облегчением работы по борьбе с различными типами расстройств пищевого поведения. В выводах предложены дополнительные критерии, определяющие обоснованность назначения лираглутида в терапии ожирения у детей подросткового возраста, что будет способствовать более широкому внедрению данного лекарственного средства в практическое здравоохранение.

Ключевые слова: дети, ожирение, медикаментозное лечение, лираглутид, метаболические нарушения, здоровый фенотип ожирения

Для цитирования: Евдокимова НВ, Белоусова МС, Разгоняева АЕ. К вопросу об эффективности отечественного препарата лираглутид: результаты клинических наблюдений в детской практике. *Медицинский совет*. 2024;18(11):73–83. <https://doi.org/10.21518/ms2024-324>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

About effectiveness of domestic drug liraglutide: results of clinical cases in pediatrics

Nina V. Evdokimova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>, posohova.nina2014@yandex.ru

Margarita S. Belousova², <https://orcid.org/0000-0002-8979-5131>, margo_sergeevna94@mail.ru

Anastasia E. Razgonyaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4997-7037>, razgonyaeva1902@mail.ru

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

² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, B. Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Obesity is a global problem in pediatrics. Scientific interest in the study of this disease in childhood and adolescence is due to a number of factors: a steady increase in the number of patients in most countries of the world, unfavorable long-term consequences and complications, its progression into adulthood. These circumstances dictate the need for health professionals to search for new methods of treatment and prevention. The basis of treatment is a comprehensive approach, including normocaloric diet, increased physical activity, behavioral therapy and psychological support. However, these methods are often ineffective. In recent years, medications, particularly glucagon-like peptide-1 agonists (the drug liraglutide), have been approved for effective weight loss. However, there is some clinical stagnation on the part of the medical community regarding

its prescription due to the lack of clear criteria determining the validity and increasing the effectiveness of treatment. On the basis of clinical observations, to propose criteria determining the possibility of prescribing a domestic analog of liraglutide (enligrina) to improve the effectiveness of treatment of obesity in adolescent children. Four clinical cases demonstrated the high efficacy of liraglutide with respect to leveling cardiometabolic risks regardless of the degree of obesity and increasing adherence to lifestyle modification principles in patients with a metabolically "healthy" obesity phenotype. Also, its use was associated with facilitating the management of different types of eating disorders. Additional criteria determining the validity of liraglutide prescription in the therapy of obesity in adolescent children were proposed. It will contribute to a wider introduction of this drug into practical healthcare.

Keywords: children, obesity, treatment, liraglutide, metabolic disorders, a healthy phenotype of obesity

For citation: Evdokimova NV, Belousova MS, Razgonyaeva AE. About effectiveness of domestic drug liraglutide: results of clinical cases in pediatrics. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):73–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-324>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых распространенных эндокринных заболеваний у детей и подростков является ожирение [1]. Независимо от стажа ожирение ассоциировано с развитием кардиометаболических осложнений и коморбидных состояний (артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, саркопения, сахарный диабет 2-го типа и др.). В то же время на основании ряда исследований был определен метаболически «здоровый» фенотип ожирения [2–4].

Многофакторность, гетерогенность, не до конца изученный сложный патогенез, высокий риск смертности и инвалидизации в будущем обуславливают необходимость оптимизации подходов к его терапии у детей [5, 6]. Немедикаментозные методы лечения зачастую оказываются малоэффективными. На основании клинических рекомендаций 2021 г. подросткам с 12 лет с экзогенно-конституциональным ожирением, не в полной мере реагирующим на действия по модификации образа жизни в течение года, может быть рекомендована лекарственная терапия препаратом лираглутид 3,0 мг [7]. Его действие основано на имитации работы природного глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), модулирующего стимулированную секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы в зависимости от степени повышения уровня глюкозы крови, обеспечивая оптимальную компенсацию гликемии [8]. Лираглутид связывается и активирует рецептор GLP-1 (ГПП-1Р). GLP-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи, а ГПП-1Р расположены в нескольких областях головного мозга, участвующих в процессах регуляции аппетита. Лираглутид активирует ГПП-1Р, тем самым усиливая сигналы насыщения и ослабляя чувство голода, что приводит к уменьшению массы тела. Таким образом, инкретиновый гормон является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи [6].

Осенью 2023 г. был зарегистрирован первый отечественный аналог лираглутида – Энлигрин, опыт применения которого в условиях рандомизированных клинических исследований, реальной клинической практики отсутствует. Это химически синтезированный пептид, представляющий собой ацилированный аналог человеческого GLP-1, имеющий 97% гомологий с аминокислотной последовательностью эндогенного человеческого GLP-1.

Производство лираглутида синтетическим методом позволяет получить продукт высокой чистоты, с минимальным количеством прогнозируемо-идентифицированных примесей и высоким выходом, что является несомненным преимуществом данной разработки. В этом случае он является неизменным, однородным, лишенным остаточных примесей клеток продуцентов, таких как белки, ферменты, фрагменты ДНК и РНК, что способствует повышению профиля безопасности и снижению риска иммуногенности, а следовательно, риска неэффективности терапии [9].

В настоящее время критерии, определяющие обоснованность назначения терапии лираглутидом у детей, базируются лишь на достижении определенного веса или индекса массы тела (ИМТ), достаточном возрасте для инициации терапии и отсутствии синдромальных и моногенных форм ожирения [7, 10, 11]. С одной стороны, такой подход позволяет применять терапию данным препаратом у широкого круга подростков с ожирением. Вместе с тем высокая стоимость препарата в сочетании с отсутствием четкого представления о том, при каких обстоятельствах применение лираглутида будет наиболее эффективным, провоцирует некоторую инерцию в его назначении и применении. В связи с этим актуальным направлением исследований является оценка обоснованности применения терапии лираглутидом в различных клинических ситуациях.

На основании клинических наблюдений предложены критерии, определяющие возможность назначения отечественного аналога лираглутида (Энлигрин) для повышения эффективности лечения ожирения у детей подросткового возраста.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент В., 12 лет, поступил в детское эндокринологическое отделение с жалобами на избыток массы тела, повышенный аппетит, периодически возникающие головные боли, повышение АД максимально до 130 и 80 мм рт. ст.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 5 лет после перенесенного психоэмоционального напряжения (несчастный случай с матерью, закончился благополучно) ребенок начал избыточно прибавлять в массу тела. Пациент неоднократно предпринимал попытки к снижению массы тела посредством расширения режима

физической активности и отказа от приема сладких, мучных продуктов. Однако соблюдение принципов рационального питания было непродолжительным в виду часто возникающих срывов. Причинами срывов являлись: сильное чувство голода, желание приема вкусной пищи (жирных, жареных, сладких блюд). Несмотря на высокую мотивацию пациента и предпринимаемые попытки к рационализации питания и расширению физической активности, ребенок тем не менее продолжал прогрессивно прибавлять в массу тела.

В возрасте 7 лет впервые было отмечено периодическое повышение артериального давления, с 11 лет эпизодические подъемы артериального давления достигали значений 154 и 100 мм рт. ст. При обследовании по данному поводу кардиальная и ренальная патологии были исключены. На момент госпитализации в эндокринологическое отделение пациент не получал постоянную гипертензивную терапию и не имел эпизодов повышения артериального давления в течение предшествующих 2 мес.

При оценке рациона питания обращало на себя внимание наличие частых перекусов (до 3 раз в сутки) между основными приемами пищи, большой объем порций. Качественный состав рациона характеризовался адекватным количеством овощей, фруктов, мясных продуктов, редким употреблением мясосодержащих продуктов, кондитерских изделий, сладких напитков. До 2 раз в неделю в питании присутствовал фастфуд (преимущественно чипсы), на ежедневной основе – хлеб (не более 2 кусочков в день).

При объективном обследовании обращало на себя внимание наличие ярко-выраженной гиперпигментации естественных кожных складок. Подкожно-жировая клетчатка была развита избыточно, распределена равномерно. Антропометрические параметры при поступлении: рост – 158 см., масса тела – 65 кг, SDS роста = 1,53, SDS ИМТ = +2,3, ИМТ = 26,1 кг/м². Окружность живота – 82 см, окружность бедер – 89 см. Половое развитие: гонады в мошонке, объемом слева 8 мл, справа 6 мл, оволосение умеренное. Половая формула: G2P2, стадия по Таннер – 2.

По остальным органам и системам без патологических изменений.

При анкетировании с использованием голландского опросника пищевого поведения DEBQ не был установлен ни один из типов нарушения пищевого поведения.

При проведении перорального глюкозотолерантного теста данных за наличие нарушений углеводного обмена не было получено. Обращало на себя внимание умеренное повышение базального уровня инсулина (16,2 мМЕ/мл), индекс инсулинорезистентности homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA) составил 4,7. Уровень гликированного гемоглобина соответствовал нормальным значениям. При исследовании липидограммы диагностирована гиперхолестеринемия, дислипидемия. Уровень трансаминаз был умеренно повышен (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 52,6 Ед/л, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 41,1 Ед/л). В сочетании с выявленными диффузными изменениями печени, по данным УЗИ органов брюшной полости, был диагностирован стеатогепатит минимальной степени активности

Концентрационная и фильтрационная функции почек были сохранены, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца = 95 мл/мин/1,73 м².

Уровень тиреоидных гормонов находился в пределах нормальных значений. Показатели репродуктивных гормонов соответствовали степени биологической зрелости: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 4,6 мЕ/л, лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 0,9 мЕ/л, тестостерон общий – 1,71 нмоль/л, эстрадиол – 18 пг/мл. Гиперкортицизма, гиперпролактинемии выявлено не было.

По данным компонентного состава тела избыток жировой массы тела составил 8 кг. Обращало на себя внимание увеличение объема внутриклеточной жидкости, низкая скорость удельного основного обмена (869,1 ккал/кв.м при норме от 851,0 ккал/кв.м).

Учитывая низкую эффективность немедикаментозных методов лечения, наличие осложнений ожирения (метаболический синдром: дислипидемия, инсулинорезистентность, стеатогепатит минимальной степени активности), была инициирована терапия препаратом лираглутид 3,0 мг в стартовой дозе 0,6 мг подкожно 1 раз в сутки.

Титрация дозы препарата проводилась 1 раз в 2 нед. до максимальной терапевтической. Но в связи с тем что на фоне введения 3,0 мг в сутки в течение 3 дней отмечалась тошнота и рвота, доза препарата была снижена до 2,4 мг и в дальнейшем не повышалась.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка М., 12 лет, поступила с жалобами на избыточный вес, повышенный аппетит, боль в коленных суставах, периодически возникающую головную боль.

Из анамнеза заболевания известно, что избыточный набор массы тела с появлением полос растяжения, потемнением кожи в области шеи впервые был отмечен в возрасте 7 лет. При обращении к эндокринологу по месту жительства была рекомендована диетотерапия, однако девочка отказалась модифицировать свой образ жизни и продолжила прием высокоуглеводной, жирной пищи, ведение малоподвижного образа жизни. В возрасте 12 лет в связи с прогрессивным набором массы тела, появлением жалоб на головную боль, боль в коленных суставах впервые была госпитализирована для планового обследования в детское эндокринологическое отделение.

При анализе количественных характеристик рациона питания обращали на себя внимание высокая частота (до 6 раз в сутки) приемов пищи, большой объем порций (примерный завтрак: чай (+ 2 ч.л. сахара), сметана (1/2 стакана) + хлеб 6 кусочков, шоколадная паста/масло сливочное, Несквик с молоком (2 тарелки), объем порций сопоставим с обедом и ужином), также регистрировались частые поздние и ночные приемы пищи. Причиной ночных приемов пищи являлся выраженный голод. В рационе питания девочки на ежедневной основе присутствовали различные кондитерские изделия и сладкие напитки. Фрукты и мясные продукты использовались в питании ежедневно, кратность приема овощей – до 1–2 раз в неделю. Мясосодержащие продукты в виде колбас, сосисок (до 5 шт.)

ранее употреблялись девочкой ежедневно, за несколько недель до госпитализации кратность приема данных продуктов была снижена до нескольких раз в неделю. За сутки пациентка в среднем съедает 1 целую буханку белого хлеба. Обращает на себя внимание искаженное восприятие ощущения сытости: девочка прекращает прием пищи только тогда, когда съедает все, что лежит у нее на тарелке, не может оставить еду несъеденной.

Объективно по задней поверхности шеи, в области подмышечных впадин, локтевых сгибов определялась ярко выраженная гиперпигментация. В области плеч, передней поверхности живота, нижних углов лопатки – множественные розовые полосы растяжения. Подкожно-жировая клетчатка была развита избыточно, распределена неравномерно, преимущественно в области живота, груди, плеч, лица. Обращало на себя внимание наличие Х-образной деформации нижних конечностей, вальгусной деформации стоп.

Антропометрические показатели: рост – 160 см, вес – 88,5 кг, SDS роста = +1,17, ИМТ = 34,57, SDS ИМТ = +3,35. Наружные половые органы развиты правильно, по женскому типу. Формула полового развития: Ma2, P2, Me1, стадия по Таннеру – 2.

По остальным органам и системам без патологии.

При проведении опроса с помощью голландского опросника пищевого поведения DEBQ диагностирован экстернальный тип нарушения пищевого поведения.

По данным перорального глюкозотолерантного теста было зафиксировано повышение как базального, так и стимулированного уровня глюкозы крови (0-я минута: 6,49 ммоль/л, 120-я минута: 10,7 ммоль/л), соответствующие нарушению толерантности к глюкозе. Также отмечался высокий уровень базального и стимулированного инсулина (49,6 и 19,7 мМЕ/мл соответственно), С-пептида (4,3 и 19,7 мМЕ/мл соответственно), индекса HOMA (13,9).

При оценке липидограммы выявлено повышение триглицеридов (2,5 ммоль/л) при нормальных значениях уровня холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), индекса атерогенности. При исследовании остальных биохимических параметров патологических изменений не было выявлено. По данным УЗИ органов брюшной полости были диагностированы диффузные изменения паренхимы печени.

По результатам компонентного состава тела установлено значимое превышение диапазона нормальных значений жировой массы тела, общей, внеклеточной и внутриклеточной жидкости, соотношения талия/бедра. Доля скелетно-мышечной массы находилась в середине нормальных значений, в то время как общий вес скелетно-мышечной массы значимо превышал диапазон нормальных значений, что объясняется разрастанием жировой массы в скелетной мускулатуре.

Учитывая жалобы девочки на повышенный аппетит, трудно поддающийся контролю, значимый избыток массы тела, наличие осложнений ожирения, была инициирована терапия препаратом лираглутид 3,0 мг в стартовой дозе 0,6 мг/сут. Введение 0,6 мг/сут в течение 1-й нед. девочка

переносила удовлетворительно, нежелательных побочных реакций не отмечала, в связи с чем доза была увеличена до 1,2 мг/сут. В течение первых 4 сут. после повышения дозы ребенок отметил тошноту, учащение кратности стула до 5 раз в сутки, появление боли в животе. В связи с развитием нежелательных реакций доза была вновь снижена до 0,6 мг/сут, и в последующем титрация дозы проводилась 1 раз в 2 нед. Такой подход обеспечил полное нивелирование побочных реакций, в связи с хорошей переносимостью в течение последующих недель была достигнута терапевтическая доза 3,0 мг/сут.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Я., 12 лет, обратился к детскому эндокринологу в амбулаторном порядке с жалобами на избыточную массу тела, повышенный аппетит, головные боли, жажду, повышение артериального давления до 180 мм рт. ст. (однократно), повышенную утомляемость, интенсивную потливость. Из анамнеза жизни обращала на себя внимание отягощенность по отцовской линии по сахарному диабету (у дедушки, тети, прабабушки). Рос и развивался в соответствии с возрастом, острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) – редко. Травм, операций не было. Аллерго-анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: со слов мамы, на интенсивную прибавку массы тела обратила внимание с 7 лет. Прибавки массы тела были равномерными. За последние 6 мес. прибавил 7 кг. Ребенок воспитывается в неполной семье, мама загружена на работе, часто уезжает в командировки, в связи с этим обстоятельством в питании используются полуфабрикаты, продукты быстрого приготовления. Питание у мальчика нерегулярное, иногда пропускает завтрак. Очень любит легкоусвояемые углеводы (фаст-фуд, сладкие газированные напитки, снеки), практически не ест овощи (кроме огурцов и помидоров). Аппетит повышен, отсутствует чувство насыщения, может съесть за один раз несколько порций или большой объем еды. За сутки дополнительно выпивает 2 л питьевой чистой воды. Ребенок меланхоличный, несколько стеснителен, со сверстниками отношения не всегда доброжелательные. Со слов мальчика, иногда в школе его дразнят за избыточную массу тела. Ведет малоподвижный образ жизни.

При объективном обследовании: рост = 160,5 см (SDS роста = 1,8), масса тела = 87 кг (SDS ИМТ = 3,76), ИМТ = 34 кг/м². Окружность шеи (ОШ) = 36 см, окружность талии (ОТ) = 110 см, окружность бедер (ОБ) = 109 см. АД = 143/92 мм рт. ст., ЧСС = 104 уд. в мин. Волосы, ногти в норме. Кожные покровы обычной окраски, сухие, гиперпигментация локтей. На коже живота, бедер множественные белые и розовые стрии. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена с акцентом на животе. Ложная гинекомастия. Щитовидная железа в типичном месте, пальпаторно не увеличена. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Половое развитие по Таннер 1966 г.: допубертат, I стадия, P1 G1. Физиологические отправления в норме. Нервно-психическое развитие: соответствовало календарному возрасту.

По результатам опросника М.Ковач 1992 г., общий балл депрессивности составил 36 t-баллов, что свидетельствует об удовлетворительном психоэмоциональном состоянии ребенка. На основании голландского опросника пищевого поведения выявлено расстройство пищевого поведения (РПП) по смешанному типу (эмоциогенно-экстернальный).

При лабораторном обследовании выявлена дислипидемия в виде гиперхолестеринемии, увеличения липопротеинов низкой плотности, увеличение АСТ, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, гиперинсулинемия, повышение индекса НОМА до 12,1.

Дополнительное инструментальное исследование: по данным УЗИ органов брюшной полости размеры печени увеличены за счет левой доли, ее экзогенность повышена, эхоструктура неоднородная. У мальчика впервые диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). По результатам биоимпедансометрии (аппарат «МЕДАСС» АВС-02) количество жировой массы – 29 кг (38%). Имеет место инфильтрация мышечной жировой ткани: количество скелетно-мышечной ткани повышено на 20%, доля скелетно-мышечной массы снижена на 14%. Это состояние можно определить как «саркопения», что является прогностически неблагоприятным признаком.

Учитывая возраст, массу тела, стаж заболевания, наличие РПП, отсутствие возможности со стороны мамы осуществлять контроль за питанием и физической активностью у ребенка, наличие выраженных метаболических нарушений, коморбидных состояний (НАЖБП, высокое нормальное артериальное давление и риск развития артериальной гипертензии), было принято решение о медикаментозном лечении. Ребенку был назначен отечественный препарат лираглутид на 3 мес. в начальной дозе 0,6 мг п/к ежедневно с постепенным увеличением дозы до максимальной 3 мг. Ребенок был приглашен на осмотр через 1 и 3 мес. после лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Пациентка И., 16 лет, на амбулаторном этапе обратилась к детскому эндокринологу с жалобами на избыточную массу тела. Из анамнеза жизни было выяснено, что у обоих родителей и по отцовской линии у ближайших родственников имеется ожирение. Растет и развивается по возрасту. ОРВИ редко. Травма в июле 2023 г. (перелом правой ноги), операций не было. Аллергоанамнез неотягощен.

Анамнез заболевания: со слов мамы, избыточная масса тела – с раннего возраста. При рождении масса тела 4200 г. В 1-й год масса тела составляла 13 кг, в 3 года – 40 кг, в 6 лет – 55 кг, в 10 лет – 74 кг, в 12 лет – 92 кг. За последние 4 года прибавила 40 кг, особенно интенсивно после травмы. Неоднократно обращалась к детскому эндокринологу в поликлинику по месту жительства. В течение жизни дважды проходила обследование в условиях стационара, по результатам которого данных за нарушения углеводного и липидного обмена, наличия коморбидной патологии выявлено не было. Девочкой и родителями

предпринимались многократные попытки соблюдения гипокалорийной диеты и режима дозированных физических нагрузок с временным положительным эффектом. После похудения на 5–10 кг через 3–6 мес. отмечалась увеличенная прибавка массы тела. В период 2017–2019 гг. посещала секцию по плаванию два раза в неделю и индивидуально занималась с тренером в спортивном зале. За этот промежуток времени отмечалась стабилизация массы тела. Питание у девочки регулярное, четыре раза в день, имеется два перекуса. Часть ежедневного рациона из школьной столовой (второй завтрак – каша молочная, кусок хлеба с маслом и сыром, сладкий чай или какао, обед – суп на мясном бульоне, мясо с гарниром, кусок хлеба, сладкий напиток). Любит мясо и овощи. Фастфуд и кондитерские изделия употребляет 1–2 раза в неделю. Аппетит не повышен (субъективно, со слов ребенка), однако иногда может съесть добавочные порции. Питьевой режим адекватный. Ребенок спокойный, контактен, имеет авторитет среди сверстников, много друзей, учится на «хорошо» и «отлично». Ведет малоподвижный образ жизни. При объективном обследовании: рост = 172 см, масса тела = 132 кг (SDS ИМТ = 4,19), ИМТ = 38 кг/м². ОШ = 42 см, ОТ = 117 см, ОБ = 136 см, АД = 118/74 мм рт. ст., ЧСС = 87 уд. в мин. Физическое развитие выше среднего, дисгармоничное за счет избытка массы тела. Кожные покровы чистые, нормальной влажности. Гиперпигментация в подмышечной области, шеи, локтей, фолликулит плеч. На коже плеч, молочных желез, бедер, спины, туловища, подколенных ямок множественные стрии багрового, белого и розового цвета. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно по гиноидному типу. Щитовидная железа в типичном месте, пальпаторно увеличена до 1-й степени, однородная, мягкоэластичная, безболезненная, подвижная. При пальпации лимфатические узлы интактны. Половое развитие по Таннер 1966 г.: IV стадия, Р4 Ма4 Ме12, регулярные, обильные, МЦ 28–33 дня, длительность 6–7 дней, болезненные в первые дни. Физиологические отправления в норме. Нервно-психическое развитие: соответствовало календарному возрасту.

По результатам опросника М.Ковач, общий балл депрессивности составил 32 t-балла, что свидетельствует об удовлетворительном психоэмоциональном состоянии ребенка. На основании голландского опросника нарушений пищевого поведения не выявлено.

Гормональное обследование показало, что имеет место субклинический гипотиреоз (уровень тиреотропного гормона был повышенным – 6,1 мМЕ/мл, тироксин – 13,1 нмоль/л).

При лабораторном обследовании данных за метаболические изменения выявлено не было. По результатам оценки компонентного состава тела количество жировой массы – 38 кг (44,5%). Отмечалось увеличение количества тощей массы (на 25%), общей жидкости преимущественно за счет внеклеточной (на 22%), что свидетельствовало о наличии «скрытых отеков».

Дополнительное инструментальное исследование: по данным УЗИ щитовидной железы общий объем 16 см³ (норма), структура неоднородная: в правой доле

формирующий узел: в передне-среднем отделе определяется изоэхогенное, несколько неоднородное образование округлой формы размером 0,80 x 0,78 x 0,91 см, с четкими контурами, в режиме ЦДК кровотока перинодулярный. В обеих долях имеются единичные, расширенные до 0,36 см коллоидные фолликулы.

Учитывая возраст, массу тела, стаж заболевания, неоднократные неэффективные попытки снижения массы тела, ограничение физической активности в связи с травмой, отсутствие метаболических нарушений и сопутствующих коморбидных состояний, было принято решение о начале медикаментозного лечения. Ребенку был назначен отечественный препарат лираглутид на 6 мес. в начальной дозе 0,6 мг п/к ежедневно с постепенным увеличением дозы до максимальной 3 мг. Девочка была приглашена для контрольного осмотра через 1, 3, 6 мес. после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка М. в течение первого месяца терапии отметила повышение ощущения сытости, снижение чувства голода. На 4-м мес. терапии в связи с частыми семейными праздниками девочка начала употреблять в больших количествах продукты с высоким гликемическим индексом, что спровоцировало повышение чувства голода и снижение чувства насыщения, набор массы тела. Среди причин, побуждающих девочку к перееданию, помимо обострения чувства голода, она также отметила, что не может пройти мимо «красивой еды и не съесть ее», часто приемы пищи были спровоцированы скукой.

За первый месяц терапии девочка потеряла 6 кг (7% от исходной массы тела). За три месяца общая потеря массы тела составила 10,5 кг (11,5%). Однако стоит отметить, что за 3-й мес. терапии девочка потеряла лишь 1,5 кг. За период с 3-го по 6-й мес. на фоне переедания и малоподвижного образа жизни девочка прибавила 7,5 кг, что фактически соответствует ранее потерянной массе тела. Предпринимаемые попытки по ограничению количества потребляемой пищи не увенчались успехом ввиду частых срывов (табл. 1).

Возвращение большей части жировой массы тела, потерянной за первые 3 мес. терапии, подтверждалось данными биоимпедансометрии. Отмечалась потеря скелетно-мышечной массы (%), повышение показателей общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости, снижение удельного основного обмена по сравнению с достигнутыми на 3-м мес. терапии результатами (табл. 2).

При оценке показателей липидограммы к 3-му мес. терапии отмечалась нормализация уровня триглицеридов, однако уровень ЛПНП повысился до 3,1 ммоль/л, что прежде всего свидетельствует о несбалансированности и высокой квоте жиров в рационе питания. Обращали на себя внимание улучшение показателей глюкозы крови, значимое снижение базального и стимулированного инсулина, С-пептида, индекса HOMA. На фоне набора массы тела к 6-му мес. терапии показатели гликемии по-прежнему сохранялись в пределах целевых значений, однако уровни базального и стимулированного инсулина, С-пептида

● **Таблица 1.** Динамика антропометрических показателей

● **Table 1.** Changes in anthropometric measurements

Показатели физического развития	Длительность терапии, дозы лираглутида 3,0 мг			
	Инициация (исходные показатели)	1-й мес. (1,2 мг/сут)	3-й мес. (3,0 мг/сут)	6-й мес. (3,0 мг/сут)
Рост, см	160	161	163	163
Вес, кг	88	82	77,5	85
SDS роста	1,17	1,23	1,53	1,53
ИМТ, кг/м ²	34,57	31,63	29,17	31,9
SDS ИМТ	+3,35	+3,07	+2,84	+3,11
Окружность талии, см	109	105	100	107
Окружность бедер, см	108	104	100	105

● **Таблица 2.** Динамика показателей компонентного состава тела

● **Table 2.** Changes in body composition measurements

Параметры биоимпедансометрии	Длительность терапии, доза лираглутида 3,0 мг		
	Инициация (исходные показатели)	3-й мес. 9-я нед. – 2,4 мг/сут С 10-й нед. – 3,0 мг/сут	6-й мес. 3,0 мг/сут
Жировая масса (кг)	36,7	31,1	35,4
Жировая масса (%)	42,4	40,1	41,0
Скелетно-мышечная масса (%)	42,8	44,3	41,3
Общая жидкость (кг)	36,5	34	35,2
Внеклеточная жидкость (кг)	20,9	19,5	20,1
Внутриклеточная жидкость (кг)	16,6	14,5	15,2
Удельный обмен (ккал/кг.м)	788,4	852,4	794,3

повысились по сравнению с ранее достигнутыми изменениями. Уровень триглицеридов также имел тенденцию к повышению (табл. 3).

Таким образом, применение препарата лираглутид 3,0 мг в комплексной терапии ожирения позволило достичь снижения аппетита и массы тела, нормализации показателей углеводного обмена, однако положительный эффект проводимой терапии был потерян с 3-го мес. терапии. Основная причина снижения эффективности проводимой терапии – возвращение к прежнему образу жизни после значимого для ребенка триггера (чередa праздников в семье). В связи с этим обстоятельством на данный момент медикаментозная терапия прекращена.

У пациента В. за первый месяц терапии аппетит значительно снизился, ощущение насыщения стало более выраженным и продолжительным, потеря массы тела составила

● **Таблица 3.** Динамика показателей углеводного и липидного обменов

● **Table 3.** Changes in carbohydrate and lipid metabolism values

Показатели липидограммы	Длительность терапии		
	Инициация (исходные показатели)	3-й мес. 9-я нед. – 2,4 мг/сут С 10-й нед. – 3,0 мг/сут	6-й мес. 3,0 мг/сут
Триглицериды, ммоль/л	2,5	0,92	1,3
Глюкоза баз., ммоль/л	6,49	5,28	5,6
Глюкоза стим., ммоль/л	10,73	5,86	6,3
С-пептид баз., мМе/мл	4,3	3,4	3,8
С-пептид стим., мМе/мл	19,7	13,3	15,6
ИРИ баз., мМе/мл	49,6	13,4	16,3
ИРИ стим., мМе/мл	96,3	68,0	74,3
Индекс НОМА	13,9	3,1	4,0
HbA1c, %	6,2	5,4	5,8

● **Таблица 4.** Динамика антропометрических показателей

● **Table 4.** Changes in anthropometric measurements

Показатели физического развития	Инициация (исходные показатели)	Длительность терапии		
		1-й мес.	3-й мес.	6-й мес.
Рост, см	158	158	160	160
Вес, кг	65	63	63	63
SDS роста	+1,53	+1,53	+1,17	+1,17
ИМТ, кг/м ²	26,1	25,2	24,6	24,6
SDS ИМТ	+2,3	+2,22	+2,15	+2,15
Окружность талии, см	87	83	81	81
Окружность бедер, см	93	92	89	89

2 кг (3,1% от исходной массы тела). К 3-му мес. терапии была достигнута стабилизация массы тела при продолженном росте ребенка.

По данным исследования компонентного состава тела установлено, что основная доля потерянного веса приходилась на жировую массу тела (табл. 5). Обращало на себя внимание повышение показателей активной клеточной массы, скорости удельного основного обмена к 3-му мес. терапии с последующим некоторым снижением к 6-му мес. Отмечалось значимое снижение индекса талия/бедра, увеличение процента скелетно-мышечной массы. Полученные данные в первую очередь подчеркивают рациональность принятых мер по модификации образа жизни, поскольку снижение массы тела происходит за счет жирового компонента при отсутствии потери мышечной массы.

● **Таблица 5.** Динамика показателей компонентного состава тела

● **Table 5.** Changes in body composition measurements

Параметры биоимпедансометрии	Инициация (исходные показатели)	Длительность терапии	
		3-й мес.	6-й мес.
Жировая масса (кг)	20,8	20,1	16,8
Жировая масса (%)	31,8	31,6	27,1
Скелетно-мышечная масса (%)	54,2	54,7	56,7
Общая жидкость (кг)	31,4	33,1	33,1

● **Таблица 6.** Динамика показателей углеводного и липидного обменов

● **Table 6.** Changes in carbohydrate and lipid metabolism values

Показатели липидограммы	Инициация (исходные показатели)	Длительность терапии	
		3-й мес.	6-й мес.
Холестерин общий, ммоль/л	6,7	6,57	5,0
ЛПНП, ммоль/л	4,18	4,12	3,11
Глюкоза баз., ммоль/л	5,7	4,04	4,17
Глюкоза стим., ммоль/л	6,4	6,2	5,5
С-пептид баз., мМе/мл	2,9	2,4	2,3
С-пептид стим., мМе/мл	5,6	5,1	3,4
ИРИ баз., мМе/мл	16,2	17,1	10,8
ИРИ стим., мМе/мл	54,8	60,4	42,5
Индекс НОМА	4,1	3,1	2,0
HbA1c, %	5,7	5,0	4,6

К 6-му мес. терапии отмечалась нормализация показателей липидного обмена (табл. 6). Несмотря на исходное отсутствие нарушений углеводного обмена, постпрандиальный уровень глюкозы крови, иммунореактивного инсулина, С-пептида имели тенденцию к снижению до 6-го мес. наблюдения. Умеренное усиление инсулинорезистентности к 9-му мес. терапии было обусловлено бурным прогрессированием пубертата и не являлось маркером отрицательной динамики.

Стоит отметить, что уже к 3-му мес. терапии отмечалось значимое снижение, а к 6-му – нормализация уровня трансаминаз (АСТ – 31,8 Ед/л, АЛТ – 35,1 ЕД/л).

За 6 мес. терапии показатели артериального давления находились в пределах нормальных значений.

Таким образом, относительно небольшой избыток массы тела у ребенка сопровождался выраженными кардиометаболическими нарушениями. Несмотря на относительно умеренное снижение массы тела, применение лираглутида в данной клинической ситуации способствовало улучшению показателей углеводного, липидного обменов, а также нивелированию стеатогепатита. В настоящее время терапия лираглутидом 3 мг продолжается.

Через 1 мес. у пациента Я. наблюдался положительный эффект от терапии. Побочных реакций не выявлено, в связи с чем он получает максимальную дозу 3 мг. Улучшилось общее самочувствие, нормализовалось артериальное давление, купировались головные боли и жажда. Вырос на 1 см, масса тела стабильна, окружность талии уменьшилась на 9 см, окружность бедер – на 4 см. Аппетит снизился на 50%. Размер порций уменьшился на 1/3, добавочные порции не просит. Ребенок стал внимательно относиться к продуктам питания, получается контролировать чувство насыщения. Мама купила ему новую одежду на один размер меньше. Два раза в неделю появились продолжительные прогулки на свежем воздухе. Через 3 мес. на фоне лекарственной терапии отмечалось снижение массы тела на 10 кг, вырос на 1,5 см, артериальное давление стабильное на уровне 119/80 мм рт.ст., ОТ и ОБ уменьшились на 3 см. Сохраняется пониженный аппетит. Из физических нагрузок – пешие прогулки по 2–3 ч несколько раз в неделю. Результаты контрольных лабораторных и инструментальных исследований представлены в *табл. 7*.

Через 3 мес. у пациента нормализовался уровень печеночного фермента, гомоцистеина, мочевой кислоты, ЛПНП. Отмечалось улучшение таких показателей, как общий холестерин, ИРИ, индекс НОМА. По результатам повторной биоимпедансометрии уменьшилось количество жировой массы на 5 кг (5%), количество мышечной массы на 6 кг, а ее доля увеличилась на 7%.

Таким образом, ожирение у ребенка сопровождалось РПП по смешанному типу, выраженными метаболическими нарушениями и высоким нормальным артериальным давлением (предгипертензией). Несмотря на короткий курс медикаментозной терапии, умеренное снижение массы тела, применение лираглутида в данном случае способствовало значительному уменьшению ОТ и ОБ, улучшению показателей углеводного, липидного обменов, снижению уровня мочевой кислоты, состояний коморбидных патологий (НАЖБП и саркопенического ожирения). После беседы с мамой принято решение о продолжении лечения лираглутидом 3 мг на срок 6 мес.

Через 1 мес. у пациентки И. на фоне терапии отмечалась положительная динамика и хорошая переносимость препарата лираглутид 3 мг. Она похудела на 6 кг, ОТ уменьшился на 6 см, ОБ – на 5 см. Аппетит снизился на 30%. Размер порций уменьшился на 1/2, добавочные порции не ест. Два раза в неделю стала посещать бассейн. Через 3 мес. на фоне лекарственной терапии продолжалось снижение массы тела на 11 кг, ОТ и ОБ уменьшились на 6 см. Сохраняется пониженный аппетит. Физические нагрузки сохраняются несколько раз в неделю. Комплаентность пациента, его мотивированность на снижение массы тела и эффективность лечения позволили снизить дозу препарата до терапевтической дозы 1,8 мг. Через 6 мес. масса тела составляла 115 кг (ожирение 3-й степени), ОТ и ОБ – 102 и 123 см соответственно. Динамика лабораторных и инструментальных исследований представлена в *табл. 8*.

Как видно из *табл. 8*, через 3 и 6 мес. у пациентки нормализовался уровень ТТГ. По результатам повторной биоимпедансометрии количество жировой массы уменьшилось

● **Таблица 7.** Показатели биохимического, гормонального обследования и компонентного состава тела до и через 3 мес. после лечения

● **Table 7.** Results of biochemical, hormonal blood tests and body composition analysis before and 3 months after the treatment

Показатель	Исходно	Через 3 мес.
Уровень общего холестерина, ммоль/л	5,17	4,94
Уровень ЛПНП, ммоль/л	3,83	2,91
Уровень ИРИ, мкМЕ/мл	56	40
Индекс НОМА	12,1	6,2
Уровень АСТ, ЕД/л	58	33
Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	10,7	8,8
Уровень мочевой кислоты, ммоль/л	0,51	0,31
Количество жировой массы, кг/%	29/38	24/33
Количество скелетно-мышечной массы, кг/%	41,1/-14	35,1/-7%

● **Таблица 8.** Динамика показателей гормонального обследования и компонентного состава тела до и через 1, 3 и 6 мес. после лечения

● **Table 8.** Changes in results of hormonal blood tests and body composition analysis before and 1, 3 and 6 months after the treatment

Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ТТГ, мкМЕ/мл	6,1	5,8	4,9	3,1
Количество жировой массы, кг/%	38/44,5	34/41,3	31/37,5	28/30,5
Количество тощей массы, кг	50	48	47	47
Количество скелетно-мышечной массы, кг	21,7	20,5	19,8	19,5
Количество общей жидкости, кг/%	40,2/25	36,5/20	33,1/17	27,8/9
Количество внеклеточной жидкости, кг/%	16,8/22	14,2/18	12,5/15	10,6/7

суммарно на 10 кг (14%), количество мышечной массы – на 2,2 кг, количество тощей массы – на 3 кг, количество общей и внеклеточной жидкости – на 12,4 (16%) и 6,2 (15%) кг.

Таким образом, применение лираглутида в данной клинической ситуации при наличии морбидного ожирения, являющегося метаболически здоровым, способствовало значительному снижению массы тела, ОТ и ОБ. В связи с высокой эффективностью лечения и по согласованию с мамой и ребенком принято решение продолжить терапию препаратом лираглутид 1,8 мг на срок 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обучение принципам рационального питания и расширение физической активности является общепризнанным и необходимым аспектом терапии ожирения в педиатрической практике. Однако в большинстве случаев трудность

модификации образа жизни, неустойчивость мотивационной настроенности пациентов приводят к низкой эффективности немедикаментозных методов терапии ожирения [12]. Так, при оценке работы школы снижения массы тела Н.В. Болотовой и соавт. было установлено, что через 6 мес. после завершения программы обучения лишь 46,4% пациентов удержали или продолжили снижать массу тела [13]. Также по данным метаанализа, посвященного оценке эффективности вмешательства для профилактики и коррекции избыточного веса и ожирения у детей 7–8 лет, результативность применения немедикаментозных подходов к терапии избыточной массы тела и ожирения у детей и вовсе не была выявлена [14]. Представленные клинические случаи являются отражением низкой эффективности немедикаментозных методов лечения ожирения, подтвержденных данными статистических исследований, и лишь подчеркивают необходимость как можно более ранней интенсификации терапии у детей. В то же время как в педиатрической, так и в терапевтической практике отмечается некоторая клиническая инерция в отношении назначения лекарственных средств, направленных на снижение массы тела.

Показано, что за период с 2011 по 2021 г. медикаментозная терапия ожирения у взрослых на территории Российской Федерации использовалась лишь в 0,5% случаев, из них от 76 до 84% назначений приходилось на сибутрамин [15]. Среди причин небольшого числа назначений авторы выделяют низкую эффективность, высокую стоимость и частоту побочных эффектов, частый набор массы тела после окончания лечения, а также недостаточную настроенность врачей на применение фармакотерапевтических средств в терапии ожирения. При анкетировании в 2023 г. членов Итальянской ассоциации клинических эндокринологов лираглутид использовался в комплексном лечении ожирения лишь в 10% случаев, метформин – в 30%, а стоимость лекарственных препаратов в целом определялась как основная ограничивающая причина их широкого назначения [16]. Авторами была подчеркнута необходимость повышения осведомленности и уверенности эндокринологов относительно важности терапии данного заболевания.

Широких исследований в отношении частоты назначения медикаментозных препаратов для лечения ожирения у детей подросткового возраста на территории Российской Федерации в настоящее время не проводилось. По данным анкетирования членов Педиатрического эндокринологического общества в 2021 г., около 75% респондентов использовали в своей практике аГПП-1, ориентируясь, прежде всего, на частоту возникновения нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, местных аллергических реакций, а также повышение активности ферментов поджелудочной железы. Основной

причиной клинической инерции в отношении назначения лекарственных средств для лечения ожирения специалисты отмечали отсутствие клинического опыта их применения [17]. Таким образом, конкретизация различных клинических ситуаций, при которых необходимость назначения терапии лираглутидом 3,0 мг среди детей подросткового возраста с ожирением будет обоснована, может повысить уверенность специалистов в проводимой терапии и расширить его применение в своей практике.

Представленные клинические ситуации демонстрируют высокую эффективность лираглутида в отношении нивелирования кардиометаболических рисков вне зависимости от степени ожирения и повышения приверженности принципам модификации образа жизни у пациентов с метаболически «здоровым» фенотипом ожирения. Также его применение было ассоциировано с облегчением работы по борьбе с различными типами расстройств пищевого поведения. Полученные данные были положены в основу предлагаемых дополнительных критериев к назначению терапии лираглутидом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленных данных предлагают следующие дополнительные критерии, определяющие обоснованность назначения лираглутида в терапии ожирения у детей подросткового возраста:

1. Положительная психологическая настроенность и комплаентность в отношении терапии, в т.ч. отсутствие депрессии.
2. Повышенный аппетит, обостренное чувство голода, низкая степень насыщения после приема пищи, установленные с помощью визуальной аналоговой шкалы VAS или при оценке данных дневника питания (высокая кратность приемов пищи, большой объем порций, частые перекусы и др.).
3. Наличие метаболических нарушений и коморбидных состояний независимо от степени ожирения.
4. «Саркопеническое» ожирение (снижение скелетно-мышечной массы и ее доли по результатам оценки компонентного состава тела как фактор, снижающий толерантность к физическим нагрузкам).
5. Метаболически «здоровый» фенотип ожирения 3–4-й степени.
6. Ожирение в сочетании с расстройствами пищевого поведения, т.к. в этом случае терапия лираглутидом может быть одним из методов, повышающих эффективность работы с психологом.



Поступила / Received 30.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2024
Принята в печать / Accepted 13.07.2024

Список литературы / References

1. Новикова ВП, Гурова ММ (ред.). *Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей*. СПб.: СпецЛит; 2018. 582 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-01003-9/978-5-299-01003-9.pdf>.
2. Бережная ИВ, Симаклова МА, Захарова ИН. Ожирение – важная педиатрическая проблема, которой педиатры и эндокринологи должны заниматься вместе. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(4):346–350. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201354>.
3. Teixeira D, Martins C, Oliveira G, Soares R. Metabolically healthy obesity in a paediatric obesity clinic. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(9):1147–1153. <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0086>.
4. Berezhnaya IV, Simakova MA, Zakharova IN. Obesity is an important pediatric problem that pediatricians and endocrinologists should deal with together. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(4):346–350. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201354>.

4. Смирнова НН, Куприенко НБ, Новикова ВП, Зудинова ЕВ. Молекулярные основы фенотипов ожирения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;100(4):98–105. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=383&section=6259>. Smirnova NN, Kuprienko NB, Novikova VP, Zudinova EV. Molecular basis of obesity phenotypes. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2021;100(4):98–105. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=383&section=6259>.
5. Новикова ВП, Маталыгина ОА, Гурова ММ. Особенности пищевой системы у детей, методы непосредственного, лабораторного и инструментального обследования. СПб.; 2022. 68 с.
6. Васюкова ОВ, О कोरोков ПЛ, Безлепкина ОБ. Современные стратегии лечения ожирения у детей. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):131–136. <https://doi.org/10.14341/probl13208>. Vasyukova OV, Okorokov PL, Bezlepina OB. Modern strategies for the treatment of childhood obesity. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(6):131–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13208>.
7. Петеркова ВА, Безлепкина ОБ, Болотова НВ, Богова ЕА, Васюкова ОВ, Гирш ЯВ и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>. Peterkova VA, Bezlepina OB, Bolotova NV, Bogova EA, Vasyukova OV, Girsh YaV et al. Clinical guidelines "Obesity in children". *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
8. Самойлова ЮГ, Станкова АЕ, Матвеева МВ, Ваизова ОЕ, Подчиненова ДВ, Кудлай ДА и др. Фармакогенетика агонистов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Профилактическая медицина*. 2023;26(12):95–100. <https://doi.org/10.17116/profmed20232612195>. Samoilova YuG, Stankova AE, Matveeva MV, Vaizova OE, Podchinenova DV, Kudlay DA et al. Pharmacogenetics of glucagon-like peptide-1 agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(12):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20232612195>.
9. Аметов АС, Шохин ИЕ, Рогожина ЕА, Бодрова ТГ, Невретдинова МЕ, Белый ПА и др. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):255–276. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276>. Ametov AS, Shokhin IE, Rogozhina EA, Bodrova TG, Nevretdinova ME, Bely PA et al. Russian development for drug independence in endocrinology: comparative analysis of bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic liraglutide. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2023;11(3):255–276. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276>.
10. Евдокимова НВ. Роль лираглутида в лечении ожирения у детей. *Университетский терапевтический вестник*. 2023;5(2):96–104. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.36.20.009>. Evdokimova NV. The role of liraglutide in the treatment of obesity in children. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.36.20.009>.
11. Болотова НВ, Белоусова МС, Чередникова КА, Филина НЮ, Поляков ВК, Аверьянов АП. Комплексный подход к терапии ожирения у детей подросткового возраста. *Вестник терапевта*. 2023;58(3). Режим доступа: <https://journaltherapy.ru/statyi/kompleksnyj-podhod-k-terapii-ozhireniya-u-detey-podrostkovogo-vozrasta>. Bolotova NV, Belousova MS, Cherednikova KA, Filina NYu, Polyakov VK, Averyanov AP. An integrated approach to the treatment of obesity in adolescent children. *Therapist's Bulletin*. 2023;58(3). (In Russ.) Available at: <https://journaltherapy.ru/statyi/kompleksnyj-podhod-k-terapii-ozhireniya-u-detey-podrostkovogo-vozrasta>.
12. Fox CK, Kelly AS. The Potential Role of Combination Pharmacotherapy to Improve Outcomes of Pediatric Obesity: A Case Report and Discussion. *Front Pediatr*. 2018;6:361. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00361>.
13. Болотова НВ, Филина НЮ, Компаниец ОВ, Дронова ЕГ, Курдиян МС, Федотова АО. Эффективность работы «Школы снижения массы тела». *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(1):93–98. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-93-98>. Bolotova NV, Filina NYu, Companiets OV, Dronova EG, Kurdiyan MS, Fedotova AO. Effectiveness of weight loss school. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(1):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-93-98>.
14. Федяева ВК, Богова ЕА, Петеркова ВА, Реброва ОЮ. Метаанализ эффективности вмешательств для профилактики и коррекции избыточного веса и ожирения у детей 7–8 лет. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):115–124. <https://doi.org/10.14341/omet12120>. Fedyaeva VK, Bogova EA, Peterkova VA, Rebroya OYu. Efficacy of interventions for prevention and correction of overweight and obesity in children 7–8 years old: a meta-analysis. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(2):115–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12120>.
15. Стрижелецкий ВВ, Гомон ЮМ, Спичакова ЕА, Колбин АС, Каляпин АА, Макаров СА и др. Лекарственная терапия ожирения в Российской Федерации: фармакоэпидемиологическое исследование. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(3):320–331. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.149>. Strizheletsky VV, Gomon YuM, Spichakova EA, Kolbin AS, Kalyapin AA, Makarov SA et al. Drug therapy for obesity in the Russian Federation: pharmacoepidemiological study. *FARMAKOECONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(3):32–331. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.149>.
16. Chianelli M, Busetto L, Attanasio R, Disotero OE, Borretta G, Persichetti A et al. Obesity management: Attitudes and practice of Italian endocrinologists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1061511. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061511>.
17. Gourgari E, Huerta-Saenz L, Tonyushkina KN, Rosolowsky ET, Guttmann-Bauman I. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for pediatric patients with obesity and diabetes: The providers' perspectives. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(6):872–875. <https://doi.org/10.1111/pedi.13234>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова

Написание текста – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова, А.Е. Разгоняева

Сбор и обработка материала – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова, А.Е. Разгоняева

Обзор литературы – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова

Анализ материала – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова, А.Е. Разгоняева

Статистическая обработка – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова

Редактирование – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Евдокимова, М.С. Белоусова, А.Е. Разгоняева

Contribution of authors:

Concept of the article – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova

Study concept and design – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova

Text development – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova, Anastasia E. Razgonyayeva

Collection and processing of material – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova, Anastasia E. Razgonyayeva

Literature review – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova, Anastasia E. Razgonyayeva

Material analysis – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova

Statistical processing – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova

Editing – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova

Approval of the final version of the article – Nina V. Evdokimova, Margarita S. Belousova, Anastasia E. Razgonyayeva

Информация об авторах:

Евдокимова Нина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2; posohova.nina2014@yandex.ru

Белоусова Маргарита Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 4100012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112; margo_sergeevna94@mail.ru

Разгоняева Анастасия Евгеньевна, клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2; razgonyayeva1902@mail.ru

Information about the authors:

Nina V. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), Assistant 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; posohova.nina2014@yandex.ru

Margarita S. Belousova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, B. Kazachya St., Saratov, 4100012, Russia; margo_sergeevna94@mail.ru

Anastasia E. Razgonyayeva, Resident of 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; razgonyayeva1902@mail.ru

Постинфекционные гастроинтестинальные расстройства и возможности их коррекции

М.К. Бехтерева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2923-1630>, mkbechtereva@mail.ru

Н.М. Богданова^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4516-4194>, natasha.bogdanov@mail.ru

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней; 195276, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

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

Резюме

Развитие постинфекционной патологии определяется видом возбудителя, генезом повреждения кишечного барьера и преморбидным фоном ребенка. В масштабах последних эпидемиологических событий внимание привлекает вирус SARS-CoV-2, который обладает тропизмом к клеткам желудочно-кишечного тракта, искажает состав и функцию микробиома кишечника. Выделена важность функций кишечных микробов в генезе и исходе инфекции SARS-CoV-2. Доказано, что расстройство микробиоты при новой коронавирусной инфекции отражается не только на длительности и тяжести инфекционного процесса, но и на риске формирования системных заболеваний и злокачественных новообразований. После острой фазы инфекции SARS-CoV-2 может возникнуть постковидный синдром, патофизиология которого до конца не установлена, хотя считается, что основной причиной его появления является диверсификация микробного пейзажа кишечника на фоне прямого воздействия SARS-CoV-2 на ACE2-рецепторы кишечных эпителиоцитов с последующим патоиммунным ответом и нарушением гемостаза. Установившийся постковидный дисбиоз лежит в основе функциональных гастроинтестинальных расстройств с выраженным нарушением в оси «мозг – кишка – микробиота» и разбалансировкой мигрирующего моторного комплекса, что приводит к развитию запора. Постинфекционные запоры дебютируют в течение первых 3 мес. после перенесенной острой инфекции. Главная цель терапии постинфекционного запора – достижение регулярной безболезненной дефекации мягкой консистенции и профилактика калового завала. Многочисленные зарубежные исследования и клинические рекомендации указывают на то, что стимулирующие слабительные эффективны и безопасны при лечении запоров, в том числе в детской практике. Одним из актуальных препаратов данной группы слабительных считается пикосульфат натрия.

Ключевые слова: дети, инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, иммунитет, микробиота, запор, функциональные гастроинтестинальные расстройства, синдром избыточного бактериального роста, постковидный синдром, слабительные препараты, пикосульфат натрия

Для цитирования: Бехтерева МК, Богданова НМ. Постинфекционные гастроинтестинальные расстройства и возможности их коррекции. *Медицинский совет.* 2024;18(11):84–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-217>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-infection gastrointestinal disorders and treatment options

Mariya K. Bekhtereva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2923-1630>, mkbechtereva@mail.ru

Natalia M. Bogdanova^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4516-4194>, natasha.bogdanov@mail.ru

¹ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 195276, Russia

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

Abstract

The development of post-infectious pathology is determined by the type of pathogen, the genesis of damage to the intestinal barrier and the premorbid background of the child. On the scale of recent epidemiological events, attention is drawn to the SARS-CoV-2 virus, which has tropism for cells of the gastrointestinal tract, distorts the composition and function of the intestinal microbiome. The importance of the functions of intestinal microbes in the genesis and outcome of SARS-CoV-2 infection has been highlighted. It has been proven that a microbiota disorder with a new coronavirus infection affects not only the duration and severity of the infectious process, but also the risk of the formation of systemic diseases and malignant neoplasms. After the acute phase of SARS-CoV-2 infection, post-COVID-19 syndrome may occur, the pathophysiology of which has not yet been fully established. Although it is believed that the main reason for its appearance is the diversification of the intestinal microbial landscape against the background of the direct effect of SARS-CoV-2 on the ACE2 receptors of intestinal epitheliocytes, followed by a pathoimmune response and impaired hemostasis. Established post-COVID-19 dysbiosis underlies functional gastrointestinal disorders with pronounced impairment in the brain-gut-microbiota axis and imbalance of the migrating motor complex, leading to the development of constipation. Post-infectious constipation debut within the first 3 months after an acute infection. The main goal of therapy for post-infectious constipation is to achieve regular painless defecation with soft-consistency.

stool and prevent feces. Numerous foreign studies and clinical guidelines indicate that stimulating laxatives are effective and safe in the treatment of constipation, include the children's practice. Sodium picosulfate is considered one of the topical drugs of this group of laxatives.

Keywords: children, infection, COVID-19, SARS-CoV-2, immunity, microbiota, constipation, functional gastrointestinal disorders, bacterial overgrowth syndrome, post-COVID syndrome, laxatives, sodium picosulfate

For citation: Bekhtereva MK, Bogdanova NM. Post-infection gastrointestinal disorders and treatment options. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-217>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире возникла опасность распространения инфекции не только за счет возрождения хорошо знакомых, хотя и несколько забытых заболеваний, но и в результате появления новых, прежде неизвестных человечеству инфекционных болезней. Например, за последние годы выявлено свыше 30 новых вирулентных микроорганизмов, начиная с тяжелого респираторного вируса SARS-CoV-2, опасного вируса геморрагической лихорадки Эбола до рота- и норовирусов – самых распространенных возбудителей диареи у детей¹. Особую значимость приобретают микст-инфекции ввиду разветвления тяжелых осложнений с высокой вероятностью неблагоприятного и (или) пролонгированного исхода [1].

Развитие постинфекционной патологии определяется рядом факторов, а именно:

- видом возбудителя;
- генезом повреждения кишечного барьера;
- преморбидным фоном пациента (аллергические, иммунодефицитные и (или) хронические гастроинтестинальные заболевания и др.) [2].

Установлено, что фундамент постинфекционных желудочно-кишечных страданий состоит в инфицировании слизистой оболочки возбудителями с последующей диверсификацией микробиоты и ослаблением целостности защитного барьера, дезорганизации иммунного и рефлекторного ответа, гибели зрелых энтероцитов и замещении их незрелыми, в связи с чем кишка теряет способность выполнять адекватные пищеварительные и моторные функции, секретировать пристеночные ферменты, абсорбировать углеводы, электролиты и другие питательные вещества. Развязкой такой композиции становятся синдром мальабсорбции и синдром избыточного бактериального роста (СИБР), а также функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) с ключевым синдромом раздраженного кишечника (СРК) и запор [2, 3]. К примеру, в катamnестическом периоде кампилобактериоза у детей раннего возраста в 42,5% случаев диагностировали ФГИР, каждый третий из которых имел функциональный запор ($n = 11$; 27,5%) [4].

В масштабах последних эпидемиологических событий существенное внимание привлекает вирус SARS-CoV-2, причем наиболее интересны отдаленные последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ).

ПОРАЖЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Начальный этап пандемии COVID-19 характеризовался массовой заболеваемостью с поражением нижних отделов респираторного тракта. Однако клиническая картина заболевания с течением времени изменилась, и стало понятно, что повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) регистрируются практически с такой же частотой.

По мере изучения НКВИ стало очевидно, что клинические проявления и тяжесть заболевания зависят от возраста пациентов. Установлено, что более 95% детей, инфицированных SARS-CoV-2, имели бессимптомное течение, у большинства болезнь протекала в легкой форме, в 4,4% случаев – в тяжелой с уровнем смертности 0,2%. Младенцы в возрасте до 1 года и дети с сопутствующей патологией были более склонны к тяжелой форме COVID-19 [5].

Данные крупного многоцентрового исследования, выполненного большой группой авторов в Италии под руководством А. Lo Vecchio в 2021 г., хотя и подчеркивают, что возраст – значимый фактор риска развития весомых нарушений со стороны ЖКТ, однако тяжелые гастроинтестинальные симптомы чаще демонстрировали дети старше 9,9 (7,1) года, а умеренные, легкие и их полное отсутствие – в возрасте 6,5 (11,2) и 6,6 (11,8) года соответственно ($p = 0,001$). Кроме того, дети от 5 до 10 лет или старше 10 лет имели более высокий риск тяжелых исходов заболевания по сравнению с младенцами. Наличие какого-либо основного хронического заболевания не ассоциировалось с увеличением вероятности тяжелых гастроинтестинальных проявлений. Ни один ребенок, страдающий хроническими заболеваниями ЖКТ, не имел сильно выраженных проявлений со стороны пищеварительной системы во время COVID-19 и не развил мульти-системный воспалительный синдром (MIS-C) [6].

Патогенетические особенности вовлечения в инфекционный процесс дыхательных путей и ЖКТ при НКВИ с недавних пор неплохо расшифрованы. Рецептор ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) и фермент TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза) SARS-CoV-2 совместно экспрессируются не только в легких, но и на всем протяжении ЖКТ: в клетках покровного эпителия ротовой полости, пищевода, желудка, а также двенадцатиперстной кишки, в дифференцированных эпителиальных клетках тонкой кишки, колоноцитах крипт толстой кишки и клетках прямой кишки, в холангиоцитах, гепатоцитах, клетках протоков поджелудочной железы, ее

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: государственный доклад. М.: 2023. С. 181–197.

ацинарных и островковых клетках и сосудистой сети [7, 8]. Все это делает ЖКТ уязвимым к вирусу SARS-CoV-2 [9, 10]. Кроме этого, интересен факт, что влияние COVID-19 на микробиом кишечника переплетается с преобразованиями микробиоты полости рта и дыхательных путей. Авторы обнаружили некоторые сходства в изменении характера состава микроорганизмов дыхательных путей, полости рта и кишечника, но являются ли эти закономерности результатом микробного переноса, остается неясным [11, 12].

Несмотря на то что SARS-CoV-2 обычно вызывает респираторные симптомы, лихорадку, головную боль, миалгию, аносмию (потеря обоняния) и агевзию (потеря вкуса) [13], жалобы на абдоминальную боль и различные диспептические нарушения на фоне пандемии приобрели стабильный характер, преимущественно в кругу детей [14], хотя наряду с тяжелыми респираторными проявлениями 17,6% взрослых пациентов демонстрировали признаки поражения пищеварительной системы, которые обычно предшествовали дыхательному дискомфорту. К тому же гастроинтестинальные симптомы ухудшались по мере прогрессирования заболевания и могли осложниться желудочно-кишечным кровотечением [15].

У детей была зафиксирована иная динамика течения патологического процесса, а именно: инфекция SARS-CoV-2 чаще дебютировала с гастроинтестинальных проявлений (частый жидкий стул, иногда со слизью и кровью, боли в животе, избыточное газообразование и др.) с возможным прогрессированием в мультисистемный воспалительный синдром [16].

Сбой регуляции иммунных путей при тяжелой форме COVID-19 отражает огромное функциональное разнообразие детской иммунной системы и подчеркивает иммунофенотипические различия между детьми и взрослыми [17].

В ряде исследований, проведенных в Китае и США, показано, что у каждого четвертого ребенка с COVID-19 наблюдался хотя бы один желудочно-кишечный симптом. Чаще всего регистрировали: абдоминальную боль, трудности с приемом пищи, тошноту, рвоту, диарею, сопровождаемую рвотой и болью в животе [18, 19]. В некоторых статьях встречались сообщения о спровоцированном SARS-CoV-2 терминальном илеите, имитирующем атипичный аппендицит, флегмонозном илеоколите, инвагинации кишечника, мезентериальной лимфаденопатии [20–22]. Наличие острого воспаления слизистой оболочки кишки подтверждалось повышенным уровнем фекального кальпротектина [23]. Даже пневматоз кишечника и энтеропатия с потерей белка были зафиксированы как острые проявления COVID-19 у 6-летнего мальчика с положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 из носоглотки [24].

Симптомы поражения ЖКТ также могли быть спровоцированы лекарственными препаратами, которые назначали для подавления острого инфекционного процесса: антипиретики, анальгетики, антибиотики, гормоны, иммунодепрессанты и др. [25].

Исследователями отмечено, что признаки вовлечения в патологический процесс пищеварительной системы способны пикетировать как до, так и во время или после

манифестации респираторных знаков, а также являться единственными проявлениями заболевания. В отличие от взрослых, гастроинтестинальные симптомы у детей ассоциировались с менее тяжелым течением заболевания и низкой потребностью в оксигенотерапии и медикаментозных средствах [26].

ПОСТКОВИДНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

После острой фазы инфекции SARS-CoV-2 возможна инверсия длительных симптомов COVID. Так называемый постковидный синдром (PCS), включающий клинические симптомы и сопутствующие заболевания, – частое явление среди пациентов, находящихся на реабилитации по поводу инфекции SARS-CoV-2 [27].

Вероятные долгосрочные последствия COVID-19 характеризовались усталостью, одышкой и когнитивными проблемами, которые сохранялись и (или) появлялись по крайней мере через 3 мес. после выздоровления от самого заболевания. Хотя об этом в основном сообщалось у взрослых, систематические обзоры показывают, что PCS может возникать у детей и подростков [28]. Например, в исследовании D. Buonsenso et al. говорится, что у детей имелись стойкие мультисистемные симптомы через несколько месяцев после перенесенной даже в легкой форме острой инфекции SARS-CoV-2 [29].

Изучение последствий COVID-19 в популяции детей старшего возраста (30 проспективных научных работ) указало на наличие у 36,8% продолжительных симптомов, таких как утомление (усталость), неврологические, кардиореспираторные, скелетно-мышечные, артралгические, психические и желудочно-кишечные нарушения [30]. Отмечено, что гастроинтестинальные проявления относительно часто встречались у детей во время острого COVID-19, и значительная часть детей сообщала о них в течение 12–18 мес. после купирования инфекционного процесса [31].

По данным отечественных авторов, врачи наблюдали PCS у 20–70% детей [32, 33]. Максимально часто у них регистрировали поражение верхних отделов респираторного тракта (носоглотка, гортань), миндалин, а также общую утомляемость, выраженную слабость, нарушения сна, длительную потерю вкуса, запаха и диарею [32].

A.V. Raveendran et al. предлагают основные гастроинтестинальные жалобы в постковидный период объединить в два главных клинических синдрома – желудочно-кишечный и гепатобилиарный, для которых характерны дискомфорт в животе, диарея, запор, рвота, тошнота, желтуха, повышение печеночных трансаминаз [34].

До сих пор механизм PCS остается спорным. В литературных источниках освещена комбинация факторов в генезе формирования долгосрочных гастроэнтерологических последствий COVID-19 [35–39]. Доминирующая роль отведена диверсификации микробного пейзажа кишечника, возникающей на фоне прямого воздействия SARS-CoV-2 на рецепторы кишечных эпителиоцитов ACE2 с последующим развитием патологического иммунного ответа и нарушения гемостаза [40, 41].

Иллюстрацией к вышесказанному служит ряд работ, в которых показано, что в 91% случаев в кале инфицированных детей обнаруживали РНК SARS-CoV-2. Причем выделение вируса у них сохранялось до 70 дней [42]. Метаанализ 2022 г. подтвердил этот вывод и представил совокупность распространения фекальной РНК SARS-CoV-2 у 9 из 10 инфицированных детей и у 7 из 10 детей с отрицательными результатами респираторного теста [43]. Возможно, высокие дозы глюкокортикоидов, используемые при лечении тяжелых форм COVID-19, способствовали задержке удаления вируса из ЖКТ и увеличивали время его испражнения [44].

Кроме этого, у пациентов, выздоровевших от COVID-19, более года сохранялись отклонения в структуре кишечного микробиома с расстройством синтеза микробных метаболитов даже при отсутствии гастроинтестинальных проявлений и исчезновении респираторных симптомов [17, 45–47]. Дополнительно катанестическое наблюдение продемонстрировало, что у лиц, перенесших COVID-19, через год постепенно восстанавливалась численность бактерий (*Eubacterium*, *Faecalibacterium* и *Bifidobacterium*), вырабатывающих масляную кислоту, увеличивалось α -разнообразие фекальной микробиоты и снижалась численность грам-отрицательных бактерий семейства *Prevotellaceae*, продуцирующих липополисахариды [48].

Доказано, что модификация кишечного микромира лежит в основе ФГИР, которые встречаются как у взрослых, так и у детей и представляют различные нарушения ЖКТ, но без структурных или биохимических отклонений при рутинных обследованиях [49]. Согласно Римским критериям IV пересмотра и отечественным рекомендациям Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, основным патофизиологическим механизмом ФГИР при длительном негативном воздействии психосоциальных факторов является сбой в оси «мозг – кишка – микробиота» [50, 51]. М.А. Ghannoum et al. сообщили о чрезмерной активации оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», нервных путей и уровня нейротрансмиттеров [52]. Таким образом, дисфункция оси «мозг – кишка – микробиота» вызывает изменения в нейроиммунной и эндокринной системах и способствует возникновению депрессии и тревоги [53]. Нейропсихиатрические симптомы связаны с кишечными патогенами, включая *Clostridium innocuum* и *Actinomyces naeslundii*, которые часто фиксировали у пациентов с COVID-19 [54, 55].

Нейротропность вируса срывает центральную регуляцию, разрушает взаимоотношения симпатической и парасимпатической систем с преобладанием симпатикотонии, что дискоординирует основные функции ЖКТ, приводя к расстройству секреции, тонуса и моторной активности [56]. Перебои в перистальтике кишечника, висцеральная гиперчувствительность, аномальные взаимодействия мозга и кишечника, вегетативная дисфункция, вялотекущее воспаление слизистой оболочки и активация иммунного ответа – факторы риска СИБР в тонкой кишке [57]. Высокая распространенность, а также схожесть симптомов СИБР и функциональных расстройств ЖКТ, в том числе и постинфекционного СРК (ПИ-СРК),

позволяют предположить наличие связи между ними. Ассоциация между СИБР и ПИ-СРК, по материалам авторов, составляет 35,5% [58, 59]. К примеру, у пациентов с СИБР, как и с ПИ-СРК, увеличена численность большого количества патогенных микроорганизмов, особенно *Enterococcus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella* [60].

В педиатрической практике СИБР представляет собой гетерогенное заболевание, которое проявляется широким спектром симптомов, варьирующих от легкой боли в животе до мальабсорбции и недостаточности питания [58]. Как правило, родители и врачи отмечают у детей такие симптомы, как боль в животе, вздутие живота, диарею, метеоризм, отрыжку, стеаторею, зловонный стул, слизь в фекалиях, утомляемость, тошноту и задержку роста [61]. СИБР чаще диагностируют у пациентов, страдающих СРК с диареей, чем с запором [59]. Данные об эпидемиологии СИБР у детей ограничены из-за отсутствия контроля, различий в методологии тестирования и неоднородности используемых диагностических пороговых значений [58]. Возможен альянс СИБР с запором [57]. Так, клинические исследования, проводимые среди взрослых, четко продемонстрировали, что при СИБР запор коррелирует с повышением концентрации метана (CH_4) в выдыхаемом воздухе и положительным ПЦР-тестом на *Methanobrevibacter smithii* в фекалиях [62]. У детей увеличение продукции CH_4 имело прямую корреляционную связь с продолжительным временем транзита пищевого химуса по всему кишечнику [63].

С современных позиций запор рассматривают как недостаток функции кишечника, выражающийся в урежении ритма акта дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической возрастной нормой, затруднении (необходимость применения усилий при дефекации) и систематически недостаточном его опорожнении, а также изменении формы и характера стула (тип I и II по Бристольской шкале), что в большей степени, чем частота дефекации, соответствует времени кишечного транзита [64]. Для более объективной качественной оценки фекалий используют Бристольскую шкалу форм кала. Описывая частоту актов дефекаций и консистенцию стула, следует помнить, что для младенцев не существует четкого временного интервала и качественных характеристик. Эти параметры напрямую зависят от возраста и вида вскармливания. Считается, что в первые 3 года жизни частота дефекаций должна быть не менее 6 раз в неделю, в последующем – не менее 3 раз в неделю [65].

Постинфекционные запоры дебютируют в течение первых 3 мес. после перенесенной острой инфекции и по большей части носят кологенный характер, то есть идет замедление транзита каловых масс по толстой кишке за счет разбалансировки мигрирующего моторного комплекса (циклическая, стереотипно повторяющаяся сократительная активность желудка и тонкой кишки в межпищеварительный период) на фоне воспаления в слизистой толстой кишки, временной ферментопатии и самое главное – отклонения в структуре кишечной микробиоты [57]. Отсутствие самостоятельной дефекации сопровождается переполнением ампулы прямой кишки, увеличением объема и уплотнением каловых масс (вплоть до каловой

пробки), вследствие чего происходит растяжение внутреннего анального сфинктера и подтекание кала даже при незначительном напряжении и отхождении газов. Возникает анальное недержание, или ложный энкопрез, появление линейных трещин, сопровождающихся сильным болевым синдромом. Наличие анальных трещин обычно формирует проктогенный запор, характеризующийся нарушением пассажа каловых масс по ректосигмоидному отделу [66, 67].

Таким образом, основная цель терапии постинфекционного запора, как и функционального запора другой этиологии, – добиться регулярной безболезненной дефекации, мягкой консистенции стула и предупредить зарождение калового завала. В связи с этим лечение должно быть комплексным и включать изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки с учетом возраста), характера питания и прием лекарственных препаратов [68].

Медикаментозная терапия предусматривает выбор наиболее эффективного и безопасного препарата из группы слабительных: осмотические, стимулирующие, прокинетики. Многие лекарства, доказавшие свою эффективность, имеют возрастные ограничения и не применимы у грудных детей и детей младшего возраста.

У младенцев преимущественно используют осмотические слабительные (препараты на основе лактулозы и полиэтиленгликоля), основной механизм действия которых – размягчение стула за счет удержания воды в просвете кишечника. Это увеличивает объем каловых масс, стимулирует моторику кишечника, облегчает транспортировку химуса, нормализует транзит и делает дефекацию менее затрудненной [65]. Для нормализации процесса дефекации и улучшения качественных характеристик стула на короткий период времени (2 нед.) рекомендуют использовать контактные (стимулирующие) слабительные средства, которые оказывают на рецепторы слизистой оболочки толстой кишки побуждающий эффект, что приводит к повышению ее миоэлектрической и моторной активности [69].

Одним из популярных стимулирующих слабительных триарилметановой группы считается пикосульфат натрия (Регулакс® Пикосульфат). Данный препарат включен в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором [70]. Он также разрешен к использованию у детей, поскольку доказал свою эффективность и безопасность [71, 72]. Пикосульфат натрия в толстой кишке подвергается гидролизу десульфатазами бактерий, образуя активную форму – бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метан, бифенол, в связи с чем препарат относят к пролекарственному средству. Бифенол оказывает индуцирующее действие на слизистую толстой кишки. Ускоряя перистальтику, активное вещество способствует накоплению воды и электролитов в просвете кишки, тем самым форсируя опорожнение кишечника, уменьшая время транзита, обеспечивая размягчение стула и облегчая акт дефекации. Кроме того, бифенол инициирует кальциевые каналы гладкомышечных клеток кишечника и усиливает естественные высокоамплитудные пропульсивные сокращения толстой кишки,

распространяющиеся на десятки сантиметров по ходу кишечника. В норме подобные пропульсивные сокращения возникают у здорового человека 6–7 раз в сутки, главным образом утром после приема пищи. Ввиду того что эффект препарата наступает через 6–12 ч после приема, его рекомендуют принимать на ночь, координируя с утренней активацией перистальтики [73].

Преимуществом пролекарственной формы натрия пикосульфата является отсутствие взаимодействия с пищей и другими лекарственными средствами, что позволяет сочетать прием лекарства с любой пищей и жидкостью. Препарат практически полностью метаболизируется в кишечнике и печени до неактивного глюкоронида, что исключает энтерогепатическую циркуляцию и риск серьезных побочных реакций. Пикосульфат натрия можно применять как при краткосрочной, так и при длительной задержке стула различной этиологии (атония и гипотония толстой кишки, анальные трещины, медикаментозный запор, нарушение диеты, СРК с запором и др.) [72].

Пикосульфат натрия выпускается в форме капель. Его легко и удобно дозировать. В соответствии с инструкцией препарат назначают детям: 0–4 года – 1 капля на 2 кг массы тела в сутки, 4–10 лет – 7–14 капель в сутки (что соответствует 2,5–5 мг натрия пикосульфата), старше 10 лет – 14–27 капель в сутки (что соответствует 5–10 мг натрия пикосульфата) внутрь перед сном. Предпочтителен индивидуальный подбор дозы. Прием препарата следует начинать с минимальных доз (5–8 капель) до получения эффекта. Запрещено превышать максимально рекомендуемую суточную дозу. Курс лечения у детей – не более 7–10 дней. Жидкая форма выпуска дает возможность подбора более точной индивидуальной дозировки, что является преимуществом перед другими формами выпуска в детской практике. У детей до 4 лет препарат применяется строго по назначению врача. Капли можно использовать в чистом виде, вместе с жидкостью или добавлять в пищу. Прием препарата совместно с антибиотиком снижает послабляющий эффект. Сочетание пикосульфата натрия с диуретиками или глюкокортикоидами может нарушить электролитный баланс.

Пикосульфат натрия противопоказан при кишечной непроходимости, ущемленной грыже, острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и кишечника с температурой и рвотой, абдоминальных болях неясного генеза, тяжелой дегидратации, спастическом запоре, непереносимости фруктозы, индивидуальной повышенной чувствительности к препарату. Его с осторожностью применяют при гипокалиемии, гипермагниемии, почечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период острой стадии пандемия НКВИ оказала огромное влияние на людей в разных странах. Изучение характера течения заболевания позволило уточнить его генез и установить, что вирус SARS-CoV-2 вызывает дисбиоз кишечника, а изменения в структуре микробиоты влияют на тяжесть и исход заболевания, в том числе

и формирование PCS. Модификация кишечной экосистемы и, как следствие, повреждение оси «мозг – кишка – микробиота» – ключевой фактор ФГИР. При этом у пациентов отмечается слабо выраженное воспаление толстой кишки, повышенная кишечная проницаемость, висцеральная гиперальгезия и разбалансировка мигрирующего моторного комплекса с последующим развитием запора.

Повреждение моторной функции кишки с увеличением времени транзита требует своевременного комплексного подхода, включающего диетотерапию, поведенческую коррекцию и медикаментозное лечение, которое предусматривает назначения эффективного и безопасного стимулирующего слабительного средства – пикосульфата

натрия (Регулакс® Пикосульфат). Данный препарат может применяться не только при хронических функциональных запорах, но и постинфекционных, а также при недостаточном эффекте осмотических слабительных.

Пикосульфат натрия обеспечивает быстрое освобождение толстой кишки от каловых масс и восстановление пассажа по кишечнику, что способствует устранению энкопреза. Применение препарата позволяет восстановить позывы к дефекации и нормализовать качественные характеристики стула.



Поступила / Received 12.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2024

Принята в печать / Accepted 07.05.2024

Список литературы / References

- Халиуллина СВ, Анохин ВА, Поздняк ВА, Раимова ЮА, Хаертынов ХС, Закирова АМ, Мухамедиева ЗТ. Диарейный синдром у детей в период пандемии коронавирусной инфекции. *Практическая медицина*. 2022;20(5):48–55. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-5-48-55>.
- Khaliullina SV, Anokhin VA, Pozdnyak VA, Raimova YuA, Khaertynov KhS, Zakirova AM, Mukhamerdiyeva ZT. Diarrheal syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *Practical Medicine*. 2022;20(5):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-5-48-55>.
- Chen B, Zhu S, Du L, He H, Kim JJ, Dai N. Reduced interstitial cells of Cajal and increased intraepithelial lymphocytes are associated with development of small intestinal bacterial overgrowth in post-infectious IBS mouse model. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(10):1065–1071. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1342141>.
- Горелов АВ. *Острые кишечные инфекции у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 144 с.
- Ермоленко КД, Украинцев СЕ, Гончар НВ, Скрипченко НВ. Отдаленные последствия кампилобактериоза у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):528–536. <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2660>.
- Ermolenko KD, Ukraintsev SE, Gonchar NV, Skripchenko NV. Long-term effects of campylobacteriosis in infants. *Current Pediatrics*. 2023;22(6):528–536. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2660>.
- Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, El-Sawaf Y. Paediatric gastrointestinal disorders in SARS-CoV-2 infection: Epidemiological and clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2021;27(16):1716–1727. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27i16.1716>.
- Lo Vecchio A, Garazzino S, Smarrazzo A, Venturini E, Poeta M, Berlese P et al. Factors Associated With Severe Gastrointestinal Diagnoses in Children With SARS-CoV-2 Infection or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2139974. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.39974>.
- De-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):3–4. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00389-y>.
- Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69(6):1141–1143. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832>.
- Pegoraro F, Trapani S, Indolfi G. Gastrointestinal, hepatic and pancreatic manifestations of COVID-19 in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(4):101818. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101818>.
- Sansotta N, Norsa L, D'Antiga L. Gastrointestinal coronavirus disease 2019 manifestations in childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022;25(3):195–202. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000825>.
- Wu Y, Cheng X, Jiang G, Tang H, Ming S, Tang L et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021;7(1):61. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00232-5>.
- Shen Y, Yu F, Zhang D, Zou Q, Xie M, Chen X et al. Dynamic Alterations in the Respiratory Tract Microbiota of Patients with COVID-19 and its Association with Microbiota in the Gut. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(27):e2200956. <https://doi.org/10.1002/adv.202200956>.
- Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46–57. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.028>.
- Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, Merchant AA, Howard EF, Patel VA et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1355–1365.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.041>.
- Carvalho A, Alqasairi R, Adams A, Paul M, Kothari N, Peters S, DeBenedet AT. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):942–946. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000667>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Sun YK, Wang C, Lin PQ, Hu L, Ye J, Gao ZG et al. Severe pediatric COVID-19: a review from the clinical and immunopathophysiological perspectives. *World J Pediatr*. 2024;20(4):307–324. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00790-y>.
- Ahlatwat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020;286:198103. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198103>.
- Waterfield T, Watson C, Moore R, Ferris K, Tonry C, Watt A et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: a prospective multi-centre cohort study. *Arch Dis Child*. 2021;106(7):680–686. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320558>.
- Puoti MG, Rybak A, Kiparissi F, Gaynor E, Borrelli O. SARS-CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:617980. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.617980>.
- Shahein AR, Young H, Dalabih A. Phlegmonous Ileocolitis as a Presentation of Post SARS-CoV-2 (COVID-19) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JPGN Rep*. 2020;2(1):e040. <https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000040>.
- Noda S, Ma J, Romberg EK, Hernandez RE, Ferguson MR. Severe COVID-19 initially presenting as mesenteric adenopathy. *Pediatr Radiol*. 2021;51(1):140–143. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04789-9>.
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69(8):1543–1544. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>.
- Rohani P, Karimi A, Tabatabaie SR, Khalili M, Sayyari A. Protein losing enteropathy and pneumatosis intestinalis in a child with COVID 19 infection. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2021;64:101667. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101667>.
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023)*. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>.
- Yelin D, Margalit I, Yahav D, Runold M, Bruchfeld J. Long COVID-19 – it's not over until? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):506–508. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.001>.
- Röckert Tjernberg A, Malmberg P, Mårild K. Coronavirus disease 2019 and gastrointestinal disorders in children. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231177612. <https://doi.org/10.1177/17562848231177612>.
- Buonsenso D, Munblit D, Pazukhina E, Ricchiuto A, Sinatti D, Zona M et al. Post-COVID Condition in Adults and Children Living in the Same Household in Italy: A Prospective Cohort Study Using the ISARIC Global Follow-Up Protocol. *Front Pediatr*. 2022;10:834875. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.834875>.
- Minotti C, McKenzie C, Dewandel I, Bekker C, Sturniolo G, Doni D et al. How does post COVID differ from other post-viral conditions in childhood and adolescence (0–20 years old)? A systematic review. *eClinicalMedicine*. 2024;68:102436. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102436>.
- Mariani F, Rainaldi S, Dall'Arà G, De Rose C, Morello R, Buonsenso D. Persisting Gastrointestinal Symptoms in Children with SARS-CoV-2: Temporal Evolution over 18 Months and Possible Role of Lactoferrin. *Children (Basel)*. 2024;11(1):105. <https://doi.org/10.3390/children11010105>.
- Иванова ОН. Постковидный синдром у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;(9):35–39. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040>.
- Ivanova ON. Post-COVID syndrome in children. *International Research Journal*. 2021;(9):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040>.

33. Налетов АВ, Свистунова НА, Мацынина НИ, Сердюкова ДА. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей школьного возраста, перенесших COVID-19. *Forcipe*. 2022;5(S2):370. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/4569>.
Naletov AV, Svistunova NA, Matsynina NI, Serdyukova DA. Functional gastrointestinal disorders in school-age children who had COVID-19. *Forcipe*. 2022;5(S2):370. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/4569>.
34. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.
35. Parzen-Johnson S, Katz BZ. Navigating the Spectrum of Two Pediatric COVID-19 Complications: Multi-System Inflammatory Syndrome in Children and Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2024;13(4):1147. <https://doi.org/10.3390/jcm13041147>.
36. Jin B, Singh R, Ha SE, Zogg H, Park PJ, Ro S. Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021;27(19):2341–2352. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i19.2341>.
37. Berenguera A, Jacques-Aviñó C, Medina-Perucha L, Puente D. Long term consequences of COVID-19. *Eur J Intern Med*. 2021;92:34–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.022>.
38. Taribagil P, Creer D, Tahir H. 'Long COVID' syndrome. *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e241485. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241485>.
39. Гриневич ВБ, Лазебник ЛБ, Кравчук ЮА, Радченко ВГ, Ткаченко ЕИ, Першко АМ и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(12):4–68. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>.
40. Полунина АВ, Новикова ВП, Блинов АЕ, Варламова ОН, Белова АА, Балашов АЛ и др. Динамика уровня зонулина в стуле при инфекции COVID-19 и в постковидный период у детей. *Инфекционные болезни*. 2022;20(3):35–40. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-3-35-40>.
Polunina AV, Novikova VP, Blinov AE, Varlamova ON, Belova AA, Balashov AL et al. Dynamics of fecal zonulin levels in COVID-19 and in the post-covid period in children. *Infectious Diseases*. 2022;20(3):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-3-35-40>.
- Новикова ВП, Полунина АВ, Баннова СЛ, Балашов АЛ, Дудурич ВВ, Данилов ЛГ и др. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. Роль синбиотика в коррекции клинических симптомов, кишечной микрофлоры и проницаемости кишечной стенки. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(5):283–289. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-3-10>.
Novikova VP, Polunina AV, Bannova SL, Balashov AL, Dudurich VV, Danilov LG et al. Gastrointestinal tract in children with novel coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome. The role of synbiotics for improving clinical symptoms, gut microbiota, and intestinal permeability. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(5):283–289. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-3-10>.
- Sostoyaniye_gheludochno-kishechnogo_trakta_u_detey_pri_novoy_koronavirusnoy_infekcii_i_v_postkovidnyy_period_Roly_sinbiotika_v_korrekcii_klinicheskikh_simptomov_kishechnoy_mikrobioty_i_pronicaemosti_kishechnoy_stenki/.
41. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, Hansbro PM. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(1):55–63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>.
42. Benvari S, Mahmoudi S, Mohammadi M. Gastrointestinal viral shedding in children with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2022;18(9):582–588. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00553-1>.
43. Yan D, Zhang X, Chen C, Jiang D, Liu X, Zhou Y et al. Characteristics of Viral Shedding Time in SARS-CoV-2 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2021;9:652842. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.652842>.
44. Liu F, Ye S, Zhu X, He X, Wang S, Li Y et al. Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):60. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02583-7>.
45. Lv W, He J, Shao J, Chen Y, Xia L, Zhang L. Causal relationships between short-chain fatty acids and L-isoleucine biosynthesis and susceptibility and severity of COVID-19: Evidence from Mendelian randomization. *J Infect*. 2023;87(1):e16–e18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.04.022>.
46. Su Q, Lau RI, Liu Q, Chan FKL, Ng SC. Post-acute COVID-19 syndrome and gut dysbiosis linger beyond 1 year after SARS-CoV-2 clearance. *Gut*. 2023;72(6):1230–1232. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328319>.
47. Cui GY, Rao BC, Zeng ZH, Wang XM, Ren T, Wang HY et al. Characterization of oral and gut microbiome and plasma metabolomics in COVID-19 patients after 1-year follow-up. *Mil Med Res*. 2022;9(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00387-y>.
48. Drossman DA. Presidential address: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med*. 1998;60(3):258–267. <https://doi.org/10.1097/00006842-199805000-00007>.
49. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):P1262–1279.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
50. Бельмер СВ, Волинец ГВ, Горелов АВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА и др. *Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Редакция от 02.04.2020 г. М.; 2021. 64 с.* Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/belmer---erdes-2021.pdf>.
51. Ghannoum MA, Ford M, Bonomo RA, Gamal A, McCormick TS. A Microbiome-Driven Approach to Combating Depression During the COVID-19 Pandemic. *Front Nutr*. 2021;8:672390. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.672390>.
52. Nakov R, Dimitrova-Yurukova D, Snegarova V, Nakov V, Fox M, Heinrich H. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms and disorders of gut-brain interaction during the COVID-19 pandemic: An internet-based survey. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14197. <https://doi.org/10.1111/nmo.14197>.
53. Hashimoto K. Detrimental effects of COVID-19 in the brain and therapeutic options for long COVID: The role of Epstein-Barr virus and the gut-brain axis. *Mol Psychiatry*. 2023;28(12):4968–4976. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02161-5>.
54. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71(3):544–552. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989>.
55. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
56. Cho YK, Lee J, Paik CN. Prevalence, risk factors, and treatment of small intestinal bacterial overgrowth in children. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66(9):377–383. <https://doi.org/10.3345/cep.2022.00969>.
57. Avelar Rodriguez D, Ryan PM, Toro Monjaraz EM, Ramirez Mayans JA, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. *Front Pediatr*. 2019;7:363. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00363>.
58. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00664>.
59. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1526–1532. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.090>.
60. Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(9):1030–1037. <https://doi.org/10.1080/00365520801947074>.
61. Lee J, Paik CN, Kim DB, Lee JM, Kim YJ, Choi SK, Cho YJ. Role of Glucose Breath Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children and Adolescents With Functional Abdominal Pain Disorders in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(1):78–85. <https://doi.org/10.5056/jnm20231>.
62. Soares AC, Lederman HM, Fagundes-Neto U, de Moraes MB. Breath methane associated with slow colonic transit time in children with chronic constipation. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(6):512–515. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000165665.94777.bd>.
63. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2401–2409. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00771.x>.
64. Богданова НМ. Функциональный запор у детей раннего возраста: причины развития, критерии диагностики и тактика ведения. *Медицинский совет*. 2018;(17):150–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-150-155>.
Bogdanova NM. Functional constipation in young children: causes, diagnostic criteria and therapeutic strategies. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):150–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-150-155>.
65. Корниенко ЕА, Типикина МЮ. Роль воспалительных и микробиологических изменений в патогенезе функциональных расстройств кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(3):76–78. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2012/tom-10-nomer-3/9345>.
- Kornienko EA, Tipikina MYu. The role of inflammatory and microbiological changes in the pathogenesis of functional intestinal disorders in children. *Pediatric Nutrition*. 2012;10(3):76–78. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2012/tom-10-nomer-3/9345>.
66. Ермоленко КД. Структура функциональной патологии органов пищеварения у детей после вирусных кишечных инфекций. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017;(1):59–63. Режим доступа: <http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2017/05/NP1-2017.pdf>.
- Ermolenko KD. Structure of functional disorders of the digestive system in children, after viral intestinal infections. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2017;(1):53–57. (In Russ.) Available at: <http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2017/05/NP1-2017.pdf>.
67. Алешин ДВ, Ачкасов СИ, Баранская ЕК, Ивашкин ВТ, Куликова НД, Лапина ТЛ и др. *Запор: клинические рекомендации*. М.; 2021. 32 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_2.
68. Bosshard W, Dreher R, Schnegg JF, Büla C. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging*. 2004;21(14):911–930. <https://doi.org/10.2165/00002512-200421140-00002>.
69. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шептулин АА, Трухманов АС, Полуэктова ЕА, Баранская ЕК и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению

- взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75–83. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/160>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Poluektova EA, Baranskaya EK et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):75–83. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/160>.
70. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–238. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.028>.
71. Дроздов ВН, Карноух КИ, Сереброва СЮ, Комиссаренко ИА, Стародубцев АК. Возможности применения натрия пикосульфата в фармакотерапии запоров при функциональных расстройствах кишечника. *Медицинский совет*. 2019;(3):92–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-92-97>.
- Drozov VN, Karnoukh KI, Serebrova SYu, Komissarenko IA, Starodubtsev AK. Possibilities of sodium picosulfate application in constipation pharmacotherapy in functional intestinal disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(3):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-92-97>.
72. Яблокова ЕА, Горелов АВ, Сичинава ИВ. Запоры у детей: диагностика и лечение. *РМЖ*. 2014;(20):1452–1458. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Zapory_u_detey_diagnostika_i_lechenie/.
- Yablokova EA, Gorelov AV, Sichinava IV. Constipation in children: diagnosis and treatment. *RMJ*. 2014;(20):1452–1458. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Zapory_u_detey_diagnostika_i_lechenie/.

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:

Бехтерева Мария Константиновна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней; 195276, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; mkbechtereva@mail.ru

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, ул. Литовская, д. 2; natasha.bogdanov@mail.ru

Information about the authors:

Mariya K. Bekhtereva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Senior Researcher of the Department of Intestinal Infections, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 195276, Russia; mkbechtereva@mail.ru

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

Влияние смесей на основе козьего молока на здоровье ребенка

И.Н. Захарова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Н.Г. Сугян^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

Я.В. Оробинская^{1,4}, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

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

³ Химкинская больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11

⁴ Химкинская больница, поликлиника «Мама и малыш»; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1

Резюме

Грудное молоко – «золотой стандарт» вскармливания детей первых лет жизни, оказывает влияние на здоровье ребенка как в раннем возрасте, так и в последующие периоды его жизни. Однако бывают ситуации, когда грудное вскармливание невозможно – отсутствие молока у женщины, проблемы у нее со здоровьем, отсутствие желания кормить грудью, необходимость выхода на работу и т. д. Возникает закономерный вопрос, как выбрать среди большого числа искусственных смесей для здорового ребенка ту, что подойдет ребенку с учетом его гестационного возраста, а также большого числа индивидуальных «факторов риска» – высоких или низких массо-ростовых показателей, особенностей родов («вагинальные», оперативное родоразрешение) и др. Чаще всего выбор приходится на смеси на основе коровьего молока. В то же время не стоит забывать про альтернативные варианты смесей на козьем молоке. Исторические данные свидетельствуют о том, что козьим молоком кормили больных рахитом, считали, что оно влияет на работу мозга. Интерес к полезным свойствам козьего молока не угасает и на сегодняшний день, учитывая, что биологические активные вещества, содержащиеся в козьем молоке, присутствуют в большем количестве и в молоке женщины. Фракция β -казеина является основным его компонентом, это и делает его максимально схожим по структуре с грудным молоком. Помимо белков, компонентами, определяющими превосходную усвояемость козьего молока, являются жиры. Отличительной особенностью является их меньший размер по сравнению с жирами молока других животных. Данная статья рассматривает все преимущества козьего молока, его влияние на все аспекты здоровья младенцев.

Ключевые слова: дети, грудное молоко, β -казеин, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, олигосахариды

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Оробинская Я.В. Влияние смесей на основе козьего молока на здоровье ребенка. *Медицинский совет.* 2024;18(11):93–99. <https://doi.org/10.21518/ms2024-260>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of goat-milk-based formulas on infant health

Irina N. Zakharova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Narine G. Sugian^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

Yana V. Orobinskaya^{1,4}, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

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. Bashlyaeva; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Khimki Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

⁴ Khimki Hospital, Mother and Baby Outpatient Clinic; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia

Abstract

Breast milk is the “gold standard” for feeding infants for the first years of life and affects the children health both at an early age and in subsequent periods of their life. However, there are times when women are unable to breastfeed for the following reasons: a woman cannot make milk or has health problems, or lose interest in breastfeeding, or should be back at work, etc. This brings up a legitimate question: how to choose among a large number of infant formulas for healthy infants the one that will fit and be safe for a child to use, taking into account their gestational age, as well as a large number of individual “risk facts” such as high or low body mass and height parameters, features of a childbirth (“vaginal”, operative delivery), etc. Most often, the choice falls on cow-milk-based infant formula. After all, one should not forget about alternative options such as goat-milk-based formulas. Historical evidence shows that patients with rickets were fed with goat milk and it was believed to affect brain functions. Interest in the beneficial effects of goat's milk has been steadily increasing to this day, given that the biological active substances present in goat's milk are also present in women's milk in larger quantities. The β -casein fraction is its main component, which makes it as similar to breast milk in structure as possible. In addition to proteins, fats are components that contribute to the excellent digestibility of goat milk. Their distinctive feature is smaller size as compared to milk fats from other animals. This article explores all the benefits of goat milk and its effect on all aspects of infant health.

Keywords: children, breast milk, β -casein, long-chain polyunsaturated fatty acids, oligosaccharides

For citation: Zakharova IN, Sugian NG, Orobinskaya YaV. The effect of goat-milk-based formulas on infant health. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):93–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-260>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грудное молоко (ГМ) – сложная видоспецифичная жидкость, адаптированная под потребности в питании быстрорастущего организма ребенка. ГМ способствует созреванию иммунной системы, обеспечивает определенный уровень защиты от болезнетворных микроорганизмов [1]. В случаях, когда грудное вскармливание (ГВ) недоступно, альтернативой считается детская искусственная смесь. Чаще всего для здорового ребенка используют смеси на основе коровьего молока, которые более доступны и дешевле. В настоящее время продукты на основе козьего молока (КМ) становятся все более популярными в силу его полезных и сходных по составу свойств с ГМ. Смеси на основе КМ имеют более высокий уровень олигосахаридов по сравнению с молоком других видов млекопитающих, более низкий уровень казеина α s-1 и др. [2, 3]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что КМ лучше переносится, реже наблюдаются минимальные пищеварительные дисфункции [4].

Первая коммерчески доступная смесь на основе КМ была разработана в конце 1980-х гг. Первоначально были опасения относительно пригодности «козьего» белка для питания младенцев. Причиной этому послужило то, что общедоступные научные доказательства питательной ценности этих молочных смесей были недостаточными [5]. Только когда в 2012 г. Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) опубликовало заключение о допустимости использования КМ в качестве основы для детских смесей, данный продукт стал наиболее распространенной заменой материнского молока [6, 7].

ПРЕИМУЩЕСТВА КОЗЬЕГО МОЛОКА

Интересным фактом является то, что биологические активные вещества (БАВ), содержащиеся в козьем молоке, присутствуют в большем количестве и в молоке женщины. Это связано с одинаковым апокриновым типом секреции, характеризующимся локальным разрушением верхней части клеток желез с выделением БАВ, в то время как коровье молоко продуцируется мерокриновым типом секреции, сохраняя клетки молочной железы целыми. Поэтому козье молоко более богато на содержание полезных веществ [8].

Белки. Фракции молочного белка подразделяются на два основных вида: казеины, представленные в виде взвешенных мицелл, и сывороточные белки. Основными представителями казеиновой фракции являются α s1-казеин, α s2-казеин и β -казеин, а основными сывороточными – β -лактоглобулин и α -лактальбумин. Также в меньших концентрациях присутствуют и другие сывороточные

белки, иммуноглобулины, сывороточный альбумин и лактоферрин [9].

Говоря о козьем молоке, следует отметить, что основные белковые фракции в нем примерно такие же, как и в человеческом молоке. Фракция β -казеина является основным его компонентом, это и делает его максимально схожим по структуре с грудным молоком [10]. Поскольку β -казеин более чувствителен к действию пепсина, данное сходство может объяснить легкую усвояемость козьего молока, т. к. соотношение β -казеина и α -лактальбумина составляет 70:30 [11]. Уникальные казеиновые мицеллы содержат больше кальция и неорганического фосфора, они менее термостойки и легче распадаются [12, 13]. В подтверждение этому в своей работе Y. Park et al. исследовали переваривание козьего и коровьего молока *in vitro* человеческими протеолитическими ферментами и доказали, что козье молоко переваривается быстрее, чем коровье [14].

Белки, содержащиеся в молоке, так же как и другие белки животного происхождения, содержат незаменимые аминокислоты, которые обладают высокой биологической ценностью и необходимы развивающемуся организму младенца [15]. β -казеиновая фракция A2 содержит значительное количество незаменимых аминокислот (52,79%). В частности, в ней много лейцина (11,91%), валина (9,83%) и изолейцина (6,48%). Эти аминокислоты известны как аминокислоты с разветвленной цепью, которые улучшают не только резистентность к инсулину, но и синтез белка [16]. Таким образом, фракция β -казеина A2 из козьего молока может быть полезна в качестве пищевого материала с хорошей усвояемостью, имеющего гипоаллергенные свойства (фракция β -казеина A2 не стимулировала высвобождение гистамина и TNF- α из клетки НМС-1) как для младенцев, так и для пожилых людей и людей с нарушениями обмена веществ [17].

Жиры. Помимо белков, компонентами, определяющими превосходную усвояемость КМ, являются жиры. Состав жировых шариков существенно отличается от молока других видов животных. Отличительной особенностью является их меньший размер. Установлено, что средний размер жировых шариков козьего молока составляет около 3,5 мкм по сравнению, например, с жировым компонентом коровьего молока, размер которого составляет 4,5 мкм [18].

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПЖК) и среднецепочечные триглицериды (СЦТ) в КМ составляют 53,95 и 30,83% соответственно. ДПЖК – это высокодоступный субстрат энергии. Следовательно, считается, что КМ, перевариваясь быстрее, образует энергию из-за высокой концентрации ДПЖК. В результате это оказывает значительное энергетическое воздействие, особенно на растущий организм младенца [19, 20]. Говоря

подробнее о СЦТ, таких как каприловая, каприновая и капроновая кислоты, стоит сказать, что они способствуют снижению уровня холестерина, ограничивая его отложение и усиливая мобилизацию в тканях [21]. Исследование I. López-Aliaga показало, что потребление козьего молока вызывает увеличение секреции холестерина желчью наряду со снижением его концентрации в плазме, в то время как значения фосфолипидов желчи, концентрации желчных кислот и индекс литогенности остаются неизменными [22]. Еще одним существенным отличием КМ является количество незаменимых жирных кислот (НЖК) и конъюгированных линолевых кислот (КЛК). Было показано, что НЖК оказывают несколько защитных эффектов на здоровье, таких как антиоксидантное, противовоспалительное, антиканцерогенное, антигипертензивное и антиатерогенное действие, а также некоторые полезные эффекты, такие как иммунная стимуляция и стимуляция роста [23].

Углеводы. Одним из наиболее распространенных классов макронутриентов, содержащихся в молоке, являются углеводы, главным образом лактоза, а также ее производные: лактулоза, лактитол, лактобионовая кислота и олигосахариды [24]. Примечательным является, что в КМ олигосахариды очень похожи по количеству и составу на женское молоко [25]. Эти продукты играют важную роль в качестве пребиотиков, которые стимулируют рост пробиотических бактерий в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Они также улучшают всасывание кальция и магния в кишечнике [26].

Олигосахариды играют роль защитников клеток слизистой оболочки кишечника от патогенов и способствуют росту *Lactobacillus*, что необходимо для правильного созревания кишечной микробиоты, особенно у новорожденных [27]. Кроме того, олигосахариды молока улучшают работу мозга и нервной системы и обладают значительными антигенными свойствами [28].

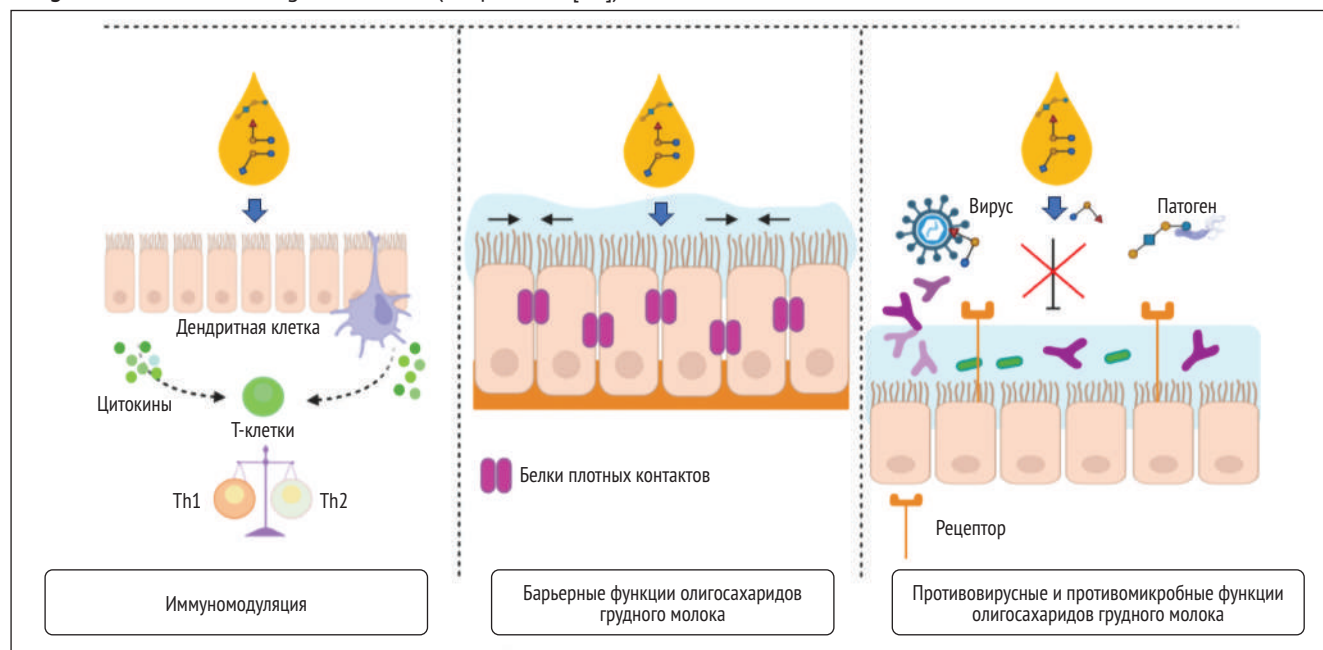
Как упоминалось ранее, олигосахариды козьего молока (ОКМ) близки по структуре и свойствам к олигосахаридам грудного молока. В коровьем молоке олигосахариды практически отсутствуют [29]. Определенные бактерии и вирусы способны распознавать некоторые типы фукозильированных и сиалилированных олигосахаридов, присутствующих в козьем молоке, и прикрепляться к ним, уменьшая их адгезию к клеткам кишечника и, как следствие, снижая риск возникновения инфекции (рис. 1) [30–32].

На рис. 1 наглядно изображены функции ОГМ, их взаимодействие с иммунными клетками и то, что они могут выполнять функцию иммуномодуляции, влияя на экспрессию про-/противовоспалительных цитокинов. ОГМ улучшают функционирование кишечного барьера за счет увеличения экспрессии белков плотных контактов с целью снижения проницаемости кишечного барьера. ОГМ также действуют как противовирусные и антимикробные средства, напрямую связываясь с вирусами и патогенными бактериями, предотвращая их «прилипание» к эпителиальным клеткам кишечника, блокируя их инфекционные свойства [33].

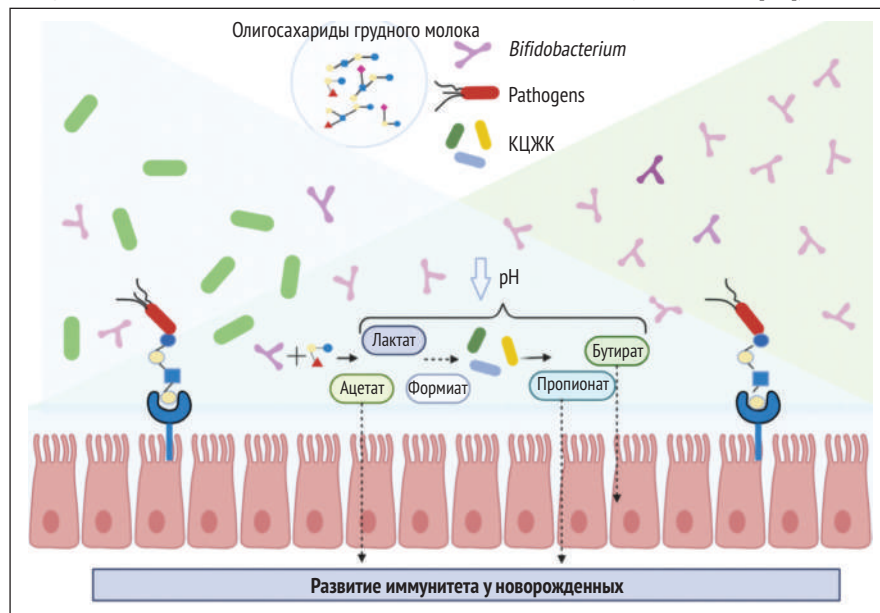
Природные ОКМ способны стимулировать рост *Bifidobacterium infantis* [34]. Данное преимущество особенно значимо в формировании кишечного микробиома, потому что *Bifidobacterium longum subsp. infantis* описан как «чемпион по колонизации кишечника младенцев». Он уникален среди кишечных бактерий. В его потрясающие способности входит поглощать и переваривать олигосахариды молока [35]. Штаммы бифидобактерий *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. bifidum* также обладают доказанной способностью использовать природные олигосахариды в качестве субстратов роста. Инкубация штамма *B. longum subsp. infantis* с ОКМ через 24 ч достоверно коррелирует с увеличением бактериального роста на 104%, а анализ метаболитов также выявил увеличение производство ацетата, лактата, формиата и этанола (рис. 2) [36].

● **Рисунок 1.** Функции олигосахаридов (адапт. из [33])

● **Figure 1.** Functions of oligosaccharides (adapt. from [33])



- **Рисунок 2.** Развитие иммунитета у новорожденных (адапт. из [37])
 ● **Figure 2.** Development of newborn baby's immune system (adapt. from [37])



ОГМ стимулируют колонизацию *Bifidobacterium* в микробиоме кишечника младенца. *Bifidobacterium* производят ацетат, формиат и лактат, которые в дальнейшем могут метаболизироваться в КЦЖК другими резидентными микроорганизмами. КЦЖК реабсорбируются в эпителии кишечника и перераспределяются в периферические ткани, влияя на иммунную систему ребенка.

Витамины и минералы козьего молока. В нескольких исследованиях сообщалось, что КМ обладает более высокой биодоступностью магния, кальция, меди, железа и фосфора, чем коровье молоко [38]. Одним из наиболее существенных различий между минералами козьего и коровьего молока является содержание кальция. В козьем молоке содержится 134 мг/100 г кальция, а в коровьем молоке – 119 мг/100 г. Содержание кальция в козьем молоке намного выше, чем в женском молоке, в котором содержится всего 32 мг/100 г кальция [39]. Что касается витаминов (витамина С, витамина В12, рибофлавина, фолиевой кислоты и витамина D), то, как правило, они содержатся в козьем молоке в более низких концентрациях [40]. Дефицит фолиевой кислоты и витамина В12 вызывает особую озабоченность из-за развития мегалобластной анемии, если младенцев кормят исключительно КМ, не обогащенным этими ингредиентами [41].

ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

В настоящее время известно, что козье молоко может влиять на желудочно-кишечный тракт и метаболизм иначе, чем коровье молоко. Есть несколько сообщений, связывающих КМ с уменьшением симптомов боли в животе, вздутия или диареи [42]. Исследования на грызунах показывают, что КМ может частично защищать кишечник от воспаления [43]. В исследовании G. Paturì на моделях колита у грызунов изучали показатели ферментации короткоцепочечных жирных

кислот в КМ. Представленные данные согласуются с тем, что под действием олигосахаридов козьего происхождения происходит снижение воспалительных реакций, следовательно, КМ потенциально способно снижать риск воспалительных заболеваний кишечника [44]. Также S. Wang et al. проанализировали метаболические пути цикла ТКА и метаболизм пировата, показав, что они были интенсивнее в группе мышей, получавших КМ. В дополнение к этому были представлены результаты того, что казеин, α 1-казеин и β + К-казеин положительно коррелировали с *Enterococcus* и *Allobaculum*, а белок, α 2-казеин и казеин отрицательно – с *Coprococcus*. Это указывает на то, что компоненты молока тесно связаны с кишечной микробиотой [45]. В 2018 г. в исследовании «Корреляционная сеть, основанная на влиянии козьего молока на кишечную микробиоту мышей» группа мышей, получающих КМ, положительно коррелировала с содержанием в кишечнике бактерий родов *Adlercreutzia* ($R = 0,35$), *Flavonifractor* ($R = 0,17$), *Lactobacillus* ($R = 0,58$) и *Turicibacter* ($R = 0,71$), но отрицательно – с энтерококком ($R = -0,22$), *Enterorhabdus* ($R = -0,17$), *Oscillibacter* ($R = -0,28$) и *Oscillospira* ($R = -0,23$) [46]. Более поздние исследования показывают, что КМ также предотвращает адгезию изолята *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium* к клеткам Caco-2, а C. Butts et al. доказали, что КМ значительно увеличивает количество *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* и снижает количество *Clostridium perfringens* в слепой и толстой кишке крыс с дисбиозом кишечника [47]. Другая мышиная модель показала, что употребление КМ уменьшило разнообразие и обилие генов резистентности к антибиотикам в кишечнике. Относительное содержание генов устойчивости к фторхинолонам, пептидам, макролидам и β -лактамам в общем количестве микробных генов значительно снизилось после употребления КМ, а также значительно снизило численность патогенных бактерий, таких как *Clostridium bolteae*, *Clostridium symbiosum*, *Helicobacter cinaedi* и *Helicobacter bilis*. Таким образом, потребление КМ может снизить потенциал передачи гена резистентности к антибиотикам патогенным бактериям в кишечнике [48].

ПРЕИМУЩЕСТВА ДЕТСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

Нельзя упускать из вида тот факт, что немодифицированное козье молоко не подходит для грудных детей главным образом из-за высокого содержания белка и минералов, что приводит к существенному риску тяжелой гипернатриемии, азотемии и метаболического ацидоза. Непастеризованное козье молоко имеет дополнительные инфекционные риски, включая Ку-лихорадку, бруцеллез

и токсоплазмоз. Потребление непастеризованного козьего молока также связано с развитием гемолитико-уремического синдрома, связанного с продуцирующей Шига-токсин *Escherichia coli* O157:H7 [41]. Поэтому при выборе альтернативы грудному вскармливанию необходимо сделать корректный выбор в пользу детских молочных смесей, которые содержат все специальные функциональные компоненты.

Опираясь на приведенные выше данные, смеси на КМ могут стать достойной заменой ГМ. Они отличаются более высоким содержанием казеина, следовательно, образуют более крупные белковые агрегаты, следствием чего является их более медленное переваривание [49]. При анализе рандомизированных контролируемых исследований были получены данные, которые сообщали о том, что рост младенцев, которых кормили смесями из КМ, не отличался от роста младенцев, которые были вскормлены грудью [50]. Делая акцент на пищеварении, в проспективном когортном исследовании, выполненном Y. Han, говорится о том, что у младенцев, которых кормили козьими смесями, чаще был более мягкий стул, который больше напоминал стул младенцев, которых кормили ГМ [51]. А в серии исследований у младенцев с симптомами запора при питании смесями на основе белков КМ стул был мягче, содержание жира было ниже, а эпизоды продолжительного плача – меньше [52].

В исследовании «Эволюция младенческой микробиоты под влиянием различных продуктов питания», проведенном в 2021 г., было исследовано 346 здоровых младенцев. Оно показало, что микробиота детей, употребляющих смесь из козьего молока (Kabrita®), сходна с микробиотой детей на грудном вскармливании (корреляция 94,6%). Более значимые результаты говорили о том, что после 6 мес. приема смеси Kabrita® были максимальные темпы роста популяций *Bifidobacterium* [53].

Учитывая, что все больше современных исследований акцентируют внимание на формировании микробиоты у младенцев, анализ литературы показал, что детские смеси на основе КМ избирательно увеличивали относительное содержание *Blautia*, *Roseburia* и *Muribaculum* в кишечнике по сравнению с другими детскими смесями. Идентификация метаболомики показала, что детские смеси на основе козьего молока в основном стимулируют биосинтез желчных кислот, метаболизм арахидоновой кислоты и метаболические пути биосинтеза стероидов. Метаболиты, связанные с этими метаболическими путями, были также положительно связаны с увеличением количества микроорганизмов в детских смесях на основе КМ [54].

Не стоит забывать и о том, что синтезированные олигосахариды (например, галактоолигосахариды (ГОС) и фруктоолигосахариды (ФОС)), которые содержатся

в смесях на основе козьего молока Kabrita®, также способны влиять на формирование кишечного микробиома у младенцев. Численность β-разнообразия, микробная структура кишечника активно изменяются в группе пациентов, использующих смесь, содержащую ФОС. Численность *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* заметно увеличивается. Функциональные прогнозы показали, что ФОС снижает количество кишечных бактериальных инфекций и улучшает эндокринную и иммунную системы [55].

Еще одним клинически значимым фактором, влияющим на правильный выбор адаптированной молочной смеси, является высокое содержание β-пальмитата, который не только способствует улучшению состава микробиоты, но и улучшает здоровье костей, качество сна, снижает активность плача, улучшает усвояемость жира и смягчает стул.

Большинство детских смесей содержат немодифицированные растительные жиры. Основное значение имеет то, что они богаты триглицеридами с пальмитиновой кислотой в позициях st-1 и sn-2 и ведут к образованию пальмитата кальция (СР), что снижает усвояемость питательных веществ, а это негативно влияет на здоровье младенца. Данные, представленные в 2020 г., показали, что рост *Faecalibacterium prausnitzii* и нескольких других видов бактерий, доминирующих в микрофлоре кишечника младенцев, был подавлен в среде с различными концентрациями СР вследствие атаки на мембраны бактериальных клеток и функции мембранных белков, а также нарушения целостности клеточной мембраны. В результате этого необходимо сокращение образования СР посредством модификации источника или структуры добавляемых в детские молочные смеси жиров (например, высокое содержание β-пальмитата в смесях Kabrita®), тогда это имеет благоприятное влияние на развитие микробиоты у детей на ИВ [56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известные в настоящее время свойства козьего молока ставят его на одно из первых мест при выборе смеси для младенца. Формула молочных смесей линейки Kabrita® GOLD обеспечивает незаметный переход на искусственное вскармливание, а также может являться прекрасным дополнением грудному молоку при смешанном вскармливании. Использование смесей на основе козьего молока обеспечит ребенку быстрый рост и развитие, улучшит пищеварение, позволит сформироваться здоровой микробиоте желудочно-кишечного тракта.



Поступила / Received 15.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2024

Принята в печать / Accepted 14.06.2024

Список литературы / References

1. Родригес ХМ. Микробиота женского молока. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016;(4):35–40. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/mikrobiota-zhenskogo-moloka.
Rodriguez JM. The human milk microbiota. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;(4):35–40. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrya-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/mikrobiota-zhenskogo-moloka.
2. Urashima T, Taufik E. Oligosaccharides in milk: their benefits and future utilization. *Media Peternakan*. 2011;33:189–197. <https://doi.org/10.5398/medpet.2010.33.3.189>.
3. Sanz Ceballos L, Morales ER, de la Torre Adarve G, Castro JD, Martínez LP, Sanz Sampelayo MR. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology. *J Food Comp Anal*. 2009;22:322–329. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.10.020>.

4. Silanikove N, Leitner G, Merin U, Prosser CG. Recent advances in exploiting goat's milk: quality, safety and production aspects. *Small Rumin. Res.* 2010;89(2-3):110–124. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.12.033>.
5. Becker W, Brasseur D, Bresson J-L, Flynn A, Jackson AA, Lagiou P et al. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of goats' milk protein as a protein source for infant formulae and follow-on formulae. *EFSA Journal.* 2004;30:1–15. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.30>.
6. Agostoni C, Bresson J-L, Fairweather-Tait S, Flynn A, Golly I, Korhonen H et al. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA Journal.* 2012;10(3):2603. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2603>.
7. Maryniak NZ, Sancho AI, Hansen EB, Bøgh KL. Alternatives to Cow's Milk-Based Infant Formulas in the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy. *Foods.* 2022;11(7):926. <https://doi.org/10.3390/foods11070926>.
8. Холодова ИН, Титова ТА, Кудаярова ЛР, Кулакова ГА, Нечаева ВВ, Фетисова ТГ, Желтухина МА. Смеси на основе козьего молока: возможно ли их использование в питании детей первых месяцев жизни. *Практическая медицина.* 2017;10(35–42). Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zvhkvf>. Kholodova IN, Titova TA, Kudayarova LR, Kulakova GA, Nechaeva VV, Fetisova TG, Zheltukhina MV. Formulae based on goat's milk: their possible use in feeding infants during the first months of life. *Practical Medicine.* 2017;10(35–42). (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/zvhkvf>.
9. Amigo L, Fontecha J. Goat milk. In: Fuquay JW, Fox PF, McSweeney PLH (eds.). *Encyclopedia of Dairy Sciences.* 2nd ed. Elsevier Ltd., Oxford; 2011. Vol. 3, pp. 484–493. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374407-4.00313-7>.
10. Muñoz-Salinas F, Andrade-Montemayor HM, De la Torre-Carbot K, Duarte-Vázquez MÁ, Silva-Jarquín JC. Comparative Analysis of the Protein Composition of Goat Milk from French Alpine, Nubian, and Creole Breeds and Holstein Friesian Cow Milk: Implications for Early Infant Nutrition. *Animals (Basel).* 2022;12(17):2236. <https://doi.org/10.3390/ani12172236>.
11. Abdulwahid Jaber Al-Fayad M. Evaluation of Different Chemical and Physical Components of Milk in Cows, Buffalos, Sheep, and Goats. *Arch Razi Inst.* 2022;77(1):477–481. <https://doi.org/10.22092/ARI.2021.356861.1932>.
12. Jenness R. Composition and characteristics of goat milk: review 1968–1979. *Journal of Dairy Science.* 1980;63:1605. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(80\)83125-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(80)83125-0).
13. Remeuf F, Lenoir J. Relationship between the physicochemical characteristics of goat's milk and its rennetability. *Int Dairy Fed Bulletin.* 1986;X(2):68.
14. Park YW. Goat Milk-Chemistry and Nutrition. In: Park YW, Haenlein GFW (eds.). *Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals.* Blackwell Publishers, Oxford; 2006, pp. 34–58. <https://doi.org/10.1002/9780470999738.ch3>.
15. Бердиева А, Чарыев Х. Молочные белки и его фракции. *CETERIS PARIBUS.* 2023;1(4):43–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/bwymjp>. Berdiyeva A, Charyev KH. Milk proteins and its fractions. *CETERIS PARIBUS.* 2023;1(4):43–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/bwymjp>.
16. Kawaguchi T, Yamagishi S, Sata M. Branched-chain amino acids and pigment epithelium-derived factor: Novel therapeutic agents for hepatitis c virus-associated insulin resistance. *Curr Med Chem.* 2009;16(36):4843–4857. <https://doi.org/10.2174/092986709789909620>.
17. Jung TH, Hwang HJ, Yun SS, Lee WJ, Kim JW, Ahn JY et al. Hypoallergenic and Physicochemical Properties of the A2 β -Casein Fraction of Goat Milk. *Korean J Food Sci Anim Resour.* 2017;37(6):940–947. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2017.37.6.940>.
18. Gantner V, Mijić P, Baban M, Škrtić Z, Turalija A. The Overall and Fat Composition of Milk of Various Species. *Mljekarstvo.* 2015;65(4):223–231. <https://doi.org/10.15567/mljekarstvo.2015.0401>.
19. Pamukova D, Naydenova N, Mihaylova G. Fatty acid profile and healthy lipid indices of bulgarian goat milk from breeds, pasture-raised in a mountain region. *Trakia Journal of Sciences.* 2018;16(4):313–319. <https://doi.org/10.15547/tjs.2018.04.008>.
20. Attia R, Richter RL. Size Distribution of Fat Globules in Goat Milk. *J Dairy Sci.* 2000;83(5):940–944. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74957-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74957-5).
21. Roncada P, Gaviraghi A, Liberatori S, Canas B, Bini L, Greppi GF. Identification of Caseins in Goat Milk. *Proteomics.* 2002;2(6):723–726. [https://doi.org/10.1002/1615-9861\(200206\)2:6<723::AID-PROT723>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1615-9861(200206)2:6<723::AID-PROT723>3.0.CO;2-I).
22. López-Aliaga I, Alférez MJ, Nestares MT, Ros PB, Barrionuevo M, Campos MS. Goat milk feeding causes an increase in biliary secretion of cholesterol and a decrease in plasma cholesterol levels in rats. *J Dairy Sci.* 2005;88(3):1024–1030. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72770-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72770-3).
23. Viladomiu M, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:87–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.095>.
24. Chatzioannou AC, Benjamins E, Pellis L, Haandrikman A, Dijkhuizen L, van Leeuwen SS. Extraction and Quantitative Analysis of Goat Milk Oligosaccharides: Composition, Variation, Associations, and 2'-FL Variability. *J Agric Food Chem.* 2021;69(28):7851–7862. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c00499>.
25. Park YW. Bioactive components in goat milk. In: Park YW (ed.). *Bioactive Components in Milk and Dairy Products.* Wiley-Blackwell; 2009, pp. 43–81. <https://doi.org/10.1002/9780813821504.ch3>.
26. van Leeuwen SS, Te Poele EM, Chatzioannou AC, Benjamins E, Haandrikman A, Dijkhuizen L. Goat Milk Oligosaccharides: Their Diversity, Quantity, and Functional Properties in Comparison to Human Milk Oligosaccharides. *J Agric Food Chem.* 2020;68(47):13469–13485. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03766>.
27. Han Y, Ma H, Liu Y, Zhao Y, Li L. Effects of goat milk enriched with oligosaccharides on microbiota structures, and correlation between microbiota and short-chain fatty acids in the large intestine of the mouse. *J Dairy Sci.* 2021;104(3):2773–2786. <https://doi.org/10.3168/jds.2020.19510>.
28. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res.* 2015;77(1-2):148–55. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.171>.
29. Prosser CG. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula. *J Food Science.* 2021;86(2):257–265. <https://doi.org/10.1111/1750-8841.15574>.
30. Simon PM, Goode PL, Mobasser A, Zopf D. Inhibition of Helicobacter pylori binding to gastrointestinal epithelial cells by sialic acid-containing oligosaccharides. *Infect Immun.* 1997;65(2):750–757. <https://doi.org/10.1128/iai.65.2.750-757.1997>.
31. Imberty A, Chabre YM, Roy R. Glycomimetics and glycodendrimers as high affinity microbial anti-adhesins. *Chemistry.* 2008;14(25):7490–7499. <https://doi.org/10.1002/chem.200800700>.
32. Thum C, Roy NC, McNabb WC, Otter DE, Cookson AL. In Vitro Fermentation of caprine milk oligosaccharides by bifidobacteria isolated from breast-fed infants. *Gut Microbes.* 2015;6(6):352–363. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1105425>.
33. Kiely LJ, Busca K, Lane JA, van Sinderen D, Hickey RM. Molecular strategies for the utilisation of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2023;47(6):fuad056. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad056>.
34. Quinn EM, Slattery H, Walsh D, Joshi L, Hickey RM. Bifidobacterium longum subsp. ATCC 15697 and Goat Milk Oligosaccharides Show Synergism In Vitro as Anti-Infectives against Campylobacter jejuni. *Foods.* 2020;9(3):348. <https://doi.org/10.3390/foods9030348>.
35. Oliveira DL, Costabile A, Wilbey RA, Grandison AS, Duarte LC, Rosinifantseiro LB. In Vitro Evaluation of the Fermentation Properties and Prebiotic Activity of Caprine Cheese Whey Oligosaccharides in Batch Culture Systems. *BioFactors.* 2012;38(6):440–449. <https://doi.org/10.1002/biof.1043>.
36. Thum C, McNabb WC, Young W, Cookson AL, Roy NC. Prenatal caprine milk oligosaccharide consumption affects the development of mice offspring. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(9):2076–2085. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600118>.
37. Davis EC, Castagna VP, Sela DA, Hillard MA, Lindberg S, Mantis NJ et al. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):523–534. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.014>.
38. Alférez MJM, López-Aliaga I, Nestares T, Díaz-Castro J, Barrionuevo M, Ros PB, Campos MS. Dietary Goat Milk Improves Iron Bioavailability in Rats with Induced Ferropenic Anaemia in Comparison with Cow Milk. *Int Dairy J.* 2006;16(7):813–821. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.08.001>.
39. Raynal-Ljutovac K, Lagriffoul G, Paccard P, Guillet I, Chilliard Y. Composition of goat and sheep milk products: an update. *Small Rumin Res.* 2008;79(1):57–72. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2008.07.009>.
40. Mirzaei H, Sharafati Chaleshtori R. Role of fermented goat milk as a nutritional product to improve anemia. *J Food Biochem.* 2022;46(6):e13969. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13969>.
41. Basnet S, Schneider M, Gazit A, Mander G, Doctor A. Fresh goat's milk for infants: myths and realities – a review. *Pediatrics.* 2010;125(4):e973–e977. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1906>.
42. Jerop R, Kosgey IS, Ogola TDO, Opondo FA. Consumers' perceptions towards goat's milk: Exploring the attitude amongst consumers and its implication for a dairy goat breeding programme in Siaya County, Kenya. *Eur J Bus Manag.* 2014;6(28):221–229. Available at: <https://www.iiste.org/Journals/index.php/EJBM/article/view/16021/16699>.
43. de Assis POA, Guerra GCB, de Souza Araújo DF, de Araújo Júnior RF, Machado TADG, de Araújo AA et al. Intestinal anti-inflammatory activity of goat milk and goat yoghurt in the acetic acid model of rat colitis. *Int Dairy J.* 2016;56:45–54. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2015.11.002>.
44. Paturi G, Butts CA, Hedderley D, Stoklosinski H, Martell S, Dinnan H, Carpenter EA. Goat and cow milk powder-based diets with or without prebiotics influence gut microbial populations and fermentation products in newly weaned rats. *Food Bioscience.* 2018;24:73–79. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.06.001>.
45. Wang Z, Jiang S, Ma C, Huo D, Peng Q, Shao Y, Zhang J. Evaluation of the nutrition and function of cow and goat milk based on intestinal microbiota by metagenomic analysis. *Food Funct.* 2018;9(4):2320–2327. <https://doi.org/10.1039/C7FO01780D>.
46. Zhang J, Wang Z, Huo D, Shao Y. Consumption of Goats' Milk Protects Mice From Carbon Tetrachloride-Induced Acute Hepatic Injury and Improves the Associated Gut Microbiota Imbalance. *Front Immunol.* 2018;9:1034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01034>.
47. Butts CA, Paturi G, Hedderley DI, Martell S, Dinnan H, Stoklosinski H, Carpenter EA. Goat and cow milk differ in altering microbiota composition

- and fermentation products in rats with gut dysbiosis induced by amoxicillin. *Food Funct.* 2021;12(7):3104–3119. <https://doi.org/10.1039/D0FO02950E>.
48. Liu Y, Zhang F. Changes of antibiotic resistance genes and gut microbiota after the ingestion of goat milk. *J Dairy Sci.* 2022;105(6):4804–4817. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21325>.
 49. Ye A, Cui J, Carpenter E, Prosser C, Singh H. Dynamic in vitro gastric digestion of infant formulae made with goat milk and cow milk: Influence of protein composition. *Int Dairy J.* 2019;97:76–85. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.06.002>.
 50. 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%2Fnu15092110>.
 51. Han Y, Chang EY, Kim J, Ahn K, Kim HY, Hwang EM et al. Association of infant feeding practices in the general population with infant growth and stool characteristics. *Nutr Res Pract.* 2011;5(4):308–312. <https://doi.org/10.4162%2Fnrp.2011.5.4.308>.
 52. Infante DD, Prosser CG, Tormo R. Constipated patients fed goat milk protein formula: A case series study. *J Nutr Health Sci.* 2018;5(2):203–208. <https://doi.org/10.15744/2393-9060.5.203>.
 53. Wang J, Liu X, Ma H, Yin X, Zhang X, Wen J et al. *The evolution of infants' gut microbiota under different feeding regimes.* 2021. Available at: https://ausnutria-nutrition-institute.com/app/uploads/2021/06/6126_AUSNUTRIA_WCPGHAN_Poster_Microbiota_A0_i.pdf.
 54. Chen Q, Yin Q, Xie Q, Liu S, Guo Z, Li B. Elucidating gut microbiota and metabolite patterns shaped by goat milk-based infant formula feeding in mice colonized by healthy infant feces. *Food Chem.* 2023;410:135413. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135413>.
 55. Han Y, Ma H, Liu Y, Zhao Y, Li L. Effects of goat milk enriched with oligosaccharides on microbiota structures, and correlation between microbiota and short-chain fatty acids in the large intestine of the mouse. *J Dairy Sci.* 2021;104(3):2773–2786. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19510>.
 56. Wang L, Bravo-Ruiseco G, Happe R, He T, van Dijk JM, Harmsen HJM. The effect of calcium palmitate on bacteria associated with infant gut microbiota. *Microbiologyopen.* 2021;10(3):e1187. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1187>.
 57. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, Ilonen J, Ruotula T, Härkönen T et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes.* 2013;62(4):1238–1244. <https://doi.org/10.2337/db12-0526>.

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 Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@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 больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11; narine6969@mail.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; врач-педиатр, Химкинская больница, поликлиника «Мама и малыш»; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1; yanashbook@mail.ru

Information about the authors:

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; kafedra25@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 Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; narine6969@mail.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; Pediatrician, Khimki Hospital, Khimki Hospital, Mother and Baby Outpatient Clinic; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia; yanashbook@mail.ru

Микробиота кишечника у детей с хроническими вирусными гепатитами

О.В. Первишко¹, <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>, ole-pervishko@yandex.ru

Д.К. Дмитриева², <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

И.Н. Захарова², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

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

Резюме

Статья посвящена обзору литературы по изучению микробиоты кишечника при хронических вирусных гепатитах у детей. Представлены результаты последних исследований микробного разнообразия содержимого толстой кишки с помощью секвенирования 16S рибосомной РНК. Научные исследования последних лет доказывают влияние изменений микробиоты и ее отдельных представителей на формирование осложнений у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, развитие фиброза/цирроза. Измененные количественные и видовые соотношения микроорганизмов могут приводить к запуску патологических реакций в системе «кишечник – печень». Значительное сокращение количества бактерий, таких как *Clostridia* и *Bacteroidia* (*Faecalibacterium*, *Roseburia inulinivorans*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus comes*) обуславливает низкую выработку короткоцепочечной жирной кислоты – бутирата, что может нарушать работу белков плотных контактов. Негерметичность и повышенная проницаемость кишечника создают условия для формирования воспаления из-за активности провоспалительных цитокинов. Нарушение барьерной функции кишечника создает возможность для проникновения бактерий, липополисахаридных комплексов, бактериальных лигандов и метаболитов, приводя к развитию иммунопатологических реакций. Данные изменения в детской популяции менее заметны, чем у взрослой когорты пациентов, так как клиническое течение хронических вирусных гепатитов у детей является более гладким. Однако периоды обострения, которые характеризуются клинико-лабораторными изменениями, могут сохранять риск развития активности фиброгенеза в более старших возрастных группах. Отдельно представлены данные по микробному разнообразию кишечника у взрослых пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С. Рассмотрены возможности использования пре- и пробиотической терапии в комплексном лечении хронических заболеваний печени у взрослых и детей.

Ключевые слова: микробиота, хронические вирусные гепатиты, дети, система кишечник – печень, плотные контакты кишечника

Для цитирования: Первишко ОВ, Дмитриева ДК, Захарова ИН. Микробиота кишечника у детей с хроническими вирусными гепатитами. *Медицинский совет*. 2024;18(11):100–105. <https://doi.org/10.21518/ms2024-178>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intestinal microbiota in children with chronic viral hepatitis

Olesya V. Pervishko¹, <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>, ole-pervishko@yandex.ru

Diana K. Dmitrieva², <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

Irina N. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

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

Abstract

The article is devoted to a review of the literature on the study of intestinal microbiota in chronic viral hepatitis in children. The results of recent studies of microbial diversity of colon contents using 16S ribosomal RNA sequencing are presented. Scientific research in recent years has proven the influence of changes in the microbiota and its individual representatives on the formation of complications in patients with chronic viral hepatitis, the development of fibrosis/cirrhosis. Changed quantitative and species ratios of microorganisms can lead to the launch of pathological reactions in the intestinal-liver axis system. A significant reduction in the number of bacteria such as *Clostridia* and *Bacteroidia* (*Faecalibacterium*, *Roseburia inulinivorans*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus comes*) causes low production of short-chain fatty acid butyrate, which can interfere with the functioning of tight junction proteins. Leaks and increased intestinal permeability create conditions for the formation of inflammation due to the activity of pro-inflammatory cytokines. Violation of the intestinal barrier function creates the opportunity for the penetration of bacteria, lipopolysaccharide complexes, bacterial ligands and metabolites, leading to the development of immunopathological reactions. These changes in the pediatric population are less noticeable than in the adult cohort of patients, since the clinical course of chronic viral hepatitis in children has a smoother course. However, periods

of exacerbation, which are characterized by clinical and laboratory changes, may maintain the risk of developing fibrogenesis activity in older age groups. Data on intestinal microbial diversity in adult patients with chronic viral hepatitis B and C are presented separately. The possibilities of using pre- and probiotic therapy in the complex treatment of chronic liver diseases in adults and children are considered.

Keywords: microbiota, chronic viral hepatitis, children, gut-liver system, tight junctions of the intestine

For citation: Pervishko OV, Dmitrieva DK, Zakharova IN. Intestinal microbiota in children with chronic viral hepatitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-178>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Накапливаемые научные доказательства о двустороннем влиянии печени и микробиоты кишечника лежат в основе представлений о гомеостазе метаболических процессов, обмене веществ, а следовательно, и развитии патологических состояний. Благодаря внедрению в научные исследования новых подходов в молекулярной диагностике на основе секвенирования 16S рибосомной РНК, было установлено, что микрофлора человека представлена следующими представителями: Firmicutes (79,4% – *Ruminococcus*, *Clostridium* и *Eubacteria*), Bacteroidetes (16,9% – *Porphyromonas*, *Prevotella*), Actinobacteria (2,5% – *Bifidobacterium*), Proteobacteria (1%) и Verrumicrobia (0,1%) [1, 2]. Однако данное разделение является весьма условным, так как имеются научные исследования, которыми доказана смена энтеротипов каждые 5–10 лет [3–5].

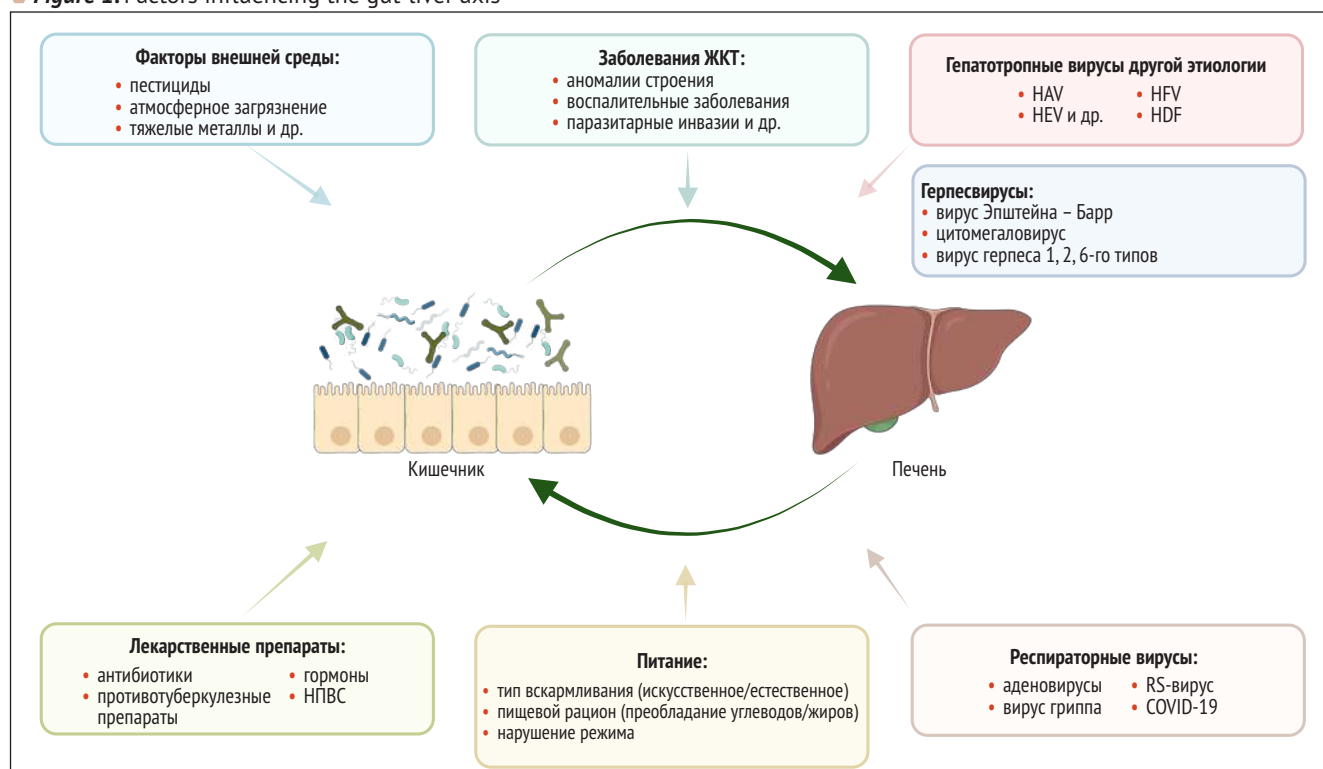
Многообразие видов, состав, количество микробиоты обусловлено генетическими факторами, типом питания,

окружающей средой индивидуума (рис. 1). Функционально здоровый кишечный эпителий обеспечивает метаболизм питательных веществ, ограничивая влияние на печень патогенных, условно патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности [6]. Нарушение соотношения, видового разнообразия микроорганизмов обуславливает развитие патологических состояний в системе «кишечник – печень». Транслокация бактериальных, вирусных, грибковых продуктов и их метаболитов из кишечника через барьеры эпителия и лимфоидных клеток приводит к их проникновению через систему воротной вены в печеночную ткань.

Одним из семейств микробиоты кишечника, которые вырабатывают липополисахаридный комплекс (ЛПС), являются грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae. Их действие на гепатоциты обусловлено массивной выработкой провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 и -6, фактор некроза опухоли-α) через систему рецепторов. Влияние ЛПС на повреждение эпителия кишечника реализуется через подавление

● **Рисунок 1.** Факторы, влияющие на ось «кишечник – печень»

● **Figure 1.** Factors influencing the gut-liver axis



ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

экспрессии белков плотных контактов (zonula occludens, киназа легкой цепи миозина), что приводит к проникновению содержимого просвета кишечника в портальную систему. Синусоиды печеночной дольки восприимчивы к измененным метаболитам кишечной микробиоты, что обуславливает реакции цитотоксичности и воспаления через экспрессию генов [7]. Молекулярные паттерны рецепторов (PRRs), в частности, располагающиеся на мембране клетки Toll-рецепторы, запускают провоспалительные реакции и фибротическую способность гепатоцитов и звездчатых клеток Купфера [8–11].

Имеются научные работы по изучению влияния на хронические заболевания печени растворимых и нерастворимых пищевых волокон [12], способных стабилизировать проницаемость эпителия кишечника за счет влияния на белки плотных контактов. В проспективном когортном исследовании в течение 4 лет изучали влияние пищевой клетчатки в зависимости от ее растворимости на риск развития прогрессирующего цирроза печени во взрослой когорте пациентов [13].

Доказано, что пребиотический эффект пищевых волокон может снижать риск окислительного стресса в патогенезе заболеваний печени за счет восстановления межклеточных соединений между энтероцитами, а также нормализации концентрации эндотоксина грамотрицательных бактерий. В то же время печеночный транскриптом также реагирует на пищевые сигналы и подвергается перепрограммированию для поддержания метаболического гомеостаза.

Особый интерес приобретает изучение изменений микробного разнообразия кишечника на фоне влияния на человека гепатотропных вирусов начиная с детского возраста и на протяжении всей жизни с целью возможности прогнозирования тяжелых и жизнеугрожающих осложнений.

ПРОФИЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Длительная персистенция вирусов гепатита В и С может проходить через реализацию последовательности следующих клинических форм: острый гепатит, хронический гепатит, при этом стадии могут сопровождаться как формированием фиброза/цирроза, так и без него.

Большинство научных исследований описывают возможности влияния микробного сообщества кишечника на патогенез многих хронических заболеваний печени у взрослых, в частности хронические гепатиты (В, С), алкогольная болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [14–16].

Микробиота кишечника при заболеваниях печени характеризуется увеличением количества Enterococcaceae, Staphylococcaceae и Enterobacteriaceae в зависимости от тяжести клинической картины. В то же время количество Lachnospiraceae, Ruminococcaceae и Clostridiales XIV снижено при циррозе и гепатоцеллюлярной карциноме [17]. Нарушенный микробный баланс кишечника связан с повышенной выработкой эндотоксина и (или)

липолисахаридного комплекса семейством Enterobacteriaceae как предрасполагающего фактора формирования цирротических осложнений [18, 19]. У взрослых пациентов с прогрессирующим циррозом печени выявлена прямая связь между микробиотой ротоглотки и разнообразиями бактериального состава кала. Микробиота кишечника, в частности такая, как *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.* и *Erysipelatoclostridium ramosum*, сочеталась со *Streptococcus oralis*, *Streptococcus parasanguinis* [2].

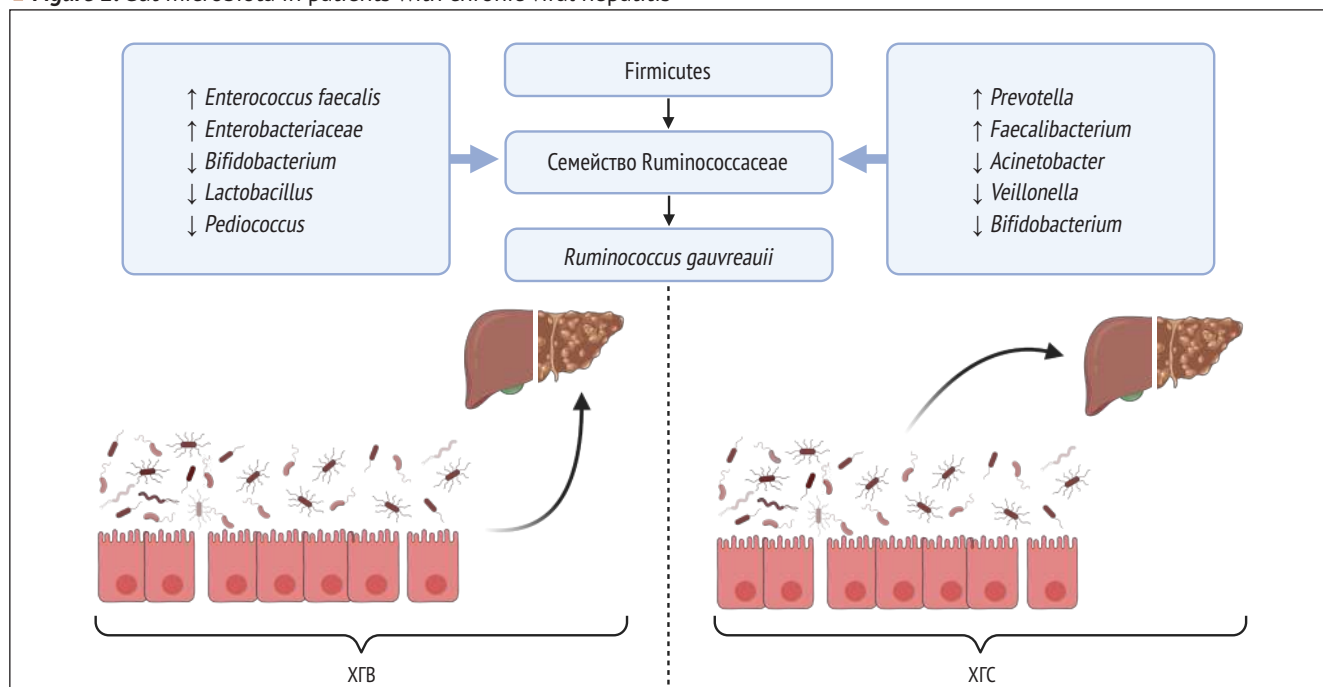
Альфа-разнообразие бактерий желудочно-кишечного тракта значительно изменялось у пациентов с хроническим гепатитом С и прогрессирующим циррозом печени по сравнению со здоровыми пациентами (рис. 2) [20]. При этом на фоне ухудшения клинико-гистологической картины заболевания количество конкретного вида микроорганизмов (*Streptococcus salivarius*) значительно увеличивалось.

Кроме того, по мере прогрессирования хронического гепатита С постепенно увеличивается число других второстепенных видов, принадлежащих к зеленым стрептококкам. Микробиота взрослых пациентов с хроническим гепатитом С, проживающих в Египте, была изменена и содержала большое количество *Prevotella*, *Faecalibacterium*, тогда как количество *Acinetobacter*, *Veillonella* и *Phascolarctobacterium* значительно уменьшалось [20]. По данным J.S. Bajaj et al. [17], метагеномный состав бактерий у пациентов с циррозом печени характеризовался уменьшением альфа- и бета-разнообразия с более высоким содержанием *Clostridioides difficile*, *Enterococcus*, *Veillonella spp.* и низким – *Ruminococcus torques*, *Faecalibacterium prausnitzii*.

Уровни данных микроорганизмов напрямую коррелировали с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Образцы стула пациентов с циррозом печени показали их более низкое содержание и сниженную способность продуцировать КЦЖК. Эти функциональные отклонения определялись у пациентов с тяжелым клиническим течением и находились в тесной взаимосвязи с увеличением количества лейкоцитов, уровнем С-реактивного белка, прокальцитонина в сыворотке крови, а также ухудшением оценки фиброза/цирроза по шкале Чайлд – Пью.

По данным J. Sung et al. [21], показано значительное увеличение Alcaligenaceae, Porphyromonadaceae, Veillonellaceae, *Enterococcus*, *Megasphaera* и *Burkholderia*, что приводило к гипераммониемии и системному воспалению у пациентов с циррозом печени и печеночной энцефалопатией. Опубликовано ограниченное количество научных исследований, посвященных осложнениям хронического гепатита С и их связи с целостностью кишечного эпителия, а также иммунной системой [22]. В частности, на фоне данной патологии может меняться состав микробиоты за счет секреторного IgA, продуцируемого В-лимфоцитами желудка, инфицированного вирусом гепатита. Единичные исследования посвящены изучению влияния микробиоты кишечника у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, где рассмотрены и объяснены механизмы влияния метаболитов микрофлоры на иммунные механизмы воспаления, возникшие до формирования тяжелых поражений печени [23].

● **Рисунок 2.** Микробиота кишечника у пациентов с хроническими вирусными гепатитами
 ● **Figure 2.** Gut microbiota in patients with chronic viral hepatitis



ХГВ – хронический гепатит В; ХГС – хронический гепатит С.

ПРОФИЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

У детей спектр заболеваний печени отличается от взрослой популяции: инфекционные (вирусные гепатиты В и С, герпетические инфекции и др.), аутоиммунные, врожденные гепатобилиарные нарушения. Микробный пейзаж кишечника детей представлен схожими со взрослыми типами микроорганизмов, но при этом видовое разнообразие увеличивается с возрастом [24]. Исследования фекального микробиома у детей весьма ограничены, имеются работы по изучению микробного разнообразия у пациентов с МАЖБП, неалкогольным стеатогепатитом, где выявляются высокие уровни *Prevotella copri*, что коррелирует с тяжестью фиброгенеза в печени. При этом риск развития серьезных осложнений на фоне хронического воспаления печеночной ткани в детской популяции не высок и составляет около 5% [25]. В то же время особенности клинического течения указывают на менее выраженное развитие фиброза/цирроза у детей, чем во взрослой возрастной группе пациентов, сохраняя риск развития патологического процесса до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в более старших возрастных группах [26]. Именно в подростковом возрасте формируются вышеуказанные осложнения, на фоне волнообразного клинического течения болезни с периодическими обострениями. В связи с этим возникает необходимость изучения микробного разнообразия с целью определения триггерных факторов развития осложнений, возможности прогнозирования и профилактики.

Изучение микробиоты кишечника при заболеваниях печени (аутоиммунной и неаутоиммунной природы)

в детской популяции характеризуется не только видовой изменчивостью, но и количественным непостоянством. В частности, по данным Г.В. Волинец и др. [27], *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia massiliensis* в пробах кала многократно превышали количество по сравнению со здоровыми детьми. Однако избыток бифидобактерий может быть источником воспаления слизистой оболочки, что снижает образование ферментов и сопровождается еще более тяжелыми нарушениями переваривания и всасывания пищи, приводя к возникновению болевого синдрома, метеоризма, диареи и снижению массы тела ребенка. Авторы считают, что клинические проявления в виде диспептических расстройств, снижения массы тела пациента являются следствием воспалительных реакций и измененной ферментативной активности, связанных с увеличением бифидофлоры в образцах в 8 раз.

На фоне течения вирусного гепатита С отмечается значительное снижение количества бактерий, продуцирующих бутират, – Clostridia и Bacteroidia (например, *Faecalibacterium*, *Roseburia inulinivorans*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus comes*). При этом имеются работы о влиянии бутирата на плотность эпителиальных клеток кишечника и снижение его проницаемости под действием липополисахаридного комплекса. T. Inoue et al. [15] в 2018 г. определили, что при хроническом течении гепатита С с периодическими периодами обострения отмечается заметное повышение уровня ЛПС в сыворотке крови, что связано с нарушением плотных контактов между энтероцитами. Также было показано, что полезные бактерии, продуцирующие КЦЖК, такие как Lachnospiraceae, могут снижать секрецию ЛПС [28]. В то же время применение для лечения хронического гепатита С препаратов прямого

противовирусного действия показало, что в группе пациентов с использованием данных препаратов улучшилась активность родов *Lachnospira* и *Dorea*, восстанавливался уровень фактора некроза опухоли- α [29].

В представленных научных исследованиях доказывалась роль микробиоты и ее отдельных представителей в формировании осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями печени. В то же время механизмы влияния, доказывающие эту связь, до конца не изучены. Последующий поиск направленных взаимоотношений в системе «кишечник – печень» начиная с детского возраста и в процессе взросления позволит ответить на вопросы о прогнозировании хронического течения заболевания, возможности профилактики и лечения жизнеугрожающих состояний.

Вопросы возможности коррекции состояния микробного пейзажа кишечника с помощью пре- и пробиотической терапии напрямую зависят от продолжающихся исследований по изучению биоразнообразия, метаболических процессов и геохимической деятельности микроорганизмов [30]. Одним из возможных вариантов влияния на микробиоту кишечника новорожденного ребенка является модуляция микробиоты матери. Проведен ряд исследований, где с помощью изменения диетического рациона матери предполагается влияние на перенос пищевых метаболитов и иммуноглобулинов с воздействием на иммунную систему плода [31]. В частности, при приеме во время беременности препаратов цинка повысился уровень антител против гепатита В у новорожденных детей [32].

Продолжаются попытки путем воздействия на микробиом кишечника влиять на риски формирования фиброза печени, а также на клинические проявления прогрессирующего течения заболевания печени у взрослой когорты пациентов. Проведенное исследование с использованием пробиотика на основе *Lactobacillus GG* у пациентов с циррозом печени позволило выявить снижение эндотоксемии, общее снижение выраженности дисбиотических изменений со стороны кишечника [33]. За последние годы

выполнен ряд исследований у взрослых по оценке влияния пробиотиков (главным образом *Lactobacillus LGG*, *Bifidobacterium*) у пациентов с МАЖБП [34]. Основными результатами этих исследований было доказательство улучшения таких показателей, как печеночные ферменты – сывороточные аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, маркеры воспаления, а также антропометрические данные. Однако ни в одном из исследований не обнаружено улучшения гистологической картины со стороны печени в ответ на лечение пробиотиками [35].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное у пациентов с МАЖБП [36], заключающееся в применении *Lactobacillus reuteri*, выявляло уменьшение стеатоза, массы тела, окружности талии и индекса массы тела. Это улучшение произошло, несмотря на отсутствие влияния на проницаемость кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеперечисленные научные данные доказывают влияние микробиома кишечника на течение хронических заболеваний печени как в детской популяции, так и во взрослой. Изучение тонких взаимодействий в системе «кишечник – печень» в возрастном аспекте, особенности проницаемости кишечного эпителия, механизмы метаболических реакций позволят понять патогенез формирующихся осложнений и избежать развития у пациентов тяжелых жизнеугрожающих состояний.

Весьма перспективными направлениями изучения у пациентов детского возраста с хроническими заболеваниями печени является подбор профилактических и лечебных методов коррекции с помощью индивидуального диетического режима, микро-РНК, трансплантации фекальной микробиоты.



Поступила / Received 19.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 08.04.2024

Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

1. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol*. 2009;11(10):2574–2584. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x>.
2. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):395. <https://doi.org/10.3390/ijms20020395>.
3. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, Gonzalez A, McDonald D, Knight R. Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe*. 2014;16(4):433–437. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.09.013>.
4. Cheng M, Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(1):4–12. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.02.004>.
5. Кайбышева ВО, Жарова МЕ, Филимендикова КЮ, Никонов ЕЛ. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):42–55. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>.
Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>.
6. Manzoor R, Ahmed W, Afify N, Memon M, Yasin M, Memon H et al. Trust Your Gut: The Association of Gut Microbiota and Liver Disease. *Microorganisms*. 2022;10(5):1045. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10051045>.
7. Park JW, Kim SE, Lee NY, Kim JH, Jung JH, Jang MK et al. Role of Microbiota-Derived Metabolites in Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):426. <https://doi.org/10.3390/ijms23010426>.
8. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Gut microbiota, cirrhosis, and alcohol regulate bile acid metabolism in the gut. *Dig Dis*. 2015;33(3):338–345. <https://doi.org/10.1159/000371678>.
9. Fukui H. Gut Microbiota and Host Reaction in Liver Diseases. *Microorganisms*. 2015;3(4):759–791. <https://doi.org/10.3390/microorganisms3040759>.
10. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):65–80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.080>.
11. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229–241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002>.
12. Zolfaghari H, Askari G, Siassi F, Feizi A, Sotoudeh G. Intake of Nutrients, Fiber, and Sugar in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Comparison to Healthy Individuals. *Int J Prev Med*. 2016;7:98. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.188083>.
13. Zhao H, Yang A, Mao L, Quan Y, Cui J, Sun Y. Association Between Dietary Fiber Intake and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Front Nutr*. 2020;7:593735. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.593735>.
14. Wiest R, Albillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Targeting the gut-liver axis in liver disease. *J Hepatol*. 2017;67(5):1084–1103. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.007>.

15. Inoue T, Nakayama J, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Ito K et al. Gut Dysbiosis Associated With Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):869–877. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy205>.
16. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell*. 2012;21(4):504–516. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.007>.
17. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2015;62(4):1260–1271. <https://doi.org/10.1002/hep.27819>.
18. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Gut microbiome and liver disease. *Transl Res*. 2017;179:49–59. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.005>.
19. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):199. <https://doi.org/10.3390/ijms22010199>.
20. Ahmed EA, Ahmed SM, Zakaria NH, Baddour NM, Header DA. Study of the gut microbiome in Egyptian patients with active ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023;88(3):246–255. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2022.07.006>.
21. Sung J, Kim S, Cabatbat JJT, Jang S, Jin YS, Jung GY et al. Global metabolic interaction network of the human gut microbiota for context-specific community-scale analysis. *Nat Commun*. 2017;8:15393. <https://doi.org/10.1038/ncomms15393>.
22. Sandler NG, Koh C, Roque A, Eccleston JL, Siegel RB, Demino M et al. Host response to translocated microbial products predicts outcomes of patients with HBV or HCV infection. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1220–1230. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.063>.
23. Wang J, Wang Y, Zhang X, Liu J, Zhang Q, Zhao Y et al. Gut Microbial Dysbiosis Is Associated with Altered Hepatic Functions and Serum Metabolites in Chronic Hepatitis B Patients. *Front Microbiol*. 2017;8:2222. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02222>.
24. Ringel-Kulka T, Cheng J, Ringel Y, Salojärvi J, Carroll I, Palva A et al. Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults – a high throughput microarray analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064315>.
25. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology*. 2008;47(3):836–843. <https://doi.org/10.1002/hep.22094>.
26. Shaker OG, Nassar YH, Nour ZA, El Raziky M. Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(2):155–160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828feb0f>.
27. Вольнец ГВ, Никитин АВ, Сковцова ТА, Потапов АС, Дудурич ВВ, Данилов ЛГ. Кишечная микробиота при хронических заболеваниях печени у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(2):69–73. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-2-69-73>.
28. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):562–572. <https://doi.org/10.1002/hep.24423>.
29. Pérez-Matute P, Íñiguez M, Villanueva-Millán MJ, Recio-Fernández E, Vázquez AM, Sánchez SC et al. Short-term effects of direct-acting antiviral agents on inflammation and gut microbiota in hepatitis C-infected patients. *Eur J Intern Med*. 2019;67:47–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.005>.
30. Сизенцов АН, Карпова ГВ, Володченко ВФ, Тимофеева АА. Оценка эффективности совместного применения антибиотиков и пробиотиков в условиях *in vitro*. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(3). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26374>.
31. Sizentsov AN, Karpova GV, Volodchenko VF, Timofeeva AA. Evaluation of the effectiveness of joint application of antibiotics and probiotics *in vitro*. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(3). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26374>.
32. Ahmad SM, Hossain MB, Monirujjaman M, Islam S, Huda MN, Kabir Y et al. Maternal zinc supplementation improves hepatitis B antibody responses in infants but decreases plasma zinc level. *Eur J Nutr*. 2016;55(5):1823–1829. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0999-6>.
33. Xue L, He J, Gao N, Lu X, Li M, Wu X et al. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep*. 2017;7:45176. <https://doi.org/10.1038/srep45176>.
34. Wang Y, Pan CQ, Xing H. Advances in Gut Microbiota of Viral Hepatitis Cirrhosis. *Biomed Res Int*. 2019;9726786. <https://doi.org/10.1155/2019/9726786>.
35. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):256–262. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31364-X](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31364-X).
36. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6911–6918. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6911>

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Первишко
 Концепция и дизайн исследования – Захарова И.Н.
 Написание текста – О.В. Первишко
 Сбор и обработка материала – О.В. Первишко
 Обзор литературы – О.В. Первишко
 Анализ материала – Д.К. Дмитриева
 Статистическая обработка – Д.К. Дмитриева
 Редактирование – И.Н. Захарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olesya V. Pervishko
 Study concept and design – Irina N. Zakharova
 Text development – Olesya V. Pervishko
 Collection and processing of material – Olesya V. Pervishko
 Literature review – Olesya V. Pervishko
 Material analysis – Diana K. Dmitrieva
 Statistical processing – Diana K. Dmitrieva
 Editing – Irina N. Zakharova
 Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Первишко Олеся Валерьевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ole-pervishko@yandex.ru
Дмитриева Диана Кирилловна, аспирант кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitrievadi@mail.ru
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Olesya V. Pervishko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ole-pervishko@yandex.ru
Diana K. Dmitrieva, 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; dmitrievadi@mail.ru
Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Эффективность наружной противовоспалительной гормональной терапии при лечении раздражительного контактного дерматита у детей раннего возраста

В.А. Соболева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1758-5909>, vasoboleva@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

Резюме

Кожный покров ребенка имеет особенности, которые в определенных ситуациях способны обуславливать большую склонность детей к развитию разных заболеваний кожи. Наиболее часто в педиатрии встречается контактный дерматит, в развитии которого ведущее значение имеет нарушение целостности эпителиального барьера. Для купирования воспалительного процесса в коже необходимо уменьшать количество, длительность и частоту воздействия причинного фактора, а также восстанавливать состоятельность кожного барьера. Основным методом терапии контактного дерматита – противовоспалительная гормональная наружная терапия с применением глюкокортикостероидов для местного применения. В данной статье представлено несколько клинических случаев развития контактного дерматита у детей разного возраста, при лечении которых применяли метилпреднизолон ацепонат с керамидами, а именно: случай лечения ребенка в возрасте 1 года 3 мес. с несимметричными распространенными гиперемизированными пятнами на задней поверхности туловища, преимущественно на поясничной области; случай лечения ребенка 2 лет с множественными гиперемизированными пятнами, расположенными на передней и в большей степени задней поверхности нижних конечностей, имеющими четкие края, сопровождающимися очаговой сухостью и умеренным шелушением по краям, а также случай лечения ребенка в возрасте 1 года 11 мес. с гиперемизированными несимметричными сухими пятнами неправильной формы на задней и медиальной поверхности левого предплечья, имеющими склонность к слиянию и четкие края. Продемонстрирована высокая эффективность применяемой местной терапии у детей раннего возраста. Использование в педиатрии комбинации глюкокортикостероида для наружного применения в сочетании с керамидами способствует эффективному и быстрому купированию воспалительного процесса с видимым восстановлением кожного покрова.

Ключевые слова: раздражительный контактный дерматит, барьерная функция кожи, метилпреднизолон ацепонат, терапия, дети

Для цитирования: Соболева ВА. Эффективность наружной противовоспалительной гормональной терапии при лечении раздражительного контактного дерматита у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(11):107–112. <https://doi.org/10.21518/ms2024-237>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of topical anti-inflammatory hormonal therapy in irritant contact dermatitis management in toddlers

Victoria A. Soboleva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1758-5909>, vasoboleva@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Pediatric skin has some peculiarities that may determine why children are more likely to develop some skin conditions. In pediatrics, contact dermatitis is one of the most prevalent skin diseases involving impaired epithelial barrier. To reduce skin inflammation, decrease in frequency, duration, and number of contacts with triggering factors along with skin barrier restoration are needed. The Anti-inflammatory hormonal topical therapy represents the main treatment method. This article demonstrated several clinical cases of contact dermatitis in toddlers that were treated with methylprednisolone aceponate accompanied by ceramides and showed high therapy effectiveness in toddlers. A case of treatment of a child aged 1 year, 3 months with asymmetrical widespread hyperemic spots on the back surface of the body, mainly in the lumbar region; a case of treatment of a 2-year-old child with multiple hyperemic spots located on the anterior and, to a greater extent, posterior surface

of the lower extremities, having clear edges, accompanied by focal dryness and moderate peeling at the edges; as well as a case of treatment of a child aged 1 year 11 months with hyperemic asymmetrical dry spots of irregular shape on the posterior and medial surface of the left forearm, which tend to merge and have clear edges. The use of topical corticosteroid in combination with ceramides in pediatrics leads to effective and fast inflammation decrease along with visible skin restoration.

Keywords: irritant contact dermatitis, skin barrier function, methylprednisolone aceponate, therapy, children

For citation: Soboleva VA. The effectiveness of topical anti-inflammatory hormonal therapy in irritant contact dermatitis management in toddlers. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-237>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кожный покров, в особенности эпидермальный слой, представляет собой границу между макроорганизмом и факторами внешней среды. Барьер, представленный эпидермисом, по сравнению со слизистыми оболочками выполняет более выраженную защитную функцию. Это связано с большим количеством белков и факторов врожденного иммунитета, поддерживающих полноценность кожного барьера, и в случае контакта с чужеродными веществами способными запускать каскад иммунных реакций для ограничения и впоследствии купирования воспалительного процесса. В связи с этим важно отметить, что эпидермальный слой представляет собой не только механическую границу, а также иммунологический, микробиологический и химический барьеры.

В настоящее время ведущее значение имеет т. н. барьерная теория, в рамках которой при неполноценном кожном барьере эпидермальный слой более восприимчив к воздействию факторов внешней среды, которые продолжают нарушать его структуру [1–5].

Одна из самых важных функций кожи у детей – поддержание оптимального количества воды с ограничением ее чрезмерной трансэпидермальной потери, а также контроль поступающих в нижележащие слои веществ и молекул [4]. Барьерная функция напрямую зависит от степени зрелости кожного покрова детей. Наиболее трудно поддерживать оптимальный водный баланс у детей раннего возраста, особенно у тех, кто родился раньше срока, что обуславливает склонность таких детей к развитию кожных заболеваний [6].

По результатам некоторых исследований с учетом определенных индивидуальных различий, гидратация кожи детей, не достигших 15 дней, наименьшая, далее она несколько повышается и затем в течение нескольких лет с постепенным снижением приближается к показателям, аналогичным у детей старшего возраста, с сохранением особенностей на разных участках кожи. Также по мере взросления и созревания кожного барьера меняется выработка естественного увлажняющего фактора [6]. У детей раннего возраста толщина слоев значительно меньше, соединение между ними не такое плотное [7].

Наконец, стоит всегда учитывать индивидуальные особенности, влияющие на пространственное взаимоотношение и структуру белков и липидов в эпидермисе, обеспечивающих полноценную водно-липидную мантию, степень

и выраженность дифференцировки клеток [6], а также скорость выработки белков и липидов, входящих в состав водно-липидного барьера [7].

Также важно учитывать, что средства, применяемые при уходе за кожей ребенка (очищающие средства, вода), и длительное воздействие биологического отделяемого (моча, слюна, каловые массы) повышают вероятность нарушения целостности эпителиального барьера вследствие сохраняющегося и повторяющегося раздражающего действия [8].

Перечисленные выше факторы имеют важное значение в повышении склонности детей раннего возраста к развитию кожных заболеваний [7] с разными морфологическими элементами, способными расширять круг дифференциального поиска и зачастую препятствовать более раннему применению необходимой противовоспалительной терапии для наружного применения. Среди этих заболеваний ведущее значение имеет контактный дерматит [8, 9].

Среди контактных дерматитов классифицируют 2 вида: раздражительный контактный (РКД) и аллергический контактный дерматиты (АКД). АКД обусловлен контактом с определенным компонентом (веществом) и имеет четкие границы, эта форма дерматита является реакцией гиперчувствительности IV типа (взаимодействие Т-клеток и цитокинов) [10, 11].

При РКД, составляющим до 80% случаев контактного дерматита, отмечают повторяющееся продолжительное воздействие раздражающего фактора с повреждением кожного покрова, возникающего без предшествующей сенсibilизации [8, 10, 12, 13].

Факторы, воздействующие на кожный покров и приводящие к развитию РКД, не специфичны, обуславливают непосредственное повреждение кожного покрова с нарушением целостности эпидермального барьера и последующей выработкой медиаторов воспаления без участия реакций гиперчувствительности [2, 10]. Они могут быть как внутренними (отмеченные ранее особенности кожи детей раннего возраста, а также наследственная или непосредственная склонность к сухости кожи, индивидуальные особенности структуры кожного покрова, различная толщина эпидермиса на разных участках кожи), так и внешними (продолжительность, интенсивность и кратность воздействия факторов внешней среды на фоне ее механического раздражения) [2, 14]. Именно поэтому контактный дерматит наиболее часто встречается на участках кожи, где воздействие более интенсивное и длительное (кожа лица и кистей) [15].

Ключевой механизм развития – активация факторов иммунитета на непосредственное повреждение кожи, нарушение эпидермального слоя [2, 14].

При воздействии на эпидермис происходит как выделение липидных молекул из рогового слоя, так и нарушение белковых компонентов (кератин и филаггрин), обеспечивающих каркас эпителиального барьера; при втором варианте молекулы воды беспрепятственно проникают в роговой слой, что приводит к его гипергидратации и нарушению структуры и функции бислоя фосфолипидов. При нарушении целостности эпидермального барьера кератиноциты начинают вырабатывать IL-1 α , что приводит к выработке провоспалительных цитокинов другими клетками эпидермиса, а также присутствующими в нем клетками с макрофагальной активностью и последующему воспалительному процессу в эпидермисе, опосредованным выработкой ИЛ-1 и ФНО- α [2].

Основной принцип ведения пациентов с КД – уменьшение (при возможности – прекращение) частоты и длительности контакта с причинно-значимыми факторами и одновременное восстановление целостности кожного барьера. Для купирования воспалительного процесса рекомендуют использовать глюкокортикостероиды для наружного применения [11, 15, 16], не содержащие фтора [17].

При применении данных лекарственных средств необходимо учитывать выраженность воспалительного процесса и его тяжесть, а также преобладающий морфологический элемент. Так, в острую фазу необходимо назначать более гидрофильный компонент (гель/крем), по мере хронизации процесса и преобладания лихенизации повышается значение гидрофобных компонентов (мази) [18].

Далее будут продемонстрированы клинические случаи раздражительного контактного дерматита у детей раннего возраста, при лечении которых применяли наружное противовоспалительное гормональное лекарственное средство метилпреднизолон ацепонат в сочетании с керамидами (крем Комфодерм К).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент 1 год 3 мес. Жалобы (со слов мамы): несимметричные распространенные гиперемизированные пятна на задней поверхности туловища, преимущественно на поясничной области, имеющие нечеткие края и сопровождающиеся очаговой сухостью, не имеющие склонности к слиянию и не сопровождающиеся зудом и шелушением.

Anamnesis vitae (со слов мамы). Ребенок от 1-й физиологической беременности, первых самостоятельных родов на 38-й нед. При рождении по шкале Апгар – 8/9 баллов. На грудном вскармливании с рождения до 8 мес., прикорм введен с 5 мес. Пищевой аллергии нет. Семейный анамнез не отягощен по аллергическим заболеваниям.

Anamnesis morbi (со слов мамы). При дебюте отмечали неяркие гиперемизированные пятна, имеющие нечеткие края, расположенные на задней поверхности туловища, рассеянно – на задней поверхности грудной клетки, несимметрично, не сопровождавшиеся зудом, возникшие за 7 дней до обращения к специалисту. На очаги воспалительного процесса применяли эмоленды, через сутки

в связи с усилением гиперемии самостоятельно начали местно применять мазь, содержащую декспантенол. В течение 2 суток использования процесс локализовать не удалось, кожный синдром приобрел яркий острый характер, морфологические элементы становились более выраженными и распространялись.

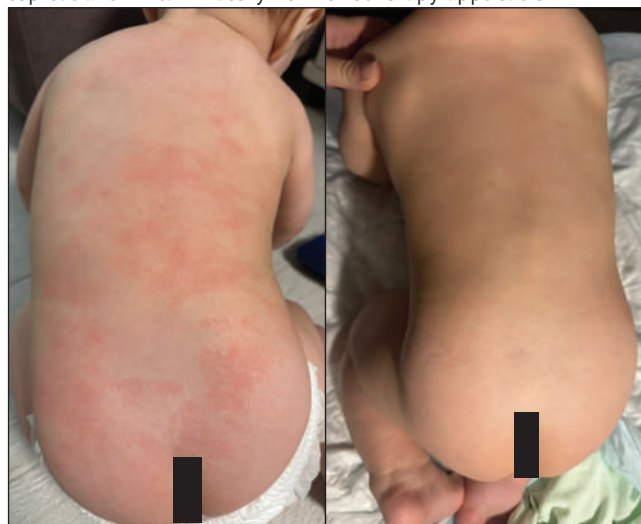
На фоне прогрессирования заболевания самочувствие ребенка не изменилось, сон, аппетит, активность сохранены. На 4-е сут. заболевания обратились на очную консультацию аллерголога. В процессе сбора анамнеза родители не смогли указать на фактор, спровоцировавший клинические проявления.

При осмотре (в присутствии мамы): состояние среднетяжелое по кожному синдрому. Самочувствие удовлетворительное. Отмечены распространенные гиперемизированные пятна, расположенные на задней поверхности туловища, преимущественно на поясничной области, имеющие нечеткие края и сопровождающиеся очаговой сухостью, расположенные несимметрично, не имеющие склонности к слиянию, не возвышающиеся над поверхностью кожи и не сопровождающиеся зудом и шелушением. Кожа головы, шеи, нижних и верхних конечностей интактна. По остальным органам и системам без отклонений (рис. 1).

На основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, результатов осмотра верифицирован диагноз: «простой раздражительный контактный дерматит, среднетяжелое течение». Данных, подтверждающих наличие острых IgE-опосредованных реакций, не получено. Для купирования воспалительного процесса назначен метилпреднизолон ацепонат 0,1% крем в сочетании с керамидами (Комфодерм К) наружно на очаги воспалительного процесса 1 раз в сутки, терапия дополнена 5%-ной мазью, содержащей декспантенол и ланолин, 3 раза в сутки.

В динамике на фоне наружной противовоспалительной терапии в сочетании со стимуляторами регенерации отмечено постепенное угасание кожного синдрома. Так, на 2-е сут. применения пятна стали менее

- **Рисунок 1.** Пациент К., 1 год 3 мес., до и после применения наружной противовоспалительной гормональной терапии
- **Figure 1.** A 1-year-3-month-old patient K. before and after topical anti-inflammatory hormone therapy application



гиперемизированными, уменьшились в размере, значительно уменьшилась выраженность сухости кожи в пораженных участках, новые элементы не возникали. К 5-му дню применения кожный процесс купирован, влажность кожи восстановлена, симптомы острого воспалительного процесса угасли, не оставляя очагов гипер- и депигментации.

Ребенок осмотрен на 5-й день наружной противовоспалительной терапии, отмечено клиническое улучшение и восстановление кожного покрова. Курс терапии завершен (рис. 1).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент 2 года. Жалобы (со слов мамы): множественные гиперемизированные пятна, расположенные на передней и в большей степени задней поверхности нижних конечностей, имеющие четкие края, сопровождающиеся очаговой сухостью и умеренным шелушением по краям, расположенные несимметрично, не имеющие склонности к слиянию и не сопровождающиеся мокнутием, покрытые нетолстой коркой. Наиболее распространенные очаги, размером до 5 см, расположены в подколенной области, сопровождаются умеренным зудом. Остальные участки кожи интактны.

Anamnesis vitae (со слов мамы). Ребенок от 2-й физиологической беременности, вторых самостоятельных родов. Растет и развивается по возрасту. Пищевой аллергии нет. Семейный анамнез не отягощен по аллергическим заболеваниям.

Anamnesis morbi (со слов мамы). Впервые изменения на коже возникли около 6 мес. назад (относительно очного приема) в виде единичных мелкоточечных пятен на коже подколенной области, не сопровождающихся зудом. В течение 7–10 дней пятна увеличивались в размере, были сгруппированы в подколенных областях, а также возникли новые очаги на передней поверхности голей и бедер. Очаги имели неправильную форму с нечеткими краями. Зудом элементы не сопровождалась. Применяемая лечебная косметика была неэффективна. Далее большая часть элементов угасла самостоятельно, что было, вероятно, связано с наступлением лета и уменьшением трения от одежды и перегревания кожи. Однако затем высыпания возникли вновь, имели более острый характер, очаги были значительно больше по размерам и распространенности, присоединился зуд. Применяемая лечебная косметика также оказалась неэффективной и привела к прогрессированию заболевания – усилению выраженности гиперемии, сухости, зуду и появлению корок на поверхности больших элементов. За время заболевания самочувствие ребенка не изменилось, аппетит, активность сохранены; в последние 10 дней сон стал более беспокойным в связи с зудом. В процессе сбора анамнеза родители не смогли указать на фактор, спровоцировавший клинические проявления.

Для определения тактики лечения ребенка родители пациента обратились на очную консультацию аллерголога.

При осмотре (в присутствии мамы): состояние среднетяжелое по кожному синдрому. Самочувствие удовлетворительное. Отмечены множественные гиперемизированные

● **Рисунок 2.** Пациент Л., 2 года, до применения наружной противовоспалительной гормональной терапии (вид на переднюю и заднюю поверхность нижних конечностей)

● **Figure 2.** A 2-year-old patient L. before topical anti-inflammatory hormone therapy application (view of the anterior and posterior surfaces of the lower extremities)



пятна, расположенные на передней и в большей степени задней поверхности нижних конечностей, имеющие четкие края, сопровождающиеся очаговой сухостью и умеренным шелушением по краям, расположенные несимметрично, не имеющие склонности к слиянию и не сопровождающиеся мокнутием, покрытые нетолстой коркой. Наиболее распространенные очаги, размером до 5 см, расположены в подколенной области, сопровождаются умеренным зудом. Остальные участки кожи интактны. По остальным органам и системам без отклонений (рис. 2).

На основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, результатов осмотра верифицирован диагноз: «простой раздражительный контактный дерматит, среднетяжелое течение». Данных, подтверждающих наличие острых IgE-опосредованных реакций, не получено.

Для купирования воспалительного процесса на первые 3 дня терапии назначен анилиновый краситель (метиленовый синий водный раствор 2 раза в сутки 3 дня с последующей отменой), далее назначен метилпреднизолон ацепонат 0,1% крем в сочетании с керамидами (Комфодерм К) наружно на очаги воспалительного процесса 1 раз в сутки, терапия дополнена 5%-ной мазью, содержащей декспантенол и ланолин, 3 раза в сутки.

В динамике на фоне применения анилинового красителя в течение 3 суток уменьшилась выраженность гиперемии. С началом применения наружной противовоспалительной гормональной терапии очаги перестали распространяться и увеличиваться в размере, стали отмечать уменьшение выраженности зуда. Небольшие по размеру очаги угасли в течение 3 сут., оставляя умеренную депигментацию. Далее к применяемому крему метилпреднизолон ацепоната 0,1%, крему с керамидами добавлена мазь декспантенола 5% 3 раза в сутки с дополнительным акцентом на участки с сухостью, шелушением и корками.

● **Рисунок 3.** Пациент Л., 2 года, после применения наружной противовоспалительной гормональной терапии (вид на переднюю и заднюю поверхность нижних конечностей)

● **Figure 3.** A 2-year-old patient L. after topical anti-inflammatory hormonotherapy application (view of the anterior and posterior surfaces of the lower extremities)



На фоне терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде купирования очагов воспаления без следов гипер- и депигментации. Влажность кожи восстановлена, шелушения нет. Основной курс противовоспалительной терапии с применением средства Комфодерм К завершен. Рекомендовано продолжение применения декспантенола (5% мазь) на кожу подколенной области в течение 5 дней с постепенным переходом на эмоленды по необходимости 1–2 раза в сутки (рис. 3).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка Е., 1 год 11 мес. Жалобы (со слов мамы): гиперемизированные несимметричные сухие пятна неправильной формы на задней и медиальной поверхности левого предплечья, имеющие склонность к слиянию и четкие края, не сопровождающиеся шелушением, сопровождающиеся умеренным зудом после приема душа.

Anamnesis vitae (со слов мамы). Ребенок от 1-й физиологической беременности, первых самостоятельных родов. Растет и развивается по возрасту. Пищевой аллергии нет. Семейный анамнез не отягощен по аллергическим заболеваниям.

Anamnesis morbi (со слов мамы). Дебют отметили около 10 дней назад, когда возникли неярко гиперемизированные пятна размером до 0,3–0,5 см в диаметре на задней и медиальной поверхности левого предплечья. Самостоятельно не лечили, лечебную косметику не применяли. В динамике за 5 дней отметили выраженное распространение процесса – усиление гиперемии, возникновение сухости; очаги приобрели склонность к слиянию и четкие края. После возникновения сухости и при контакте с водой стали отмечать возникновение ощущения сухости и умеренного зуда. Родители связывают возникновение гиперемизированных сухих элементов на коже после ползания по ковру во время игры.

● **Рисунок 4.** Пациентка Е., 1 год 11 мес., до применения наружной противовоспалительной гормональной терапии, вид на заднюю и медиальную поверхность левого предплечья

● **Figure 4.** A 1-year-11-month-old patient E. before topical anti-inflammatory hormonotherapy application, view of the posterior and medial surfaces of the left forearm



За время заболевания самочувствие ребенка не изменилось, сон, аппетит, активность сохранены. На 6-е сут. заболевания обратились на очную консультацию аллерголога.

При осмотре (в присутствии мамы): состояние легкой степени тяжести по кожному синдрому. Самочувствие удовлетворительное. Отмечены гиперемизированные сухие пятна неправильной формы максимально до 1,5 в поперечном размере и до 15 см – в продольном размере, расположенные на задней и медиальной поверхности левого предплечья, имеющие склонность к слиянию и четкие края, не сопровождающиеся шелушением, расположенные несимметрично, не сопровождающиеся зудом. Остальные участки кожи интактны. По остальных органам и системам – без отклонений (рис. 4).

На основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, результатов осмотра верифицирован диагноз: «простой раздражительный контактный дерматит, средне-тяжелое течение».

Для купирования воспалительного процесса назначен метилпреднизолон ацепонат 0,1% крем в сочетании с керамидами (Комфодерм К) наружно на очаги воспалительного процесса 1 раз в сутки, через 2 сут. терапия дополнена 5%-ной мазью, содержащей декспантенол и ланолин, 4 раза в сутки.

В динамике на фоне наружной противовоспалительной терапии в сочетании со стимуляторами регенерации отмечено постепенное угасание кожного синдрома: пятна стали менее гиперемизированными, уменьшились в размере, сухость купирована, зуд не возникает. К 6-му дню наружной противовоспалительной гормональной терапии кожный процесс купирован, влажность кожи восстановлена, симптомы острого воспалительного процесса угасли, не оставляя очагов гипер- и депигментации.

● **Рисунок 5.** Пациентка Е., 1 год 11 мес., после применения наружной противовоспалительной гормональной терапии (вид на заднюю поверхность предплечья)

● **Figure 5.** A 1-year-11-month-old patient E. after topical anti-inflammatory hormonotherapy application (view of the posterior surface of the forearm)



Ребенок осмотрен на 7-й день наружной противовоспалительной терапии, отмечено клиническое улучшение и восстановление кожного покрова. Курс терапии завершен (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время контактный дерматит у детей широко распространен, его диагностируют исключительно по клинической картине и данным анамнеза заболевания, при анализе которых удается установить провоцирующий фактор. Основной подход в терапии обусловлен необходимостью купирования воспалительного процесса в эпидермисе и восстановлением целостности кожного барьера, а следовательно, нормализации барьерной функции кожи. Наиболее эффективными лекарственными средствами, способными ограничивать и уменьшать воспаление, являются глюкокортикостероиды для наружного применения, в частности метилпреднизолона ацепонат крем 0,1%, дополненный керамидами в составе, что также улучшает процессы восстановления липидного барьера.



Поступила / Received 28.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2024
Принята в печать / Accepted 27.05.2024

Список литературы / References

1. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>.
2. Lee HY, Stieger M, Yawalkar N, Kakeda M. Cytokines and chemokines in irritant contact dermatitis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:916497. <https://doi.org/10.1155/2013/916497>.
3. Mitamura Y, Ogulur I, Pat Y, Rinaldi AO, Ardicli O, Cevhertas L et al. Dysregulation of the epithelial barrier by environmental and other exogenous factors. *Contact Dermatitis.* 2021;85(6):615–626. <https://doi.org/10.1111/cod.13959>.
4. Yazici D, Ogulur I, Pat Y, Babayev H, Barletta E, Ardicli S et al. The epithelial barrier: The gateway to allergic, autoimmune, and metabolic diseases and chronic neuropsychiatric conditions. *Semin Immunol.* 2023;70:101846. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101846>.
5. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 2022;77(5):1418–1449. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108405>.
6. Walters RM, Khanna P, Chu M, Mack MC. Developmental changes in skin barrier and structure during the first 5 years of life. *Skin Pharmacol Physiol.* 2016;29:111–118. <https://doi.org/10.1159/000444805>.
7. Kong F, Galzote C, Duan Y. Change in skin properties over the first 10 years of life: a cross-sectional study. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(8):653–658. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1764-x>.
8. 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>.
9. Seth D, Poowuttikul P, Kamat D, Pansare M. Contact Dermatitis in Children. *Pediatr Ann.* 2021;50(5):e198–e205. <https://doi.org/10.3928/19382359-20210418-01>.
10. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihčić L. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin Croat.* 2018;57(4):713–720. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.04.13>.
11. 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>.
12. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(1):99–109. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8713-0>.
13. Elmas OF, Akdeniz N, Atasoy M, Karadag AS. Contact dermatitis: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2020;38(2):176–192. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.10.003>.
14. Patel K, Nixon R. Irritant Contact Dermatitis – a Review. *Curr Dermatol Rep.* 2022;11(2):41–51. <https://doi.org/10.1007/s13671-021-00351-4>.
15. Chan CX, Zug KA. Diagnosis and Management of Dermatitis, Including Atopic, Contact, and Hand Eczemas. *Med Clin North Am.* 2021;105(4):611–626. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.04.003>.
16. Li Y, Li L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):245–281. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08875-0>.
17. Pigatto P, Martelli A, Marsili C, Fiocchi A. Contact dermatitis in children. *Ital J Pediatr.* 2010;36:2. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-2>.
18. Dickel H, Bauer A, Brehler R, Brehler R, Mahler V, Merk HF et al. German S1 guideline: Contact dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(5):712–734. <https://doi.org/10.1111/ddg.14734>.

Согласие пациентов на публикацию: законные представители пациента подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient's legal representatives signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Соболева Виктория Александровна, 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; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; vasoboleva@list.ru

Information about the author:

Victoria A. Soboleva, 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; Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; vasoboleva@list.ru

Проактивная терапия атопического дерматита

Н.М. Шарова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

С.В. Кукало, <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

Л.В. Терентьева, <https://orcid.org/0000-0001-8562-1778>, t.lada@inbox.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Проактивная терапия в дерматологии трактуется как длительное интермиттирующее применение топических противовоспалительных средств при хронических рецидивирующих дерматозах для поддержания состояния стойкой и длительной ремиссии. Проактивную терапию назначают после реактивного лечения при атопическом дерматите, хронических дерматозах, проводят с использованием эмолентов, топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина. Интермиттирующая терапия позволяет контролировать течение заболевания, увеличивать длительность ремиссий, что положительно влияет на качество жизни пациентов. Продолжительность терапии определяется индивидуально с учетом степени тяжести дерматоза, частоты рецидивов. Так, при атопическом дерматите проактивное лечение может продолжаться от 12–16 нед. (при легкой степени тяжести) до 52 нед. и более при тяжелом течении. Противовоспалительное действие пимекролимуса и такролимуса реализуется за счет препятствия образования и высвобождения провоспалительных цитокинов (IL2, IL3, IL4, IL8, IFN γ , TNF, GM-CSF) и предотвращения пролиферации Т-лимфоцитов, а также топические ингибиторы кальциневрина препятствуют высвобождению медиаторов воспаления гистамина, триптазы из активированных тучных клеток. Кроме того, активное вещество такролимуса и пимекролимуса связывается с белком рецептора макрофилина 12 (FKBP-12). В статье проанализированы результаты исследований последних лет для того, чтобы оценить эффективность проактивной терапии, частоту рецидивов у детей, больных атопическим дерматитом, с применением 1% крема пимекролимус и эмолентов после купирования воспалительного процесса. Упомянуты собственные данные по анализу частоты рецидивов у 22 пациентов (9 девочек и 13 мальчиков) в возрасте от 6 до 14 лет со среднетяжелым течением атопического дерматита, которые находились под наблюдением с 2020 по 2022 г. Анализ результатов исследований и собственные наблюдения продемонстрировали способность снижения количества обострений атопического дерматита, улучшение качества жизни при назначении комплексного наружного лечения с применением топических ингибиторов кальциневрина и эмолентов.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, проактивная терапия, топические ингибиторы кальциневрина, топические кортикостероиды

Для цитирования: Шарова НМ, Кукало СВ, Терентьева ЛВ. Проактивная терапия атопического дерматита. *Медицинский совет.* 2024;18(11):114–118. <https://doi.org/10.21518/ms2024-273>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Proactive therapy for atopic dermatitis

Natalia M. Sharova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo, <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

Lada V. Terentyeva, <https://orcid.org/0000-0001-8562-1778>, t.lada@inbox.ru

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

Abstract

Proactive therapy in dermatology is defined as a long-term intermittent application of anti-inflammatory topical agents to maintain a stable and long-term remission in chronic recurrent dermatoses. Proactive therapy is prescribed after reactive treatment in atopic dermatitis, chronic dermatoses, and involves emollients, topical corticosteroids, and topical calcineurin inhibitors. Intermittent therapy allows to control the course of the disease and prolong remissions, which has a positive effect on the patients' quality of life. The duration of therapy is determined on a case-by-case basis, taking into account the severity of dermatosis and relapse rates. Thus, proactive treatment for atopic dermatitis can last from 12–16 weeks (mild level) to 52 weeks and longer in severe cases. The anti-inflammatory effect of pimecrolimus and tacrolimus has been shown to prevent the production and release of pro-inflammatory cytokines (IL2, IL3, IL4, IL8, IFN γ , TNF, GM-CSF) and to inhibit T-lymphocyte proliferation, and topical calcineurin inhibitors prevent the release of inflammatory mediators (histamine, tryptase) from activated mast cells. In addition, the active substance of tacrolimus and pimecrolimus binds to the protein receptor macrophilin-12 (FKBP-12). The review article looks at whether the outcomes of the recent studies show the effectiveness of proactive therapy, increase in relapse rates in children with atopic dermatitis while using pimecrolimus cream, 1% and emollients after the inflammatory process has been stopped. In-house data on the analysis of the relapse rates in 22 patients (9 girls and 13 boys) aged 6 to 14 years with moderate atopic dermatitis, who were under observation from 2020 to 2022, are presented. Analysis of study results and our own observations demonstrated that such complex external treatment with topical calcineurin inhibitors and emollients can reduce the rate of exacerbations of atopic dermatitis and improve the patients' quality of life.

Keywords: atopic dermatitis, children, proactive therapy, topical calcineurin inhibitors, topical corticosteroids

For citation: Sharova NM, Kukalo SV, Terentyeva LV. Proactive therapy for atopic dermatitis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-273>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проактивная терапия в дерматологии трактуется как длительное интермиттирующее применение местных (наружных) противовоспалительных средств при хронических рецидивирующих дерматозах для поддержания состояния стойкой и длительной ремиссии. Впервые такой подход был определен A. Wollenberg et al. в 2008 году [1], который авторы предложили использовать в качестве альтернативной стратегии при atopическом дерматите. В последние годы метод проактивной терапии используется не только при atopическом дерматите, но и при других хронических дерматозах (псориаз, себорейный дерматит, склероатрофический лихен, периоральный дерматит) [2–4].

Целью проактивного лечения является продление ремиссии за счет уменьшения воспалительного инфильтрата в дерме, который обнаруживается в биоптатах внешне неповрежденной кожи при хронических дерматозах. В исследованиях было показано, что субклиническое воспаление и наличие инфильтрата в дерме способствуют развитию рецидивов [5, 6].

Проактивную терапию используют после т. н. реактивного лечения, когда активные проявления купированы. Как правило, применяют тот же препарат в фиксированной дозе, но с меньшей частотой применения.

Для терапии и контроля течения хронического дерматоза используют эмоленты, топические глюкокортикостероиды (ТГКС) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК).

Выбор лечения зависит от выраженности воспаления, тяжести течения, площади поражения и локализации очагов [7]. В дальнейшем интермиттирующая терапия с использованием эмолентов, ТГКС и ТИК позволяет контролировать течение заболевания и увеличивать продолжительность ремиссий, что отражает позитивные тенденции в отношении качества жизни пациентов с хроническими дерматозами. Многочисленные публикации последних лет демонстрируют эффективность и безопасность проактивного лечения хронических дерматозов [8–10].

В опубликованном в 2023 г. обзоре были представлены данные проактивного лечения АД детей и взрослых с легкой и тяжелой формой [11]. Анализ показал, что проактивная терапия («выходного дня») продолжительностью 16–20 нед. снижает вероятность рецидива с 58 до 25% (доказательства умеренного уровня; относительный риск 0,43; 95% ДИ: 0,32–0,57). Не было зарегистрировано ни одного случая атрофии кожи или новых случаев аномального уровня кортизола (низкий уровень доказательности).

Продолжительность интермиттирующей терапии определяется индивидуально с учетом степени тяжести дерматоза, длительности течения заболевания и частоты рецидивов. Так, при atopическом дерматите проактивное лечение может продолжаться от 12–16 нед. (при легкой степени тяжести) до 52 нед. и более при тяжелом течении [12].

Группой исследователей был разработан вычислительный метод персонализированных эффективных схем проактивной терапии с учетом частоты применения препаратов, продолжительности и эффективности. В исследование включены пациенты с АД со средней и тяжелой степенью заболевания, которым была показана проактивная терапия для предупреждения рецидивов и стабилизации кожного процесса. В первую фазу индукции ремиссии предполагалось постоянное применение ТГКС и эмолентов в течение рассчитанной оптимальной продолжительности. После достижения ремиссии осуществлялся переход к поддерживающей фазе с периодическим применением ТГКС для предотвращения рецидивов на основе измерения переменных состояния в недельном цикле. В течение наблюдения обнаружено, что пациенты не всегда следуют рекомендациям. Отмечено, что низкая приверженность к терапии может иметь негативные последствия для долгосрочного лечения. Несоблюдение оптимального графика приводит к обострению и, как следствие, изменению тактики использования ТГКС. Наблюдения показали, что нерегулярное применение эмолентов в течение 3–4 дней вызывает ухудшение состояния кожи, усиление сухости и появление легкой или даже более выраженной эритемы, зуда. Пропуски в недельном цикле использования ТГКС вызвали обострение, которое купировалось за 5 дней регулярного наружного воздействия. Рецидивы протекали в более легкой форме при условии возвращения к индукционной фазе лечения. Таким образом, авторы метода математического моделирования подтверждают важность соблюдения режима проактивного лечения на протяжении длительного времени [13].

В период проактивной терапии в подавляющем большинстве случаев используют т. н. лечение «выходного дня», т. е. использование ТГКС или ТИК 2 раза в неделю при ежедневном применении эмолентов [14, 15].

Накоплен большой опыт применения топических ингибиторов кальциневрина для лечения atopического дерматита у детей и взрослых.

Преимуществами использования ТИК в качестве проактивного лечения являются: высокая безопасность, низкий уровень побочных эффектов, уменьшение количества обострений и их тяжести, повышение качества жизни пациентов с АД. Среди недостатков отмечены следующие моменты: четкое соблюдение режима использования,

отсутствие данных эффективности и безопасности при долгосрочном проактивном лечении (более 52 нед.), отсутствие данных о каких-либо отсроченных нежелательных явлениях после прекращения долгосрочного лечения.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

Основанием для использования ТИК является их селективное действие преимущественно на Т-лимфоциты. Противовоспалительное действие пимекролимуса и такролимуса реализуется за счет препятствия образования и высвобождения провоспалительных цитокинов (IL2, IL3, IL4, IL8, IFN γ , TNF, GM-CSF) и предотвращения пролиферации Т-лимфоцитов, а также ТИК препятствуют высвобождению медиаторов воспаления гистамина, триптазы из активированных тучных клеток. Кроме того, активное вещество такролимуса и пимекролимуса связывается с белком рецептора макрофилина 12 (FKBP-12). Этот комплекс после связывания снижает синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов Т-клетками [12, 16].

Иммуносупрессивное влияние пимекролимуса заключается в торможении пролиферации Т-клеток, при этом он не влияет на функциональную активность и количество клеток Лангерганса и других дендритных клеток здоровой кожи [17]. Длительное использование пимекролимуса не вызывает атрофии кожи, не влияет на фибробласты и синтез коллагена [12]. Ряд исследователей изучали влияние ТГКС и ТИК (пимекролимуса) на толщину эпидермиса и дермы, используя оптическую когерентную томографию и ультразвук. Полученные данные двухнедельного применения ТГКС продемонстрировали развитие преходящего субклинического истончения эпидермиса [18], тогда как лечение пимекролимусом не только не вызывало атрофии, но способствовало восстановлению истонченного ТГКС эпидермиса [19, 20]. Данное действие пимекролимуса реализуется за счет восстановления липидного биполярного слоя кожи и положительного влияния на экспрессию генов структурных белков кожи филаггрина и лорикрина, тогда как ТГКС, напротив, приводят к значительному снижению экспрессии инволюлина и небольших пролин-богатых белков, связывающихся с церамидами [14, 21].

ТИК является альтернативой проактивной терапии в чувствительных зонах, таких как лицо, складки кожи, область гениталий, и может быть использован длительное время, не вызывая истончения и атрофии кожи [14, 22].

Отмечается, что пимекролимус обладает выраженным противовоздушным действием за счет связывания TRPV1, вызывая деполяризацию нервных волокон и высвобождение медиаторов зуда (субстанции Р и некоторых нейропептидов) [14, 23]. В месте нанесения пимекролимуса возникает кратковременное ощущение жжения, зуда, которое отражает процесс деполяризации нервных волокон и высвобождения нейропептидов.

S. Ständer et al. в 2006, 2007 гг. утверждали, что противовоздушное действие пимекролимуса основано на

блокировании повторного накопления медиаторов зуда и дальнейшем их истощении [24, 25]. Метаанализ 40 рандомизированных контролируемых исследований противовоздушного эффекта различных методов наружного лечения АтД показал, что при использовании ТИК интенсивность зуда снижалась на 36%, при использовании ТГКС – на 34%, топических антигистаминных препаратов – на 27% по сравнению с плацебо [26]. В исследовании R. Kaufmann et al. 2006 г. авторы наблюдали уменьшение чувства зуда в течение 48 ч после начала лечения кремом пимекролимус 1% у 56% пациентов по сравнению с 34% пациентов, получавших плацебо [27].

В согласительных документах по АтД топические ингибиторы кальциневрина рассматриваются как альтернативная ТГКС-терапия как в острую фазу, так и в качестве поддерживающего лечения при непрерывно рецидивирующем течении АтД. В опубликованном метаанализе 17 клинических исследований показана одинаковая эффективность ТИК и ТГКС средней степени активности у детей (n = 2328) и взрослых (n = 2849) [23].

В Клинических рекомендациях «Атопический дерматит», утвержденных в 2021 г. [15], показано применение крема пимекролимуса 1% для кратковременного и длительного интермиттирующего лечения АтД легкой и средней степени тяжести у взрослых, подростков и детей с 3 мес. Реактивное лечение рекомендовано при появлении первых признаков (эритема, зуд) вплоть до полного разрешения симптомов. Крем пимекролимус 1% в дальнейшем может использоваться в поддерживающую фазу длительно по интермиттирующей схеме – терапия «выходного дня», 2–3 раза в неделю. По данным различных авторов, длительность проактивной терапии составляет от 20 до 52 нед. [28].

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мы проанализировали частоту рецидивов у некоторых пациентов с АтД, которые находились под наблюдением в РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2020 по 2022 г. В группу было включено 22 пациента (9 девочек и 13 мальчиков) в возрасте от 6 до 14 лет со среднетяжелым течением заболевания. После купирования обострения воспалительного процесса больным регулярно проводилась оценка дерматологического статуса (1 раз в 3 мес.). Первая группа (15 больных) четко соблюдали рекомендации, получали проактивную терапию (пимекролимус 1% крем + эмоленты) в течение 2 лет, исключая рецидивы, 2-я группа (7 больных) проактивную терапию не получали в виду отказа или низкой комплаентности к проводимому лечению (табл.).

В результате наблюдения было отмечено, что в первой группе больных, получавших проактивную терапию, количество обострений атопического дерматита сократилось и составило 1–2 раза в год. У пациентов 2-й группы, не получавших проактивную терапию, количество рецидивов оставалось на прежнем уровне. За время клинического наблюдения при проведении наружной проактивной терапии не было зафиксировано нежелательных явлений.

● **Таблица.** Динамика рецидивов у пациентов с atopическим дерматитом

● **Table.** Changes in relapse rates in patients with atopical dermatitis

Группа	Количество рецидивов до лечения	Количество рецидивов на фоне проактивной терапии на 1-м году наблюдения	Количество рецидивов на фоне проактивной терапии на 2-м году наблюдения
1	4–6 раз	3–4 раза	1–2 раза
2	4–6 раз	4–6 раз	4–6 раз

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические наблюдения показывают важность проведения проактивной терапии у больных atopическим дерматитом с целью предотвращения рецидивов заболевания и улучшения качества жизни пациентов. Сочетанное применение ингибиторов кальциневрина и эмолентов является безопасным и эффективным.



Поступила / Received 27.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2024

Принята в печать / Accepted 21.06.2024

Список литературы / References

- Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E et al. Proactive treatment of atopical dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63(7):742–750. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18592619>.
- Lavaud J, Mahé E. Proactive treatment in childhood psoriasis. *Ann Dermatol Venerol*. 2020;147(1):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.07.005>.
- Maula JT, Anzengruber F, Conrad C, Cozzio A, Häusermann D, Jalilic A et al. Topical Treatment of Psoriasis Vulgaris: The Swiss Treatment Pathway. *Dermatology*. 2021;237(2):166–178. <https://doi.org/10.1159/000512930>.
- Kim TW, Mun JH, Jwa SW, Song M, Kim HS, Ko HC et al. Proactive treatment of adult facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment: randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-centre trial. *Acta Derm Venerol*. 2013;93(5):557–561. <https://doi.org/10.2340/00015555-1532>.
- Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopical dermatitis – an emerging concept. *Allergy*. 2009;64(2):276–278. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01803.x>.
- Benezeder T, Wolf P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin Immunopathol*. 2019;41(6):633–644. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00766-z>.
- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopical dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2020;34(12):2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
- Зайнуллина ОН, Хисматуллина ЗР, Печуров ДВ. Проактивная терапия atopического дерматита у детей с применением эмоленгов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(1):87–92. <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901187>.
- Zainullina ON, Khismatullina ZR, Pechkurov DV. Proactive therapy of atopical dermatitis in children with the use of emollients. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(1):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901187>.
- Силина ЛВ, Хардинова СА, Колбина МС, Кориюкина ЕБ, Кашеева ЯВ. Проактивная терапия atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(6):96–99. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716696-99>.
- Silina LV, Hardikova SA, Kolbina MS, Koryukina EB, Kashcheeva YaV. Proactive therapy of atopical dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(6):96–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716696-99>.
- Aschoff R, Lang A, Koch E. Effects of Intermittent Treatment with Topical Corticosteroids and Calcineurin Inhibitors on Epidermal and Dermal Thickness Using Optical Coherence Tomography and Ultrasound. *Skin Pharmacol Physiol*. 2022;35(1):41–50. <https://doi.org/10.1159/000518214>.
- Makowska K, Nowaczyk J, Samochocki Z, Blicharz L, Rudnicka L. Topical proactive therapy in dermatology. A scoping review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(4):510–517. <https://doi.org/10.5114/ada.2023.129454>.
- Ненасьева НМ. Особенности atopического дерматита у взрослых пациентов. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2012;3(6):6–14. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/df4/df44f8972561b51fc991acba82332ab1.pdf>.
- Nenasheva NM. Features of atopical dermatitis in adult patients. *Effective Pharmacotherapy. Dermatovenereology and Dermatocosmetology*. 2012;3(6):6–14. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/df4/df44f8972561b51fc991acba82332ab1.pdf>.
- Christodoulides P, Hirata Y, Dominguez-Hüttinger E, Danby SG, Cork MJ, Williams HC et al. Computational design of treatment strategies for proactive therapy on atopical dermatitis using optimal control theory. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2017;375(2096):20160285. <https://doi.org/10.1098/rsta.2016.0285>.
- Мурашкин НН, Иванов РА, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ, Материкин АИ, Опрятин ЛА, Савелова АА. Обоснование применения крема пимекролимус 1% для проактивной терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):376–382. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2310>.
- Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchian ET, Epishev RV, Materikin AI, Opryatyn LA, Savelova AA. Substantiation of Using Pimecrolimus 1% Cream in Proactive Therapy of Children with Atopical Dermatitis. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):376–382. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2310>.
- Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. 2021; 49 с. Режим доступа: https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21120mz.pdf.
- Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(3):165–169. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>.
- Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R, Stingl G, Stuetz A, Elbe-Bürger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):673–684. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22324.x>.
- Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. 2001;144(3):507–513. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04076.x>.
- Aschoff R, Lang A, Koch E. Effects of Intermittent Treatment with Topical Corticosteroids and Calcineurin Inhibitors on Epidermal and Dermal Thickness Using Optical Coherence Tomography and Ultrasound. *Skin Pharmacol Physiol*. 2022;35(1):41–50. <https://doi.org/10.1159/000518214>.
- Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, Koch E, Bräutigam M, Meurer M. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopical dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol*. 2011;20(10):832–836. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01335.x>.
- Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, Ho VC, Weise-Riccardi S, Barbier N, Paul CF. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopical dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):954–959. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08192.x>.
- Darrigade AS. Traitements topiques et phototherapie dans la dermatite atopique: Topical treatments and phototherapy in atopical dermatitis. *Ann Dermatol Venerol*. 2019;146(1253):12585–12595. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(20\)30018-1](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(20)30018-1).
- Luger T, De Raevle L, Gelmetti C, Kakourou T, Katsarou A, Lambert J et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopical dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol*. 2013;23(6):758–766. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2169>.
- Ständer S, Schürmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(2):213–218. <https://doi.org/10.2147/tcrm.2006.2.2.213>.
- Ständer S, Ständer H, Seeliger S, Luger TA, Steinhoff M. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1020–1026. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07813.x>.
- Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. Relieving the pruritus of atopical dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venerol*. 2012;92(5):455–461. <https://doi.org/10.2340/00015555-1360>.
- Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, Andersen BL, Luger T, Poulin Y et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopical dermatitis: a randomized trial. *Allergy*. 2006;61(3):375–381. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00977.x>.
- Luger T, Paller AS, Irvine AD, Sidbury R, Eichenfield LF, Werfel T, Bieber T. Topical therapy of atopical dermatitis with a focus on pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021;35(7):1505–1518. <https://doi.org/10.1111/jdv.17272>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.М. Шарова**
 Концепция и дизайн исследования – **Н.М. Шарова, С.В. Кукало**
 Написание текста – **Н.М. Шарова, С.В. Кукало**
 Сбор и обработка материала – **С.В. Кукало, Л.В. Терентьева**
 Обзор литературы – **Н.М. Шарова, Л.В. Терентьева**
 Анализ материала – **Н.М. Шарова, С.В. Кукало**
 Статистическая обработка – **Н.М. Шарова, С.В. Кукало**
 Редактирование – **Н.М. Шарова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.М. Шарова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia M. Sharova**
 Study concept and design – **Natalia M. Sharova, Svetlana V. Kukalo**
 Text development – **Natalia M. Sharova, Svetlana V. Kukalo**
 Collection and processing of material – **Svetlana V. Kukalo, Lada V. Terentyeva**
 Literature review – **Natalia M. Sharova, Lada V. Terentyeva**
 Material analysis – **Natalia M. Sharova, Svetlana V. Kukalo**
 Statistical processing – **Natalia M. Sharova, Svetlana V. Kukalo**
 Editing – **Natalia M. Sharova**
 Approval of the final version of the article – **Natalia M. Sharova**

Информация об авторах:

Шарова Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 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

Терентьева Лада Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.lada@inbox.ru

Information about the authors:

Natalia M. Sharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology named after Academician Y.K. Skripkin of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, 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

Lada V. Terentyeva, Assistant Professor of the Department of Dermatovenereology named after Academician Y.K. Skripkin of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.lada@inbox.ru

Влияние дотации холекальциферола на уровень провоспалительных цитокинов у детей с бронхиальной астмой

С.В. Долбня^{1,2}✉, svet-lana.dolbnya@yandex.ru, А.А. Толкунова^{1,2}, И.Н. Захарова³, В.Р. Понамарева¹, Л.Я. Климов¹, Л.Ю. Барычева^{1,2}, Н.В. Зарытовская¹, В.В. Кузнецова^{1,2}, Е.А. Енина^{1,2}

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 55017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Краевая детская клиническая больница; 55029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. На сегодняшний день недостаточно исследований, демонстрирующих влияние обеспеченности витамином D на продукцию провоспалительных цитокинов у детей с аллергическими заболеваниями, что явилось предпосылкой для выполнения исследования.

Цель. Проанализировать динамику показателей интерферона- γ , интерлейкина-17А и 33 у детей с бронхиальной астмой в зависимости от уровня кальцидиола в сыворотке крови до и на фоне дотации препаратами холекальциферола.

Материалы и методы. Обследован 71 ребенок в возрасте от 3 лет до 18 лет: 51 пациент с бронхиальной астмой и 20 детей контрольной группы. Всем детям назначался 3-месячный курс холекальциферола в профилактической дозе в соответствии с национальной программой. У обследованных детей двукратно определялись показатели 25(ОН)D, интерферона- γ , интерлейкина-17А и 33.

Результаты и обсуждение. Медиана 25(ОН)D у пациентов с бронхиальной астмой не достигала уровня здоровых детей ни до, ни после дотации препаратами холекальциферола в профилактических дозах. Прием витамина D приводил к снижению интерферона- γ у здоровых детей с 3,07 [2,29; 4,81] пг/мл до 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов с бронхиальной астмой данных изменений в исходной популяции выявлено не было, однако после дотации холекальциферола уровень интерферона- γ у них был значимо выше, чем у здоровых детей: 3,11 [0,89; 5,0] пг/мл и 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл соответственно ($p < 0,05$). При анализе интерлейкина-17А у детей с бронхиальной астмой до дотации холекальциферола медиана цитокина была значимо выше, чем после дотации: 2,03 [0,1; 10,01] пг/мл и 0,96 [0,1; 12,87] пг/мл соответственно ($p = 0,03$). Медиана интерлейкина-17А у детей с бронхиальной астмой значимо выше, чем у здоровых детей как до, так и на фоне дотации холекальциферола. Медиана интерлейкина-33 значимо выше у детей с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми детьми как до, так и на фоне дотации витамином D.

Заключение. Выявлено наличие у холекальциферола модулирующего эффекта в отношении интерферона- γ и интерлейкина-17А у пациентов с бронхиальной астмой. Уровни интерлейкина-33 у детей с бронхиальной астмой на фоне приема холекальциферола значимо не изменялись.

Ключевые слова: бронхиальная астма, витамин D, кальцидиол, цитокины, дети

Для цитирования: Долбня СВ, Толкунова АА, Захарова ИН, Понамарева ВР, Климов ЛЯ, Барычева ЛЮ, Зарытовская НВ, Кузнецова ВВ, Енина ЕА. Влияние дотации холекальциферола на уровень провоспалительных цитокинов у детей с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024;18(11):119–129. <https://doi.org/10.21518/ms2024-267>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of cholecalciferol subsidies on the level of pro-inflammatory cytokines in children with bronchial asthma

Svetlana V. Dolbnya^{1,2}✉, svet-lana.dolbnya@yandex.ru, Anna A. Tolkunova^{1,2}, Irina N. Zakharova³, Viktoriya R. Ponamaryova¹, Leonid Ya. Klimov¹, Liudmila Yu. Barycheva^{1,2}, Natalia V. Zaritovskaya¹, Vera V. Kuznetsova^{1,2}, Elena A. Enina^{1,2}

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

² Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Currently, there are insufficient studies to demonstrate the effect of vitamin D status on the production of proinflammatory cytokines in children with allergic diseases, which precipitated this study.

Aim. To analyse interferon- γ , interleukin-17A and 33 profiles in children with asthma according to serum calcidiol levels before and during cholecalciferol subsidies.

Materials and methods. A total of 71 children aged 3 to 18 years were examined: 51 patients with asthma and 20 children in the control group. A 3-month cholecalciferol course at a prophylactic dose specified in the national program was prescribed to all children. 25(OH)D, interferon- γ , interleukin-17A and 33 levels were twice determined in the examined children.

Results and discussion. Median 25(OH)D levels in patients with asthma did not reach the levels of healthy children either before or after cholecalciferol subsidies at prophylactic doses. Vitamin D intake led to a decrease in interferon- γ levels in healthy children from 3.07 [2.29; 4.81] pg/ml to 2.18 [1.74; 3.45] pg/ml ($p < 0.05$). In patients with asthma, such changes were not detected in the initial population, however, after cholecalciferol subsidies their interferon- γ levels were significantly higher than those in healthy children: 3.11 [0.89; 5.0] pg/ml and 2.18 [1.74; 3.45] pg/ml, respectively ($p < 0.05$). Assessment results of interleukin-17A levels in children with asthma showed that the median cytokine levels were significantly higher before the cholecalciferol subsidies than after them: 2.03 [0.1; 10.01] pg/ml and 0.96 [0.1; 12.87] pg/ml, respectively ($p = 0.03$). The median interleukin-17A levels in children with asthma were significantly higher than in healthy children, both before and during the cholecalciferol subsidies. The median interleukin-33 levels were significantly higher in children with asthma as compared to healthy children, both before and during vitamin D subsidies.

Conclusion. Our results suggest that cholecalciferol has a modulatory effect on interferon- γ and interleukin-17A in patients with asthma. Interleukin-33 levels did not change significantly in children with asthma on cholecalciferol.

Keywords: bronchial asthma, vitamin D, calcidiol, cytokines, children

For citation: Dolbnya SV, Tolkunova AA, Zakharova IN, Ponamaryova VR, Klimov LYa, Barycheva LYu, Zaritovskaya NV, Kuznetsova VV, Enina EA. The effect of cholecalciferol subsidies on the level of pro-inflammatory cytokines in children with bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(11):119–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-267>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Европейского респираторного общества, бронхиальная астма (БА) занимает лидирующие позиции среди хронических заболеваний легких у детей. Глобальная инициатива по БА (Global Initiative for Asthma – 2023) определяет ее как гетерогенное заболевание дыхательных путей (ДП), обусловленное хроническим воспалением и характеризующееся наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, удушье, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией ДП. По последним данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения (2022), в России диагноз БА верифицирован у 1,591 млн пациентов, из которых 84 тыс. – подростки 15–17 лет, а 229 тыс. – дети в возрасте от 0 до 14 лет. Обострения БА представляют серьезную проблему для детей раннего возраста: требуют лекарственной терапии, влияют на качество жизни пациентов и лиц, ухаживающих за ними, ограничивая социальную и физическую активность [1, 2]. Частые обострения БА способствуют ремоделированию ДП, снижают функцию легких, ухудшают тяжесть заболевания, тем самым повышая риск потенциально опасных для жизни событий [2]. В данном аспекте понимание патогенеза БА как гетерогенного динамического сочетания нарушения регуляции иммунного ответа, хронического воспаления ДП, ремоделирования и гиперреактивности тканей бронхов определяет сложность выбора методов лечения и диктует необходимость подробного изучения механизмов, лежащих в основе заболевания [1].

В настоящее время выделяют два основных эндотипа БА – Т2-астма и не-Т2-астма. В свою очередь, эндотип Т2-астмы включает фенотипы аллергической, аспирииндуцированной и поздней эозинофильной БА, тогда как

не-Т2-астма фенотипически соответствует БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков и БА с очень поздним дебютом [3]. В основе Т2-астмы лежат реакции Th2-клеток и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2 – innate lymphoid cells 2), реализуемые посредством продукции характерного набора интерлейкинов (ИЛ). Данный эндотип сопряжен с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом, а его формированию зачастую предшествует контакт с аллергеном в раннем возрасте [4]. При Т2-астме аллергены повреждают или активируют эпителиальные клетки (ЭК), вызывая высвобождение воспалительных цитокинов – тимического стромального лимфопоэтина, ИЛ-25 и ИЛ-33, которые непосредственно активируют ряд иммунных клеток, включая дендритные (ДК), ILC2 и Th-клетки [4]. Активированные ДК поглощают аллергены, продуцируют провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ИЛ-6 и мигрируют в лимфатические узлы, где способствуют дифференцировке Th2-лимфоцитов, которые далее мигрируют обратно в легкие. Th2-клетки и ILC2 являются основными продуцентами цитокинов 2-го типа – ИЛ-4, -5, -9, -13 [5]. Регуляция активности эозинофилов в бронхах зависит в первую очередь от Th2-лимфоцитов и реализуется посредством ИЛ-5 [1, 6]. ИЛ-13, ИЛ-4 и медиаторы воспаления тучных клеток, базофилов и эозинофилов влияют на гиперреактивность и ремоделирование ДП [1]. Таким образом, реализуется нарушение равновесия эффектов Th1-лимфоцитов и Treg-клеток [7], стимулируется дифференцировка плазматических клеток и выработка IgE, поддерживается хроническое воспаление ДП – развиваются характерные симптомы аллергической БА [1, 5]. С другой стороны, и ЭК, и ДК поддерживают местный иммунный гомеостаз, предотвращая повреждение тканей провоспалительными факторами (ИЛ-10 и ИЛ-37) [7]. Так, цитокины 2-го типа и Th2-лимфоциты, учитывая их центральную роль в патогенезе БА, являются основными мишенями для терапии [5],

однако многим пациентам не удается достичь надлежащего контроля симптомов при помощи глюкокортикоидов (ГКС), что может свидетельствовать о наличии альтернативных и более устойчивых к ГКС источников цитокинов 2-го типа, реализующих резистентную к терапии БА [8].

У детей с БА обнаружены повышенные уровни ИЛ-33 в сыворотке крови, мокроте и бронхиальных биоптатах, которые коррелируют с тяжестью заболевания, степенью обструкции, Z-score FEF 75% и FeNO [9–11]. ИЛ-33 является членом семейства цитокинов ИЛ-1 и обильно экспрессируется фибробластами, ЭК и эндотелиальными клетками. Действуя через рецептор, подобный рецептору ИЛ-1 (IL-1RL1 – interleukin-1 receptor-like 1), он реализует ответы 2-го типа путем активации базофилов, эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и ILC2 [10]. В культуре клеток ДП стимуляция ИЛ-33 приводит к усилению выработки регуляторов провоспалительных молекул (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, молекул клеточной адгезии ICAM-1, хемокина кератиноцитов), а выключение ИЛ-33 в присутствии ИЛ-37 в мышинной модели аллергической БА снижает уровни цитокинов Th2-клеток, эозинофилию ДП и выработку слизи [7]. Высказывается роль полиморфизма гена ИЛ-33 в эпителиальной предрасположенности к эозинофилии и БА [9]. Также дети с БА склонны к повышенной экспрессии и продукции ИЛ-17А и ИЛ-17F в мокроте, сыворотке крови, бронхиальных и назальных биоптатах. Уровень ИЛ-17А в стенке бронхов коррелирует со степенью нейтрофилии ДП и более выражен при среднетяжелой и тяжелой БА, а также у пациентов, склонных к частым обострениям [12]. По сравнению со здоровыми детьми, у пациентов с БА показатели ИЛ-17, ИЛ-27 и FeNO значительно выше и увеличиваются в момент обострения, положительно коррелируют с частотой дыхания и отрицательно – с продолжительностью вдоха и выдоха, пиковым временем и временем достижения пиковой скорости вдоха / общего времени выдоха (TPTEF/TE – time to reach peak tidal expiratory flow/total expiratory time) [13]. Высокую экспрессию ИЛ-17А обеспечивают Th17-клетки: формируется отличный от Т2-астмы эндотип БА с высоким уровнем Th17, которая ассоциирована с низким эффектом терапии ГКС и чаще называется нейтрофильной БА. Группа цитокинов ИЛ-17 активирует сигнальные каскады посредством транскрипционного фактора NF- κ B, MAP, стабилизации матричной РНК и взаимодействия с другими факторами (фактор некроза опухоли- α , микробные стимулы), которые опосредуют экспрессию медиаторов воспаления (антимикробных пептидов, цитокинов, хемокинов) в клетках-мишенях. Разнообразные исследования показали, что ИЛ-17А способствует элиминации легочных патогенов, индуцирует выработку слизи и метаплазию бокаловидных клеток в эпителии ДП [12]. Подавление ИЛ-17А эффективно ингибирует ферроптоз ЭК *in vivo* посредством антиоксидантной системы xCT-GSH-GPX4 и уменьшения воспаления ДП [14].

Обострения БА часто связаны с респираторными вирусными инфекциями, которые запускают мощный ответ цитотоксических Т-клеток (Тс), компартмент Тс-клеток при

БА претерпевает существенные фенотипические искажения из-за способности реагировать на ИЛ-33 и ИЛ-4, что приводит к функциональному сдвигу от продукции цитокинов 1-го типа (например, интерферона- γ (ИФН- γ)) ко 2-му типу (ИЛ-5, ИЛ-9). Повышение циркулирующих Тс2-клеток при БА достигает пиков в момент обострения, ассоциировано с более тяжелым течением и резистентностью к ГКС. Это говорит о пластичности и способности к генерации неканонических Тс-клеток, что подтверждается в мышинной модели аллергического воспаления ДП снижением гиперреактивности и эозинофилии в ответ на истощение или генетическую делецию CD8⁺ Т-клеток [5]. Нельзя не упомянуть о доказанной роли перенесенного бронхиолита респираторно-синцициальной (РС) вирусной этиологии в повышении риска рецидива свистящего дыхания (wheezing) и формирования БА. Обнаружены недостаточные уровни ИФН 1-го и 3-го типа в ЭК бронхов у взрослых с atopической БА после перенесенной РС-вирусной инфекции [15].

Иммунные эффекты витамина D обуславливают интерес к изучению его влияния на профилактику и течение БА. Клетки дыхательной системы, первично участвующие в контакте с аллергеном, включая ЭК, альвеолярные макрофаги и ДК, содержат ген цитохрома P450, способный экспрессировать рецепторы витамина D (VDR – vitamin D receptor) на поверхности клетки, а также синтезировать фермент 1-альфа-гидроксилазу, который превращает 25(OH)D в активную форму 1,25(OH)₂D. Последний индуцирует пролиферацию и ингибирование апоптоза после эпизода воспаления. Потеря VDR на поверхности клеток вызывает повреждение целостности эпителия [16], а в эксперименте мыши с дефицитом витамина D или без VDR демонстрируют более тяжелый фенотип БА, индуцированный аллергенами клещей домашней пыли [17].

Низкий уровень кальцидиола у пациентов с БА может быть связан с полиморфизмом генов VDR и белка – переносчика витамина D (VDBP – vitamin D binding protein), некоторые из которых ассоциированы с БА, atopией и эозинофилией [18, 19]. Витамин D также повышает экспрессию генов Toll-подобных рецепторов (TLR – Toll-like receptor), распознающих компоненты клеточных стенок и генома бактерий [16]. Согласно результатам клинических наблюдений, витамин D влияет на клеточное звено иммунитета, регулируя баланс Th1- и Th2-клеток, и поддерживает уровень Treg, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, -6, -12, ИФН- γ), ДК и Т-клеточной анергии, оказывая супрессивное воздействие на адаптивную иммунную систему и формируя толерогенный фенотип [20–23]. Дифференцировка ДК в присутствии витамина D индуцирует повышение уровня супрессорных цитокинов (ИЛ-10, трансформирующего ростового фактора β), выделяемых Treg, что приводит к снижению продукции IgE, и усиливает синтез невоспалительных IgG₄ и IgA. Таким образом, витамин D в некоторой степени модулирует и гуморальное звено иммунитета [6].

Большинство исследований выявляют недостаточные уровни 25(OH)D у детей с БА. Более низкие показатели регистрируются при плохом контроле над заболеванием [6],

ассоциированы со снижением функции легких, учащением обострений и необходимостью использования препаратов по требованию [2]. Низкий статус витамина D связан с более высоким уровнем IgE при atopических состояниях [18]. В то же время более высокие исходные показатели кальцидиола у детей с БА сопряжены с меньшим количеством обострений, частотой обращений в отделение неотложной помощи или госпитализаций, а также снижают вероятность возникновения дисфункции крупных и мелких ДП, причем защитный эффект достаточного уровня витамина D со временем снижается [24]. Также дети с исходно низким показателем 25(OH)D оказываются более восприимчивыми к респираторным инфекциям, которые выступают триггерами обострения БА [16]. Имеются данные о влиянии индекса массы тела и уровня 25(OH)D на дыхательную функцию пациентов с БА. Среди детей с нормальной массой тела по мере улучшения обеспеченности витамином D наблюдалась тенденция к увеличению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), в то время как у детей с избыточной массой тела / ожирением различий не наблюдалось. Эти результаты свидетельствуют об изменении влияния витамина D на механику респираторной системы у детей с легким фенотипом БА в зависимости от индекса массы тела [22].

Низкий статус обеспеченности витамином D в течение первых нескольких лет жизни ассоциирован с повышенным риском развития БА, экземы, пищевой аллергии, хрипов, аллергического ринита и респираторных инфекций. Наоборот, нормальный и высокий уровень витамина D в пренатальном периоде и раннем детстве может защищать от респираторной инфекции и БА, по данным некоторых авторов, однако другие исследования не получили подобных результатов [25–27]. Детальный анализ после коррекции базовых доз витамина D (с учетом потребления с пищей) показал снижение риска развития БА у потомков женщин с БА (либо в случае, когда у другого биологического родителя диагностирована БА), получавших более высокие дозы витамина D с пищей [28]. Сообщается о роли приема высоких доз витамина D беременными в снижении риска развития аллергического ринита у их детей в возрасте до 3 лет, что может прервать будущий аллергический марш [29]. Последние метаанализы опровергают защитный эффект добавок холекальциферола (ХКФ) во время беременности: показано незначительное влияние дотации препаратов витамина D в первичной профилактике аллергических заболеваний [25, 26]. Такие результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра доз ХКФ и рекомендаций по его приему на протяжении беременности, а при проведении исследований необходимо уделять больше внимания раннему началу дотации, учитывать постнатальный критический период от 6 нед. до 6 мес. и выявлять различные фенотипы БА у потомства [23, 26, 27].

Недавний метаанализ ассоциации между обеспеченностью витамином D и функцией легких среди детей с БА показал существование корреляции между 25(OH)D и ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Уровень кальцидиола

сыворотки крови был положительно связан с лучшим контролем БА по данным теста по контролю над БА (ACT – Asthma Control Test) в большинстве исследований, а ассоциация с функцией легких выявлялась в половине исследований. Кроме того, обнаружено, что дефицит отрицательно коррелирует с обострениями и дозой ингаляционных ГКС, а также чаще выявляется при тяжелой БА [30]. Имеются убедительные доказательства того, что витамин D может снизить риск заболеваемости, тяжести и смертности от гриппа, COVID-19 и РС-вирусной инфекции, однако данный эффект реализуется при уровне 25(OH)D сыворотки крови в диапазоне 30–60 нг/мл [31]. У детей с БА на фоне 3-месячного курса терапии ХКФ отмечена тенденция к нарастанию уровней ИФН-γ, в особенности у пациентов с тяжелым течением БА [32]. В некоторых работах отражена эффективность перорального приема ХКФ в комплексной терапии БА, что выражалось в улучшении контроля, снижении частоты и тяжести обострений [6], хотя не ясно, существует ли причинно-следственная связь между этими наблюдениями [2]. Наибольший эффект дотации на частоту обострений и функцию легких выявлен у детей с исходно низким уровнем кальцидиола, однако при использовании ГКС улучшения функции легких не выявлялось [23]. Последний Кокрейновский обзор не выявил доказательств положительного влияния добавок ХКФ на снижение риска обострений или улучшение контроля БА. В то же время пациенты с тяжелой БА и начальной концентрацией 25(OH)D менее 10 нг/мл были представлены в малом количестве, ввиду чего защитный эффект дотации витамина D не может быть исключен у этих пациентов [33]. Другой метаанализ показал связь между приемом препаратов ХКФ у людей с БА и повышением уровня ИЛ-10 сыворотки крови без существенного влияния на биомаркеры Т2-воспаления [21].

Витамин D ингибирует транслокацию Р65 – ключевого фактора транскрипции, участвующего в клеточной дифференцировке Th-клеток в Th17, тем самым он способен смещать процесс дифференцировки Th17-клеток в сторону Treg, снижая продукцию ИЛ-17 и увеличивая выработку ИЛ-10 [23]. Исследование группы детей с БА и рахитом показало, что у детей с рахитом уровни ИЛ-1, -6, -17 и IgE сыворотки были достоверно выше, чем у детей с БА без рахита. Также эти показатели положительно коррелировали с длительностью хрипов, а уровень 25(OH)D сыворотки крови коррелировал отрицательно ($23,3 \pm 6,4$ сут в основной группе и $14,9 \pm 5,5$ сут – в контрольной) [34]. В другом исследовании пациенты с персистирующей БА получали дотацию ХКФ в течение 3 мес., по истечении которых отмечалось значительное улучшение параметров легочной функции, снижение ИЛ-17А и увеличение ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с исходными данными, причем уровень улучшения ОФВ₁ был связан с более высоким исходным соотношением ИЛ-17А/ИЛ-10 [35].

Очевидно, что существует влияние активных метаболитов витамина D на механизмы воспаления ДП, а иммунологические эффекты ХКФ могут оказывать влияние на течение БА, что явилось предпосылкой для выполнения нашего исследования.

Цель работы – проанализировать динамику показателей ИФН- γ , ИЛ-17А и ИЛ-33 у детей с БА в зависимости от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови до и на фоне дотации препаратами ХКФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 71 ребенок, проживающий в Ставропольском крае. Работа проводилась в течение 2018–2021 гг. Забор крови проводился дважды – накануне и по итогам 3-месячного приема водного раствора ХКФ. В анализируемую группу был включен 51 пациент с БА: 35 (68,6%) мальчиков и 16 (31,4%) девочек в возрасте от 3 до 18 лет, медиана возраста детей с БА – 12,76 [9,46; 14,62] года. В зависимости от механизма развития заболевания у 45 (88,2%) детей диагностирована atopическая БА, у 6 (11,8%) – неатопическая, по степени тяжести у 25 (49,0%) легкое течение БА, у 11 (21,6%) – среднетяжелое и у 15 (29,4%) – тяжелое. По степени контроля над симптомами у 23 (45,1%) детей БА была контролируемой, у 6 (11,8%) – частично контролируемой и у 22 (43,1%) – неконтролируемой. Контрольная группа представлена 20 здоровыми детьми, не имеющими хронических заболеваний, в возрасте от 6 мес. до 18 лет, из которых 9 (45,0%) мальчиков и 11 (55,0%) девочек, медиана возраста – 7,66 [2,98; 12,09] года.

У детей анализируемых групп определяли уровни 25(ОН)D и ИФН- γ , ИЛ-17А, ИЛ-33 иммуноферментным методом. При определении концентрации провоспалительных цитокинов учитывался инфекционный статус обследуемых детей. Забор крови производился при условии отсутствия обострения заболевания и (или) острого инфекционного заболевания. При наличии в анамнезе указания на недавно перенесенное острое заболевание / обострение к исследованию допускались дети в период реконвалесценции с нормотермией на протяжении не менее 7 суток. Всем детям после первоначального определения 25(ОН)D назначалась профилактическая доза ХКФ 1000–1500 МЕ/сут в соответствии с рекомендациями национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [36]. Длительность дотации препаратами ХКФ составляла 3 мес.

Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями национальной программы: тяжелый дефицит – уровень 25(ОН)D менее 10 нг/мл; дефицит – 10–20 нг/мл; недостаточность – 20–30 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл, уровень более 100 нг/мл расценивали как избыточный [36].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ AtteStat, Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Средние арифметические величины (M) и ошибки средней арифметической величины (m) определялись для параметрических количественных значений. Для непараметрических количественных значений определялись медиана, квартили Q_1 и Q_3 . Для выявления различий между двумя сравниваемыми группами в случае анализа параметрических количественных данных

использовали t -критерий Стьюдента, в случае анализа непараметрических количественных данных – U -критерий Манна – Уитни. Для оценки связей между количественными данными был использован критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. В случае если хотя бы один показатель был меньше 4, вводилась поправка Йейтса, а в случае когда один из показателей был менее 4, при этом общее число показателей было 30, использовали критерий Фишера. С целью определения корреляционной зависимости между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Кендалла. Статистически достоверными различия считались при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана 25(ОН)D у исследуемых детей с БА составила 17,9 [12,5; 20,6] нг/мл до начала приема препаратов ХКФ и 32,9 [27,1; 41,1] нг/мл на фоне дотации ($p = 0,0001$), у детей из группы контроля показатель был значимо выше – 28,5 [19,5; 35,9] нг/мл без дотации и 43,9 [32,7; 51,5] нг/мл – на фоне приема витамина D ($p < 0,05$). До начала дотации недостаточный уровень витамина D был диагностирован у 80,4% детей с БА (дефицит витамина D – 13,7%) и у 55,2% здоровых детей ($p = 0,03$). После дотации доля исследуемых с недостаточностью витамина D значимо снизилась среди как пациентов с БА ($p = 0,0005$), так и здоровых детей ($p = 0,001$) и составила 28,0 и 10,3% соответственно. У пациентов с БА на фоне дотации ХКФ и в группе контроля как до, так и на фоне дотации ХКФ дефицит витамина D не был выявлен.

При сравнении медиан ИФН- γ у детей с БА до и на фоне дотации ХКФ значимых различий не выявлено (табл. 1). У здоровых детей медианы ИФН- γ значимо снизились после дотации препаратами витамина D с 3,07 [2,29; 4,81] пг/мл до 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл соответственно. Сходная закономерность была продемонстрирована в работе W. Maboshe et al., описавших снижение уровня ИФН- γ у здоровых лиц на фоне приема витамина D [37]. Анализ данных показал существование отрицательной корреляции средней силы между сывороточным кальцидиолом и ИФН- γ у детей с БА до начала дотации ХКФ ($r = -0,47$, $p = 0,017$). На фоне приема витамина D корреляционная связь уже не определялась ($r = -0,08$, $p = 0,72$), что, вероятно, обусловлено влиянием витамина D на продукцию ИФН- γ по принципу отрицательной обратной связи, когда в условиях достижения оптимальных уровней 25(ОН)D модуляция им выработки ИФН- γ останавливается либо регулируется иными факторами. У здоровых детей корреляционной связи между уровнями сывороточного 25(ОН)D и ИФН- γ без дотации ХКФ ($r = 0,047$, $p = 0,84$) и с ней ($r = -0,013$, $p = 0,96$) не выявлено (табл. 1).

Следует отметить, что до дотации ХКФ значимых различий в уровне ИФН- γ при сравнении детей с БА и детей контрольной группы выявлено не было, однако медиана ИФН- γ на фоне дотации у детей с БА статистически значимо выросла по сравнению со здоровыми ($p = 0,04$), что может свидетельствовать о возможности частичной

- **Таблица 1.** Показатели провоспалительных цитокинов у детей исследуемых групп, Ме [Q₁; Q₃], пг/мл
- **Table 1.** Levels of pro-inflammatory cytokines in children of the study groups, Ме [Q₁; Q₃], pg/ml

Показатель		Определение		P ₁
		первичное (до дотации препаратами ХКФ)	вторичное (после дотации препаратами ХКФ)	
ИЛ-17А	БА	2,03 [0,1; 10,01]	0,96 [0,1; 12,87]	0,03
	Контроль	0,14 [0,10; 0,19]	0,11 [0,02; 0,22]	>0,05
	P ₂	0,03	0,04	–
ИЛ-33	БА	2,48 [1,87; 2,69]	2,43 [1,89; 2,69]	>0,05
	Контроль	0,96 [0,48; 1,43]	0,78 [0,61; 1,31]	>0,05
	P ₂	0,000006	0,00002	–
ИФН-γ	БА	2,89 [1,78; 3,99]	3,11 [0,89; 5,0]	>0,05
	Контроль	3,07 [2,29; 4,81]	2,18 [1,74; 3,45]	0,03
	P ₂	>0,05	0,04	–

Примечание. ХКФ – холекальциферол; БА – бронхиальная астма; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; P₁ – статистическая значимость различий уровня провоспалительных цитокинов между группами до и после дотации препаратами ХКФ; P₂ – статистическая значимость различий уровня провоспалительных цитокинов между пациентами с БА и группой контроля.

модуляции ИФН-ответа у пациентов с БА посредством витамина D. При оценке медиан ИФН-γ у детей исследуемых групп с разными уровнями 25(ОН)D в контрольной группы значимые различия не выявлены, определялась тенденция к увеличению сывороточных концентраций ИФН-γ на фоне более высоких уровней сывороточного кальцидиола. Пациенты с БА в условиях недостаточности витамина D демонстрировали значимо более низкие медианы ИФН-γ по сравнению с пациентами, имеющими дефицит витамина D (p < 0,05), однако при нормальной обеспеченности витамином D данная закономерность была нивелирована (табл. 2).

При оценке возрастных особенностей уровней ИФН-γ обнаружено, что у детей в возрасте от 4 до 7 лет при БА (n = 6) и в контрольной группе (n = 6) на фоне дотации ХКФ медианы ИФН-γ значимо снижались и составляли 6,11 [4,22; 7,33] пг/мл исходно и 2,78 [1,56; 3,45] пг/мл – на фоне дотации при БА (p = 0,03); 3,98 [2,98; 4,87] пг/мл исходно и 2,09 [1,45; 3,75] пг/мл – на фоне дотации у здоровых (p < 0,04). Анализ других возрастных групп не показал значимых различий (рис. 1).

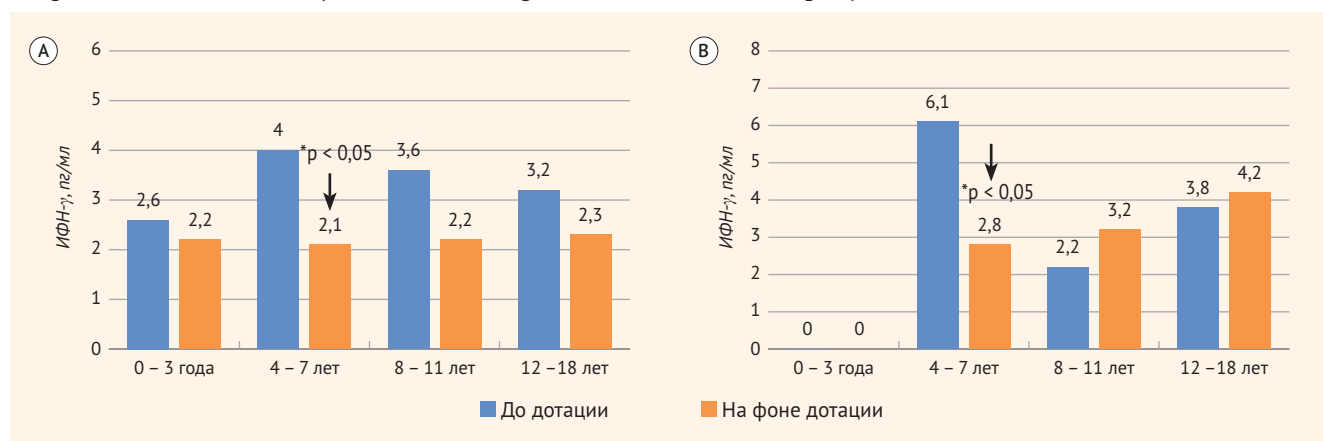
У пациентов с БА в зависимости от степени тяжести заболевания до и после дотации ХКФ медианы ИФН-γ значимо не различались и составили при легком течении БА 4,22 [2,02; 5,01] пг/мл до дотации и 2,44 [0,78; 3,33] пг/мл после дотации, при среднетяжелом течении БА 3,78 [1,78; 4,22] пг/мл и 3,11 [1,34; 4,22] пг/мл до и после

- **Таблица 2.** Медианы интерферона-γ у детей исследуемых групп в зависимости от обеспеченности витамином D, Ме [Q₁; Q₃], пг/мл
- **Table 2.** Median interferon-γ levels in children of the study groups according to their vitamin D status, Ме [Q₁; Q₃], pg/ml

Группа	Витамин D, нг/мл				P ₁
	0–10	11–20	21–30	30–100	
Бронхиальная астма	4,22 [2,00; 4,22] (n = 7)	3,78 [2,00; 5,33] (n = 23)	2,00 [1,11; 2,44] (n = 11)	4,89 [0,89; 7,33] (n = 10)	0,04 (при сравнении дефицита и недостаточности)
Контроль	–	2,35 [1,65; 2,42] (n = 5)	2,98 [2,44; 2,98] (n = 6)	3,15 [2,11; 3,65] (n = 9)	>0,05
P ₂	–	>0,05	>0,05	>0,05	–

Примечание. P₁ – статистическая значимость различий уровня интерферона-γ между группами с различной обеспеченностью витамином D; P₂ – статистическая значимость различий уровня интерферона-γ между пациентами с бронхиальной астмой и группой контроля.

- **Рисунок 1.** Медианы интерферона-γ у детей исследуемых групп разных возрастов
- **Figure 1.** Median interferon-γ levels in various aged children of the studied groups



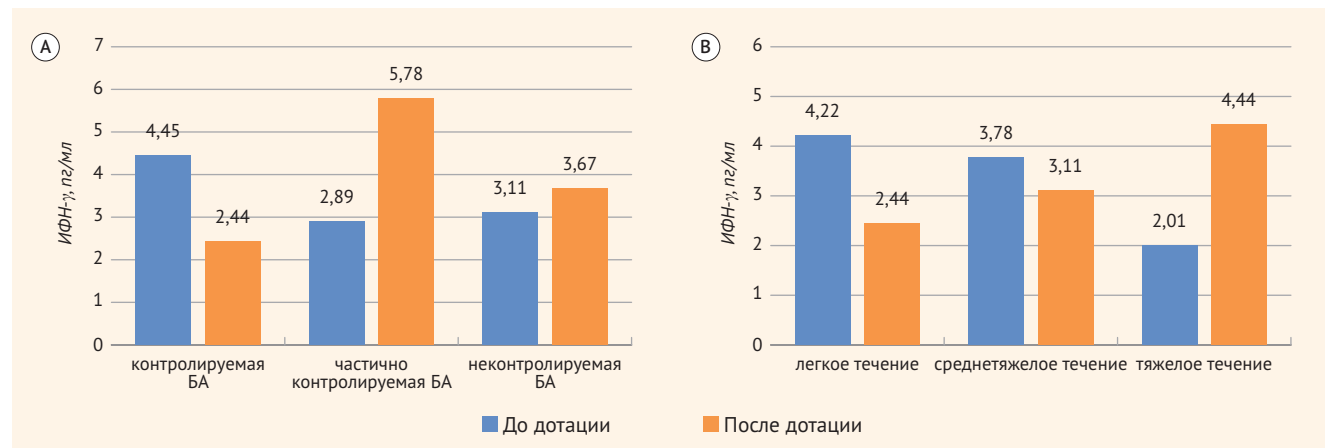
дотации соответственно. При тяжелом течении БА отмечалась тенденция к повышению уровня ИФН- γ после дотации препаратами витамина D: медианы цитокина составили 2,01 [1,11; 3,11] пг/мл до дотации ($n = 15$) и 4,44 [3,11; 4,44] пг/мл после дотации ($n = 7$) ($p > 0,05$). Уровни 25(OH)D у детей с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА были сопоставимы ($p > 0,05$). У детей с БА в зависимости от уровня контроля заболевания до и после дотации препаратами витамина D не выявлено значимых различий в уровне ИФН- γ . У пациентов с контролируемой БА медианы ИФН- γ составили 4,45 [1,89; 5,55] пг/мл и 2,44 [0,89; 3,11] пг/мл до и после дотации ХКФ соответственно, при частично контролируемой БА – 2,89 [1,89; 4,11] пг/мл до и 5,78 [2,23; 15,19] пг/мл до и после дотации соответственно, при неконтролируемой БА медианы цитокина составили 3,11 [1,11; 4,22] пг/мл ($n = 23$) и 3,67 [0,89; 10,01] пг/мл до и после приема препаратов витамина D (рис. 2). Уровни 25(OH)D у детей с контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА были сопоставимы ($p > 0,05$).

При анализе ИЛ-17А у детей с БА до дотации ХКФ медиана цитокина была значимо выше, чем после дотации (табл. 1). Медианы ИЛ-17А у детей с БА были значимо выше, чем у здоровых детей как до, так и на фоне дотации ХКФ. У здоровых детей значимых различий между медианами ИЛ-17А до и после назначения добавок витамина D

выявлено не было. Корреляции между уровнями ИЛ-17А и 25(OH)D у детей с БА до ($r = -0,129$, $p = 0,54$) и на фоне приема ХКФ не выявлено ($r = -0,101$, $p = 0,63$), у здоровых детей до дотации препаратами витамина D корреляции не обнаружено ($r = 0,174$, $p = 0,46$), но на фоне дотации была выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы ($r = -0,51$, $p = 0,02$). При оценке медиан ИЛ-17А у детей исследуемых групп с разными уровнями 25(OH)D было выявлено, что у здоровых детей значимых различий не было. У пациентов с БА медианы ИЛ-17А были значимо ниже при наличии недостаточности и нормальной обеспеченности витамином D по сравнению с пациентами, имеющими дефицит витамина D. У детей с БА и дефицитом витамина D медианы ИЛ-17А были значимо выше, чем у детей контрольной группы (табл. 3).

При оценке уровней ИЛ-17А у детей исследуемых групп разных возрастов выявлено, что у пациентов с БА до и после дотации ХКФ, а также при сравнении со здоровыми детьми значимых различий не определяется, выявлена тенденция к снижению медиан ИЛ-17А после дотации ХКФ. Корреляции между возрастом пациентов с БА и детей из группы контроля и уровнем ИЛ-17А не выявлено. Выявлена слабая корреляция между уровнем ИФН- γ и ИЛ-17А у пациентов с БА до дотации ХКФ ($r = 0,29$, $p = 0,036$). На фоне приема витамина D между уровнем ИФН- γ и ИЛ-17А выявлена сильная корреляция у здоровых детей

● **Рисунок 2.** Медианы интерферона- γ у детей с бронхиальной астмой
● **Figure 2.** Median interferon- γ levels in children with asthma



БА – бронхиальная астма.

А – в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы; В – в зависимости от степени тяжести заболевания.

● **Таблица 3.** Медианы интерлейкина-17А у детей исследуемых групп в зависимости от обеспеченности витамином D, Ме [Q_1 ; Q_3], пг/мл

● **Table 3.** Median interleukin-17A levels in children of the study groups according to their vitamin D status, Me [Q_1 ; Q_3], pg/ml

Группа	Витамин D, нг/мл				P_1
	0–10	11–20	21–30	30–100	
Бронхиальная астма	0,08 [0,01; 5,58]	6,16 [0,01; 12,04]	0,01 [0,01; 0,27]	1,91 [0,01; 16,40]	0,02 (при сравнении дефицита и недостаточности), 0,05 (при сравнении дефицита и нормальной обеспеченности)
Контроль	–	0,11 [0,02; 0,15]	0,14 [0,12; 0,17]	0,17 [0,10; 0,21]	>0,05
P_2	–	0,04	>0,05	>0,05	–

Примечание. P_1 – статистическая значимость различий уровня интерлейкина-17А между группами с различной обеспеченностью витамином D; P_2 – статистическая значимость различий уровня интерлейкина-17А между пациентами с бронхиальной астмой и группой контроля.

($r = 0,84$, $p = 0,0001$), в то время как у пациентов с БА корреляция статистически не значима ($r = 0,28$, $p = 0,18$). Вероятно, существование данной взаимосвязи обусловлено способностью Th17-клеток продуцировать некоторое количество ИФН- γ [38, 39]. У пациентов с БА в зависимости от степени тяжести заболевания до и после дотации ХКФ медианы ИЛ-17А значимо не различались и составили при легком течении БА 0,12 [0,01; 4,01] пг/мл до приема и 0,10 [0,01; 1,73] пг/мл после дотации ($p > 0,05$), при среднетяжелом течении БА 6,25 [0,01; 11,4] пг/мл и 0,10 [0,01; 1,81] пг/мл до и после дотации соответственно ($p = 0,09$), при тяжелом течении БА медианы ИЛ-17А составили 0,15 [0,01; 0,72] пг/мл до дотации и 0,10 [0,01; 0,44] пг/мл после дотации ($p > 0,05$). У детей с БА в зависимости от уровня контроля заболевания до и после приема профилактической дозы препарата витамина D не выявлено значимых различий уровней ИЛ-17А. У пациентов с контролируемой БА медианы ИЛ-17А составили 0,07 [0,01; 6,05] пг/мл и 0,10 [0,01; 1,81] пг/мл до и после дотации ХКФ соответственно, при частично контролируемой БА – 4,05 [0,01; 8,84] пг/мл и 0,37 [0,01; 3,45] пг/мл до и после дотации соответственно, при неконтролируемой БА медианы цитокина составили 0,27 [0,01; 12,80] пг/мл и 0,10 [0,01; 6,21] пг/мл (рис. 3). Уровни 25(OH)D у детей с контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА были сопоставимы.

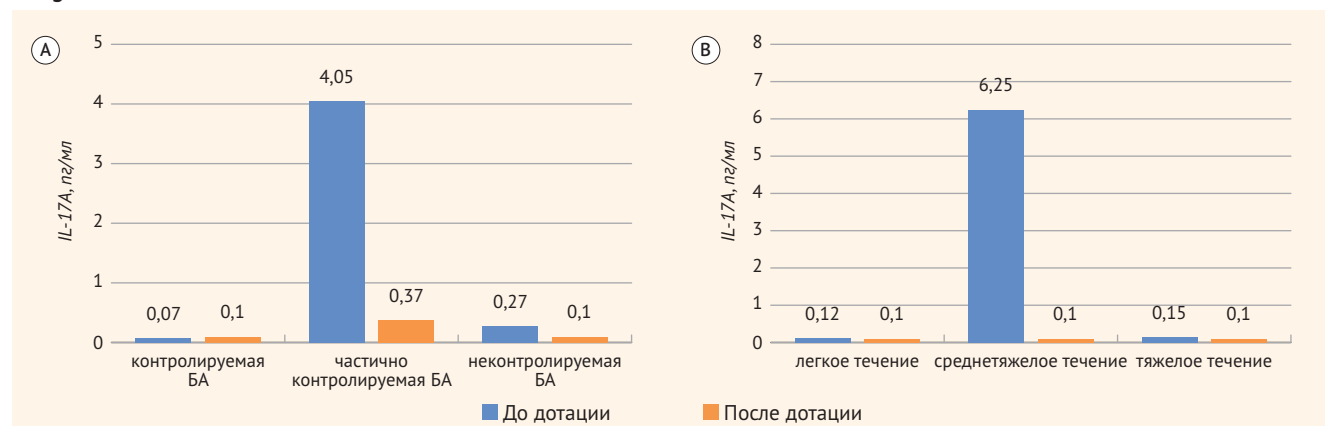
При анализе ИЛ-33 как до, так и после дотации ХКФ медиана цитокина была значимо выше у пациентов с БА,

чем у здоровых детей (табл. 1). Медианы ИЛ-33 у детей с БА были выше в 2,5–4 раза в сравнении с детьми контрольной группы как до, так и после дотации ХКФ. Значимой разницы между медианами данного цитокина до и после приема витамина D в исследуемых группах не выявлено. При оценке медиан ИЛ-33 у детей исследуемых групп с разными уровнями 25(OH)D внутри групп при БА и у здоровых детей значимых различий не выявлено. У детей с БА вне зависимости от уровня витамина D медианы ИЛ-33 были значимо выше, чем у здоровых детей (табл. 4).

По данным нашего исследования, у детей с БА в любом возрасте медиана ИЛ-33 выше, чем у здоровых детей как до, так и после дотации ХКФ. При сравнении медиан ИЛ-33 внутри анализируемых групп детей разных возрастов значимых различий не выявлено. Корреляции между возрастом пациентов с БА и детей из контрольной группы и уровнем ИЛ-33 не выявлено. У пациентов с БА в зависимости от степени тяжести заболевания до и после дотации ХКФ медианы ИЛ-33 значимо не различались и составили при легком течении БА 2,54 [2,20; 2,63] пг/мл до дотации и 2,48 [2,09; 2,68] пг/мл после дотации ($p > 0,05$), при среднетяжелом течении БА 2,48 [1,86; 2,61] пг/мл и 2,69 [1,73; 2,70] пг/мл до и после дотации соответственно ($p > 0,05$), при тяжелом течении БА медианы ИЛ-33 составили 2,37 [1,38; 2,72] пг/мл до дотации и 1,98 [1,89; 2,31] пг/мл после дотации ($p > 0,05$). У детей с БА в зависимости от уровня контроля заболевания до и после дотации препаратами витамина D не выявлено значимых

● **Рисунок 3.** Медианы интерлейкина-17А у детей с бронхиальной астмой

● **Figure 3.** Median interleukin-17A levels in children with asthma



БА – бронхиальная астма.

А – в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы; В – в зависимости от степени тяжести заболевания.

● **Таблица 4.** Медианы интерлейкина-33 у детей исследуемых групп в зависимости от обеспеченности витамином D, Me [Q_1 ; Q_3], пг/мл

● **Table 4.** Median interferon- γ levels in children of the study groups according to their vitamin D status, Me [Q_1 ; Q_3], pg/ml

Группа	Витамин D, нг/мл				P_1
	0–10	11–20	21–30	30–100	
Бронхиальная астма	1,74 [1,07; 1,74]	2,54 [1,92; 2,70]	2,62 [2,37; 2,69]	2,43 [1,99; 2,54]	>0,05
Контроль	–	0,69 [0,61; 1,13]	0,35 [0,18; 0,35]	1,13 [0,695; 1,13]	>0,05
P_2	–	0,002	0,002	0,007	–

Примечание. P_1 – статистическая значимость различий уровня интерлейкина-33 между группами с различной обеспеченностью витамином D; P_2 – статистическая значимость различий уровня интерлейкина-33 между пациентами с бронхиальной астмой и группой контроля.

различий уровней ИЛ-33. У пациентов с контролируемой БА медианы ИЛ-33 составили 2,56 [2,43; 2,92] пг/мл и 2,70 [2,19; 2,71] пг/мл до и после дотации ХКФ соответственно ($p > 0,05$), при частично контролируемой БА – 1,93 [1,71; 2,28] пг/мл и 2,21 [1,86; 2,48] пг/мл до и после дотации соответственно ($p > 0,05$), при неконтролируемой БА медианы цитокина составили 2,48 [1,43; 2,72] пг/мл и 2,09 [1,89; 2,62] пг/мл ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, по результатам нашего исследования у пациентов с БА продемонстрировано наличие модулирующего эффекта в отношении ИФН- γ и ИЛ-17А у витамина D, при том что уровень ИЛ-33 у детей с БА от приема витамина D значимо не изменялся. Показано существование отрицательной корреляции средней силы между 25(ОН)D и ИФН- γ у детей с БА до назначения ХКФ, которая на фоне приема витамина D уже не прослеживалась, что, по всей видимости, обусловлено модулированием витамином D продукции ИФН- γ по принципу отрицательной обратной связи, когда в условиях достижения оптимальных уровней витамина D модуляция им выработки ИФН- γ останавливается либо регулируется иными факторами.

Следует отметить, что до дотации ХКФ значимых различий в уровне ИФН- γ при сравнении детей с БА и из группы контроля выявлено не было, однако после дотации уровень ИФН- γ у пациентов с БА стал значимо более высоким, чем у здоровых детей, что соотносится с результатами ряда исследований, свидетельствующих о наличии сниженного ответа ИФН- γ у пациентов с atopическими заболеваниями. Согласно исследованию D. Stern et al., низкая продукция ИФН- γ в 9 мес. являлась фактором риска аллергической сенсibilизации и хрипов в возрасте 2, 11 и 13 лет [40]. В работе M. Tian et al. показано значительное снижение уровней ИФН- γ в периферической крови детей с обострением БА по сравнению с детьми без нее, что подчеркивает важность изучения динамики данного цитокина при БА и поиск регуляторных путей его продукции [41].

При анализе ИЛ-17А у детей с БА до дотации ХКФ медиана цитокина была значимо выше, чем после дотации, что было показано в ряде исследований [42, 43]. Это

объясняется тем, что витамин D ингибирует транслокацию Р65 – ключевого фактора транскрипции, участвующего в клеточной дифференцировке Th-клеток в Th17, тем самым способствуя смещению процесса дифференцировки Th17-клеток в сторону Treg и снижению продукцию ИЛ-17 [23]. Медианы ИЛ-17А в нашем исследовании были ожидаемо значимо выше у детей с БА по сравнению со здоровыми как до, так и на фоне дотации ХКФ.

Выявлена слабая корреляция между уровнем ИФН- γ и ИЛ-17А у пациентов с БА до дотации ХКФ, но не у детей контрольной группы. После дотации препаратами витамина D между уровнем ИФН- γ и ИЛ-17А выявлена сильная корреляция у здоровых детей, в то время как у пациентов с БА корреляции обнаружено не было. Существование данной корреляции, вероятно, связано со способностью Th17-клеток продуцировать некоторое количество ИФН- γ [38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования у ХКФ был выявлен модулирующий эффект в отношении ИФН- γ и ИЛ-17А у пациентов с БА: показано улучшение ответа ИФН- γ , а также значимое снижение медианы ИЛ-17А на фоне дотации препаратами витамина D. Выявленная связь средней силы между показателями 25(ОН)D и ИФН- γ у детей с БА до назначения ХКФ нивелирована на фоне приема ХКФ, что свидетельствует о наличии модулирующего эффекта у витамина D в отношении продукции ИФН- γ . Выявлена корреляционная связь между уровнем ИФН- γ и ИЛ-17А как у пациентов с БА, так и у здоровых детей. Показатели ИЛ-33 у детей с БА как до, так и после дотации ХКФ превосходят таковые у здоровых детей в 2,5–4 раза, при этом уровни на фоне приема препаратов витамина D значимо не изменялись. Полученные результаты подчеркивают сложность и многонаправленность иммунных механизмов регуляции аллергического воспаления при БА и демонстрируют важность контроля и своевременной коррекции гиповитаминоза D у пациентов данной группы.

Поступила / Received 18.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2024
Принята в печать / Accepted 18.06.2024

Список литературы / References

- Бяловский ЮЮ, Глотов СИ, Ракитина ИС, Ермачкова АН. Патогенетические аспекты фенотипирования бронхиальной астмы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2024;32(1):145–158. <https://doi.org/10.17816/PAVLOV181606>.
- Byalovskiy YuYu, Glotov SI, Rakitina IS, Ermachkova AN. Pathogenetic aspects of bronchial asthma phenotyping. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(1):145–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOV181606>.
- Лошкова ЕВ, Кондратьева ЕИ, Малиновская МГ, Янкина ГН. Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере бронхиальной астмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(3):147–155. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-147-155>.
- Loshkova EV, Kondratyeva EI, Malinovskaya MG, Yankina GN. Current understanding of vitamin D and genetic regulation of inflammation on the example of bronchial asthma. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(3):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-147-155>.
- Ненасева НМ. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216–228. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>.
- Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>.
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021;184(6):1469–1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>.
- Van der Ploeg EK, Krabbendam L, Vroman H, van Nimwegen M, de Bruijn MJW, de Boer GM et al. Type-2 CD8+ T-cell formation relies on interleukin-33 and is linked to asthma exacerbations. *Nat Commun*. 2023;14(1):5137. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40820-x>.
- Ильenkova НА, Степанова ЛВ, Коноплева ОС, Федоров МВ. Роль витамина D в формировании бронхиальной астмы у детей и ее течении. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):249–255. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-249-255>.
- Ilenkova NA, Stepanova LV, Konopleva OS, Fedorov MV. The role of vitamin D in the formation of bronchial asthma in children and its course. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(2):249–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-249-255>.

7. Schröder A, Lunding LP, Zissler UM, Vock C, Webering S, Ehlers JC et al. IL-37 regulates allergic inflammation by counterbalancing pro-inflammatory IL-1 and IL-35. *Allergy*. 2022;77(3):856–869. <https://doi.org/10.1111/all.15072>.
8. Van der Ploeg EK, Golebski K, van Nimwegen M, Fergusson JR, Heesters BA, Martinez-Gonzalez I et al. Steroid-resistant human inflammatory ILC2s are marked by CD45RO and elevated in type 2 respiratory diseases. *Sci Immunol*. 2021;6(55):eabd3489. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd3489>.
9. Ketelaar ME, Portelli MA, Dijk FN, Shrine N, Faiz A, Vermeulen CJ et al. Phenotypic and functional translation of IL33 genetics in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):144–157. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.051>.
10. Zhao R, Shi Y, Liu N, Li B. Elevated levels of interleukin-33 are associated with asthma: A meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(4):e842. <https://doi.org/10.1002/iid3.842>.
11. Yang Q, Zheng Y, Dong J, Xu Q, Li S, Li A et al. Serum interleukin-33 combined with FEF75% z-score and FeNO improves the diagnostic accuracy of asthma in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2024;100(1):81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.08.004>.
12. Ritzmann F, Lunding LP, Bals R, Wegmann M, Beisswenger C. IL-17 cytokines and chronic lung diseases. *Cells*. 2022;11(14):2132. <https://doi.org/10.3390/cells11142132>.
13. Liu Z, Niu C, Ying L, Zhang Q, Long M, Fu Z. Exploration of the serum interleukin-17 and interleukin-27 expression levels in children with bronchial asthma and their correlation with indicators of lung function. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2020;24(1):10–16. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0155>.
14. Song J, Zhang H, Tong Y, Wang Y, Xiang Q, Dai H et al. Molecular mechanism of interleukin-17A regulating airway epithelial cell ferroptosis based on allergic asthma airway inflammation. *Redox Biol*. 2023;68:102970. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102970>.
15. Bosco A. Emerging role for interferons in respiratory viral infections and childhood asthma. *Front Immunol*. 2023;14:1109001. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1109001>.
16. Raju A, Luthra G, Shahbaz M, Almatooq H, Foucambert P, Esbrand FD et al. Role of vitamin D deficiency in increased susceptibility to respiratory infections among children: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(9):e29205. <https://doi.org/10.7759/cureus.29205>.
17. Kilic A, Halu A, De Marzio M, Maiorino E, Duvall MG, Bruggemann TR et al. Vitamin D constrains inflammation by modulating the expression of key genes on Chr17q12-21.1. *eLife*. 2024;12:RP89270. <https://doi.org/10.7554/eLife.89270.2>.
18. Bastyste D, Tamasauskienė L, Golubickaitė I, Uguenskienė R, Sitkauskienė B. Vitamin D receptor and vitamin D binding protein gene polymorphisms in patients with asthma: a pilot study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):245. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02531-3>.
19. Bastyste D, Tamasauskienė L, Stakaitienė I, Uguenskienė R, Gradauskienė B. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms with vitamin D, total IgE, and blood eosinophils in patients with atopy. *Biomolecules*. 2024;14(2):212. <https://doi.org/10.3390/biom14020212>.
20. Gonçalves-Mendes N, Talvas J, Duálé C, Guttman A, Corbin V, Marceau G et al. Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. *Front Immunol*. 2019;10:65. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00065>.
21. El Abd A, Dasari H, Dodin P, Trottier H, Ducharme FM. The effects of vitamin D supplementation on inflammatory biomarkers in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2024;15:1335968. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1335968>.
22. Papamichael MM, Itsiopoulos C, Katsaridis C, Tsoukalas D, Erbas B. Does BMI modify the association between vitamin D and pulmonary function in children of the mild asthma phenotype? *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24):16768. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416768>.
23. Gaudet M, Plesa M, Mogas A, Jalaliddine N, Hamid Q, Al Heialy S. Recent advances in vitamin D implications in chronic respiratory diseases. *Respir Res*. 2022;23(1):252. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02147-x>.
24. Li Q, Zhou Q, Zhang G, Tian X, Chen Y, Cun Y et al. Long-term effects of vitamin D on exacerbation rate, health care utilization and lung function in children with asthma. *Ann Transl Med*. 2022;10(20):1094. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2750>.
25. Luo C, Sun Y, Zeng Z, Liu Y, Peng S. Vitamin D supplementation in pregnant women or infants for preventing allergic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(3):276–284. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001951>.
26. 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>.
27. Brustad N, Chawes B. Vitamin D primary prevention of respiratory infections and asthma in early childhood: evidence and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(7):1707–1714. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.02.005>.
28. Sharma S, Garg M. Investigating the role of vitamin D in asthma. *eLife*. 2024;13:e97031. <https://doi.org/10.7554/eLife.97031>.
29. Shimizu M, Kato T, Adachi Y, Wada T, Murakami S, Ito Y et al. Maternal dietary vitamin D intake during pregnancy is associated with allergic disease symptoms in children at 3 years old: the Japan environment and children's study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(11):1106–1115. <https://doi.org/10.1159/000531970>.
30. Abi-Ayad M, Nedjar I, Chabni N. Association between 25-hydroxy vitamin D and lung function (FEV1, FVC, FEV1/FVC) in children and adults with asthma: A systematic review. *Lung India*. 2023;40(5):449–456. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_213_23.
31. Grant WB. Vitamin D and viral infections: Infectious diseases, autoimmune diseases, and cancers. *Adv Food Nutr Res*. 2024;109:271–314. <https://doi.org/10.1016/b.sfnr.2023.12.007>.
32. Долбня СВ, Дятлова АА, Климов ЛЯ, Кондратьева ЕИ, Захарова ИИ, Енина ЕА. Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и уровнем интерферона-γ у детей с хроническими заболеваниями легких. *Медицинский совет*. 2023;17(12):231–239. <https://doi.org/10.21518/ms2023-221>.
33. Dolbnya SV, Dyatlova AA, Klimov LY, Kondratyeva EI, Zakharova IN, Enina EA. Relationship between vitamin D sufficiency and interferon-γ levels in children with chronic lung diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):231–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-221>.
34. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;(2):CD011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub3>.
35. Aierken A, Yusufu B, Xu P. Correlation between asthmatic infants with rickets and vitamin D, inflammatory factors and immunoglobulin E. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2122–2126. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8949>.
36. Shabana MA, Esawy MM, Ismail NA, Said AM. Predictive role of IL-17A/IL-10 ratio in persistent asthmatic patients on vitamin D supplement. *Immunobiology*. 2019;224(6):721–727. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.09.005>.
37. Боровик ТЭ, Громова ОА, Захарова ИИ, Мальцев СВ, Мошетьева ЛК, Намазова-Баранова ЛС. и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа. 2-е изд. М.: Педиатр; 2021. 116 с.
38. Maboshe W, Macdonald HM, Wassall H, Fraser WD, Tang J, Fielding S et al. Low-Dose Vitamin D₃ Supplementation Does Not Affect Natural Regulatory T Cell Population but Attenuates Seasonal Changes in T Cell-Produced IFN-γ: Results From the D-SiRe2 Randomized Controlled Trial. *Front Immunol*. 2021;12:623087. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.623087>.
39. Xing X, Li A, Tan H, Zhou Y. IFN-γ⁺ IL-17⁺ Th17 cells regulate fibrosis through secreting IL-21 in systemic scleroderma. *J Cell Mol Med*. 2020;24(23):13600–13608. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15266>.
40. Xie H, Zeng J, Yan X, Shen N, Zheng X, Luo H. Clinical Significance and Properties of IFN-γ+IL-17+ Th17 Cells in Liver Injury Associated with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Digestion*. 2022;103(6):438–450. <https://doi.org/10.1159/000526924>.
41. Stern DA, Guerra S, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):835–841. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.050>.
42. Tian M, Zhou Y, Jia H, Zhu X, Cui Y. The Clinical Significance of Changes in the Expression Levels of MicroRNA-1 and Inflammatory Factors in the Peripheral Blood of Children with Acute-Stage Asthma. *Biomed Res Int*. 2018;7632487. <https://doi.org/10.1155/2018/7632487>.
43. Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, Richards DF, Black C, Timms PM et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1α,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):297–304.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.037>.
44. Shabana MA, Esawy MM, Ismail NA, Said AM. Predictive role of IL-17A/IL-10 ratio in persistent asthmatic patients on vitamin D supplement. *Immunobiology*. 2019;224(6):721–727. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.09.005>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Долбня, А.А. Толкунова, Л.Ю. Барычева, И.Н. Захарова, Л.Я. Климов

Написание текста – С.В. Долбня, А.А. Толкунова, В.Р. Пономарева

Обзор литературы – А.А. Толкунова, С.В. Долбня, Л.Ю. Барычева, Е.А. Енина, Н.В. Зарытовская, В.В. Кузнецова

Редактирование – И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, Н.В. Зарытовская, Е.А. Енина

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Долбня, И.Н. Захарова, Л.Я. Климов

Contribution of the authors:

Concept of the article – Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Tolkunova, Liudmila Yu. Barycheva, Irina N. Zakharova, Leonid Ya. Klimov

Text development – Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Tolkunova, Viktoriya R. Ponomaryova

Literature review – Anna A. Tolkunova, Svetlana V. Dolbnya, Liudmila Yu. Barycheva, Elena A. Enina, Natalia V. Zaritovskaya, Vera V. Kuznetsova

Editing – Irina N. Zakharova, Leonid Ya. Klimov, Natalia V. Zaritovskaya, Elena A. Enina

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Dolbnya, Irina N. Zakharova, Leonid Ya. Klimov

Информация об авторах:

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

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

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

Понамарева Виктория Романовна, студентка педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0007-9505-3349>; viktoriaponamareva@yandex.ru

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

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

Зарытовская Наталья Владимировна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>; leda54@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>; kuznetsovavera96@mail.ru

Енина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением пульмонологии, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Anna Tolkunova, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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

Viktoriya R. Ponomaryova, Student of the Faculty of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9505-3349>; viktoriaponamareva@yandex.ru

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

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

Natalia V. Zaritovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>; leda54@mail.ru

Vera V. Kuznetsova, Assistant 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

Elena A. Enina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Pulmonology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Оптимальная терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей грудного и преддошкольного возраста

Т.Г. Маланичева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Н.В. Зиятдинова², <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Г.С. Гатаулина², guzel.gataullina@tatar.ru

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

² Детская городская клиническая больница №7; 420037, Россия, Казань, ул. Айдарова, д. 2а

Резюме

Введение. Острая респираторная вирусная инфекция является глобальной проблемой современности. Дети раннего возраста отличаются очень высокой чувствительностью к респираторным вирусам, что связано со сниженной способностью к продукции интерферонов и физиологической гипогаммаглобулинемией. Поэтому при назначении терапии острой респираторной вирусной инфекции включение в состав лечения комбинированного иммуномодулирующего препарата является обоснованным.

Цель. Изучить эффективность и безопасность комбинированного иммуномодулирующего препарата, состоящего из комплексного иммуноглобулинового препарата и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$, у детей первых 3 лет жизни с острой респираторной вирусной инфекцией верхних дыхательных путей для совершенствования этиопатогенетической терапии.

Материалы и методы. Обследованы 55 детей с острой респираторной вирусной инфекцией верхних дыхательных путей от 2 мес. до 3 лет. Основная группа – 30 детей, получающих в составе комплексной терапии комбинированный иммуномодулирующий препарат (Кипферон) в виде ректальных свечей: детям до 1 года – по 1 суппозиторию в день, детям старше 1 года – по 1 суппозиторию 2 раза в день 5–7 дней. Группа сравнения – 25 детей, получающих симптоматическую терапию острой респираторной вирусной инфекции, которая в сравниваемых группах не отличалась.

Результаты. Выявлено, что назначение комбинированного иммуномодулирующего препарата приводит к положительному клиническому эффекту в 90,0% случаев. На фоне приема препарата отмечается более быстрое купирование лихорадки (в основной группе – $1,90 \pm 0,16$ дня, в группе сравнения – $3,52 \pm 0,19$ дня), симптомов интоксикации, а также местных воспалительных проявлений (гиперемии зева, ринита, кашля), что привело к укорочению длительности заболевания в 1,3 раза и снижению потребности в антибиотиках в 2,4 раза.

Обсуждение. Результаты исследования, показавшие достоверные преимущества включения комбинированного иммуномодулирующего препарата в схему лечения острых респираторно-вирусных инфекций, сопоставимы с имеющимися литературными данными. Также демонстрируют сокращение длительности симптомов ОРВИ в среднем на 2 дня у детей, получавших данный препарат.

Заключение. Высокая клиническая эффективность и безопасность комбинированного иммуномодулирующего препарата Кипферон позволяет рекомендовать его к широкому практическому применению при острых респираторных вирусных заболеваниях у детей раннего возраста.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные заболевания, дети, особенности иммунной системы, комбинированный иммуномодулирующий препарат

Для цитирования: Маланичева ТГ, Зиятдинова НВ, Гатаулина ГС. Оптимальная терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей грудного и преддошкольного возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(11):130–136. <https://doi.org/10.21518/ms2024-299>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimal therapy for acute respiratory viral infections in infants and pre-primary children

Tatyana G. Malanicheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova², <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Guzel S. Gataullina², guzel.gataullina@tatar.ru

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

² Children's City Clinical Hospital No. 7; 2A, Aydarov St., Kazan, 420037, Russia

Abstract

Introduction. Acute respiratory viral infection is a global problem of our time. Young children are characterized by very high sensitivity to respiratory viruses, which is associated with a reduced ability to produce interferons and physiological hypogammaglobulinemia.

Aim. To study the effectiveness of a combined immunomodulatory drug consisting of complex immunoglobulin preparation and recombinant interferon- α 2b in children of the first three years.

Materials and methods. There were examined 55 children with acute respiratory viral infection of the upper respiratory tract from 2 months to 3 years. Of these, the main group consisted of 30 children receiving, as part of complex therapy, a combined immunomodulatory drug (Kipferon) in the form of rectal suppositories for children under one year old – 1 suppository per day, for children over one year old – 1 suppository twice a day for 5–7 days. The comparison group included 25 children receiving symptomatic therapy for acute respiratory viral infection, which did not differ in the compared groups

Results. It was revealed that the prescription of a combined immunomodulatory drug leads to a positive clinical effect in 90.0% of cases. While taking the drug, there is a more rapid relief of fever and symptoms of intoxication, as well as local inflammatory manifestations of acute respiratory viral infection (hyperemia of the pharynx, rhinitis, cough), which led to a shortening of the duration of the disease by 1.3 times and a reduction in the need for antibiotics by 2.4 times.

Discussion. The results of the study, which showed significant advantages of including a combined immunomodulatory drug in the acute respiratory viral infection treatment regimen, are comparable with the available literature data.

Conclusions. Considering the high clinical efficacy and safety of the combined immunomodulatory drug Kipferon, it can be recommended for widespread practical use in acute respiratory viral infections of the upper respiratory tract in young children.

Keywords: acute respiratory viral diseases, children, characteristics of the immune system, combined immunomodulatory drug

For citation: Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Gataullina GS. Optimal therapy for acute respiratory viral infections in infants and pre-primary children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-299>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) является глобальной проблемой современности и затрагивает все возрастные группы [1]. Общемировая практика свидетельствует о том, что каждый взрослый человек переносит как минимум 2–3 эпизода ОРВИ, а дети – до 6–8 случаев ежегодно [2]. ОРВИ может стать причиной вирусной пневмонии, также на ее фоне могут развиваться вторичные бактериальные осложнения: пневмония, отит, синусит, менингит, хронические легочные заболевания [3]. Респираторные вирусы становятся причиной обострения бронхиальной астмы в 85–95% случаев, до 90% случаев бронхолита развивается в ответ на вирусную инфекцию [4]. ОРВИ остается одной из пяти основных причин смертности в мировом масштабе и ключевой причиной смерти детей до 5 лет во многих развивающихся странах [5].

ОРВИ – острая, в большинстве случаев самоограничивающаяся инфекция респираторного тракта, проявляющаяся катаральным воспалением верхних дыхательных путей и протекающая с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности [6]. ОРВИ суммирует следующие нозологические формы: острый назофарингит (насморк), острый фарингит, острый ларингит и трахеит, острый ларингофарингит, острую инфекцию верхних дыхательных путей неуточненную [6]. Этиологическая структура ОРВИ в различных источниках отличается, но доля вируса гриппа даже в период эпидемий составляет в среднем 5–30%. Остальные 70–95% приходятся на другие вирусы (риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус и др.), в их число входят недифференцированные и сочетанные инфекции [7, 8]. В 33% случаев у детей имеет место микс-инфицирование несколькими типами вирусов ОРВИ [9]. Учитывая широкий спектр возбудителей ОРВИ и отсутствие эффективных методов вакцинопрофилактики в отношении большинства вирусов, а также

формирование устойчивости к применяемым лекарственным средствам, контроль над этими инфекциями оказывается затрудненным [10].

Высокая заболеваемость детей первых 3 лет жизни инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной и вирусно-бактериальной этиологии обусловлена особенностями развития иммунной системы в целом. В частности, этот возрастной период характеризуется физиологической гуморальной иммунной недостаточностью, сниженной активацией системы комплемента, недостаточным синтезом цитокинов, в том числе интерферонов, Т-клеточной иммуносупрессией, нарушением межклеточной кооперации, слабой функциональной активностью натуральных Т-киллеров и фагоцитов [11].

Первой линией защиты организма от вирусов являются интерфероны. При встрече организма с вирусной инфекцией именно продукция интерферона является быстрой защитной реакцией в ответ на заражение [12]. Его основными свойствами являются:

- препятствие внутриклеточной репликации вирусов;
- запуск в клетке биохимических реакций, подавляющих синтез вирусных белков, а также сборку и выход вирусных частиц;
- активация процессов апоптоза инфицированной клетки [13, 14].

Сравнительное определение интерферонового статуса у детей и взрослых показало меньшую способность лейкоцитов и лимфоцитов ребенка к продукции интерферонов. При этом чем меньше гестационный возраст новорожденного, тем больше снижены данные показатели. Установлено, что у детей от 1 мес. до 1 года способность к продукции интерферонов клетками крови снижена в 9 раз, тогда как у детей от 1 года до 3 лет – в 6 раз по сравнению со взрослыми [15]. Особенности иммунной системы у детей первых лет жизни определяют более высокую чувствительность организма к инфекции и менее дифференцированный защитный ответ по сравнению со взрослыми [11]. На фоне снижения интерферонового статуса у детей имеются

особенности гуморального звена иммунитета на различных этапах онтогенеза. Первое полугодие жизни условно называют периодом физиологической гуморальной иммунной недостаточности человека. В этот период ребенок защищен материнскими антителами IgG, которые передаются трансплацентарно в последние недели беременности и накапливаются в организме плода. Первичный иммунный ответ на проникновение инфекции развивается за счет синтеза IgM и не оставляет иммунологической памяти [16]. Постепенно происходит утрата материнских антител, между 3-м и 6-м месяцами жизни происходит существенное снижение концентрации IgG в крови и возникает физиологическая гипогаммаглобулинемия [11, 17]. Дети отличаются очень высокой чувствительностью к респираторному синцитиальному вирусу, вирусу гриппа, парагриппа, рино-, адено-, ротавирусу, отмечается высокая приверженность воспалительным процессам органов дыхания и кишечным инфекциям. Атипично протекают коклюш, корь, не оставляя иммунитета. По мере взросления значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром (свобода передвижения, социализация). Сохраняется первичный иммунный ответ (синтез IgM) на многие антигены. Вместе с тем начинается переключение иммунных реакций на образование антител класса IgG. Система местного иммунитета остается незрелой. Поэтому дети остаются чувствительными к вирусным и микробным инфекциям [16]. К концу первого года жизни в крови детей концентрация IgG составляет 50–60%, а IgA – только 30% от показателей взрослого. К концу второго года жизни уровень IgM и IgG составляет уже около 80%, а уровень IgA – 40% от средних значений взрослого [11]. У детей раннего возраста снижена противоинфекционная защита местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. В трахеобронхиальных аспиратах у детей первого полугодия жизни в отсутствие инфекционно-воспалительных заболеваний выявлен низкий уровень секреторного IgA при высоком содержании нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов на фоне сниженной клеточной активности. В назальном секрете у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет концентрация секреторного IgA и лизоцима существенно ниже, чем у взрослых. Полноценный мукозальный иммунитет у детей формируется только к 5–7-летнему возрасту. Поэтому они сохраняют повышенную чувствительность к вирусным и бактериальным возбудителям [11, 16–18]. Таким образом, у детей первых 3 лет жизни отмечается не только недостаточность интерферонового статуса, но и физиологическая гипогаммаглобулинемия. Отмеченные особенности развития иммунной системы обуславливают высокую заболеваемость детей грудного и дошкольного возраста инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной и (или) бактериальной этиологии, а также склонность детей младшего возраста к осложненному течению ОРВИ в связи с повышенным риском присоединения бактериальной инфекции.

Для обеспечения адекватной поддержки иммунитета детей в период ОРВИ необходимо учитывать особенности иммунной системы в разные возрастные периоды и поддерживать все ключевые факторы защиты иммунной

системы, включая в состав лечения препараты комбинированного действия [19]. Таким препаратом является Кипферон® в лекарственной форме суппозитория, который представляет собой комбинированный препарат, содержащий два активных действующих вещества – рекомбинантный интерферон-α2b (500 000 МЕ) и комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) (200 мг), содержащий специфические и неспецифические иммуноглобулины класса A, M, G¹. КИП, который является фактором приобретенного специфического иммунитета, содержит в составе противовирусные, антихламидийные, антибактериальные и антитоксические антитела (IgG, IgM, IgA) к распространенным и циркулирующим на территории России патогенным микроорганизмам: герпесвирусы, цитомегаловирусы, вирусы гриппа A и B, респираторно-синцитиальный вирус, ротавирусы, хламидии, микоплазма, стафилококки, стрептококки, энтеробактерии (шигеллы, сальмонеллы, ишерихии), грибы и др. Широкий спектр антител в составе иммуноглобулинов КИП позволяет препарату активно действовать на разнообразные ассоциации микроорганизмов² [19, 20]. Антитела (IgG, IgA, IgM) являются фактором приобретенного, вторичного, специфического иммунитета. Это высокоспециализированные белковые молекулы, которые образуются в организме в ответ на внедрение антигенов (вирусов, бактерий, грибов) и способны распознавать и связывать антиген, нейтрализуя его вред для организма. Таким образом, КИП действует непосредственно на возбудителя (обезвреживает вирусы, бактерии, токсины), нормализует местный иммунитет за счет поступления IgA и IgM с суппозиториями (заместительный эффект) и повышает активность местно образуемых цитокинов. Более того, КИП обеспечивает стабилизацию интерферона в месте аппликации, защищая его от разрушения секретами слизистых оболочек и продлевая его противовирусную активность в 4 раза. В свою очередь, интерферон-α2b, входящий в состав препарата Кипферон®, является фактором врожденного первичного неспецифического иммунитета. Он не обладает прямым противовирусным действием, однако вызывает в клетке активацию противовирусных механизмов, которые препятствуют размножению вируса, а также активирует функцию иммунокомпетентных клеток. Интерферон-α2b эффективно участвует в процессах элиминации возбудителя, обеспечивает профилактику осложнений инфекционного процесса, активирует иммунную систему и повышает иммунологическую реактивность организма³ [21, 22]. Суммирование эффектов препарата Кипферон® показывает, что его применение обеспечивает двойную защиту от инфекции, направленную, с одной стороны, на уничтожение возбудителей болезни за счет антител, содержащихся в препарате, а с другой – на быстрое выздоровление за счет стимуляции клеточного звена иммунитета, и повышение активности местного иммунитета. Особенно это актуально для младенцев и детей дошкольного возраста (от 0 до 3 лет)

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Кипферон®. Номер P N000126/01, дата регистрации 28.02.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=892a4793-eae1-49c6-aa3e-7d38c7f62419.

² Там же.

³ Рубальский ОВ. Рекомбинантные цитокины и их влияние на инфекционный процесс: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.

в связи с вышеописанными особенностями иммунного реагирования. Безопасность и эффективность препарата доказана в неонатологии, педиатрии, акушерстве и гинекологии, практике инфекционистов [21–26]. У нас имеется собственный опыт оценки эффективности и безопасности препарата Кипферон® ректальные свечи у детей грудного и преддошкольного возраста с ОРВИ верхних дыхательных путей.

Цель – изучить эффективность и безопасность комбинированного иммуномодулирующего препарата Кипферон®, состоящего из КИП и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$, у детей первых 3 лет жизни с ОРВИ верхних дыхательных путей для совершенствования этиопатогенетической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 55 детей с ОРВИ в возрасте от 2 мес. до 3 лет (средний возраст – 18 мес.) с легким и среднетяжелым течением заболевания. Из них основную группу составили 30 детей, получающие в составе комплексной терапии препарат Кипферон® в виде ректальных свечей: детям до 1 года – по 1 суппозиторию в день, детям старше 1 года – по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 5–7 дней. В группу сравнения вошли 25 детей, получающие симптоматическую терапию ОРВИ (обильное питье, полноценное питание, промывание полости носа изотоническими солевыми растворами, по показаниям – деконгестанты, мукоактивные препараты, жаропонижающие средства при повышении температуры тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$), которая в сравниваемых группах не отличалась. Данные группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести течения ОРВИ верхних дыхательных путей: у пациентов основной группы легкое течение отмечалось в 46,7% случаев, среднетяжелое – в 53,3%, а в группе сравнения – в 48,0 и 52,0% соответственно. У всех наблюдаемых детей с ОРВИ отмечались признаки местного инфекционно-воспалительного процесса, лихорадка и симптомы интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита). Субфебрильная температура отмечалась у 63,6% детей, а фебрильная лихорадка – у 36,4%. Клиническую эффективность проводимой терапии у наблюдаемых детей оценивали на основе изучения динамики основных симптомов ОРВИ: купирование лихорадки, симптомов интоксикации, гиперемии зева, ринита, кашля, а также влияния на сроки заболевания, сокращение потребности в системных антибиотиках. Исследование проводилось на базе детской поликлиники при Детской городской клинической больнице №7 г. Казани.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятым методам вариационной статистики. Вычисляли средние величины показателей, стандартные ошибки средних величин и среднеквадратическое отклонение. Достоверность различий между средними величинами показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между величинами считали статистически достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

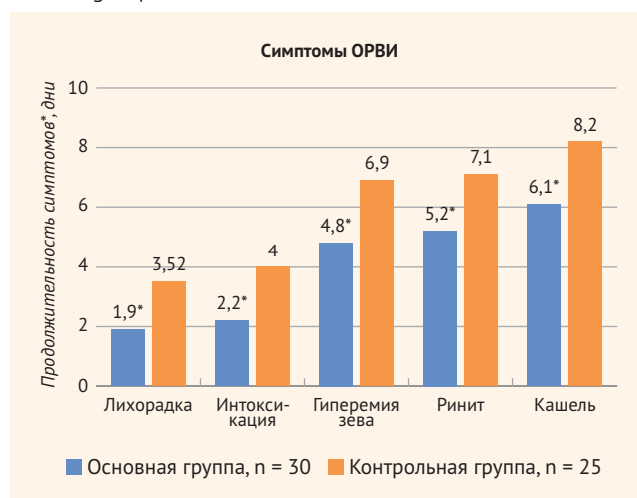
РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных показал, что в основной группе детей, получающих препарат Кипферон® ректальные свечи, положительный клинический эффект выявлен у 90,0% детей, а в группе сравнения – у 72,0% обследованных ($p < 0,05$). Включение в терапию ОРВИ препарата Кипферон® привело к более быстрому купированию лихорадки, длительность которой составила в основной группе $1,90 \pm 0,16$ дня, тогда как в группе сравнения – $3,52 \pm 0,19$ дня ($p < 0,05$). Симптомы интоксикации в основной группе детей исчезали на $2,2 \pm 0,42$ дня, а в группе сравнения – на $4,0 \pm 0,31$ дня ($p < 0,05$). У детей, получавших Кипферон®, достоверно раньше исчезала гиперемия зева – на $4,8 \pm 0,16$ дня в основной группе и на $6,9 \pm 0,26$ дня – в группе сравнения ($p < 0,05$), симптомы ринита – на $5,2 \pm 0,15$ дня в основной группе и на $7,1 \pm 0,32$ дня – в группе сравнения ($p < 0,05$), кашель – на $6,1 \pm 0,21$ дня в основной группе и на $8,2 \pm 0,33$ дня – в группе сравнения ($p < 0,05$). Назначение системных антибиотиков у детей с ОРВИ верхних дыхательных путей в основной группе потребовалось у 6,6% детей, а в группе сравнения – у 16,0% ($p < 0,05$) (рисунк). Средняя длительность заболевания в группе детей, получавших Кипферон®, составила $6,2 \pm 0,17$ дня, а среди детей, которые не получали данный препарат, – $8,5 \pm 0,31$ дня ($p < 0,05$).

Положительный клинический эффект на фоне применения препарата Кипферон® в составе комплексного лечения ОРВИ верхних дыхательных путей у детей грудного и преддошкольного возраста можно объяснить его адекватной поддержкой ключевых факторов защиты иммунной системы, проявляющихся в меньшей способности продуцировать интерферон- α , γ , и гипогаммаглобулинемией. Изучение переносимости Кипферона® показало, что у всех наблюдаемых детей с ОРВИ отмечалась отличная и хорошая переносимость. Побочных действий от применения препарата выявлено не было.

● **Рисунок.** Динамика клинических проявлений ОРВИ в изучаемых группах

● **Figure.** Dynamics of clinical manifestations of ARVI in the studied groups



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

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования, показавшие достоверные преимущества включения препарата Кипферон® ректальные свечи в комплексную схему лечения ОРВИ, сопоставимы с литературными данными по купированию основных симптомов. Так, по результатам многоцентрового наблюдательного клинического исследования 2024 г., в котором принимали участие 855 детей в возрасте от 0 до 7 лет (средний возраст – $3,5 \pm 1,7$ года), получены схожие данные. Дети из основной группы ($n = 656$) в течение 7 дней дополнительно к стандартной симптоматической терапии ОРВИ получали препарат Кипферон®, что позволило к 3–5-му дню лечения достоверно раньше ($p < 0,05$) снизить интенсивность основных симптомов, таких как затруднение носового дыхания, выделения из носа, гиперемия слизистой оболочки глотки, в сравнении с контрольной группой ($n = 199$) [27]. Также отмечено, что бактериальные осложнения ОРВИ в основной группе развивались в 2 раза реже – в 36 (5,7%) случаях против 20 (10,3%); различия достоверны ($p = 0,026$) по критерию χ^2 . Серьезных нежелательных явлений при применении препарата Кипферон® выявлено не было. Кроме этого, авторы отметили, что повторные случаи ОРВИ в течение последующих 3 мес. наблюдения после окончания лечения у детей, получавших Кипферон®, регистрировались в 2 раза реже.

Также результаты проведенного исследования в детском инфекционном отделении Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского среди детей до 14 лет с ОРВИ показали [28], что у получавших данный препарат пациентов достоверно раньше исчезали гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, ринит, кашель, хрипы легких, быстрее купировался стеноз гортани (в среднем на 2 дня раньше контроля). В то же время у пациентов с ангиной отмечалось сокращение продолжительности лихорадочного периода (лихорадка купировалась уже на вторые сутки), отдельных признаков интоксикации, быстрое исчезновение местных воспалительных симптомов. Также отмечалась хорошая переносимость пациентами, побочные

эффекты отсутствовали. Авторы данного исследования выявили не только достоверное повышение сывороточного интерферона, но и прирост титров сывороточных IgM у больных ангиной, а также секреторного IgA в слюне (увеличение в 2–3 раза) у детей первого года жизни и с тяжелыми формами инфекции, имевших наиболее низкие показатели. На основании этого был сделан вывод о положительном влиянии на течение ОРВИ и ангины комплексного иммунобиологического препарата Кипферон®, обусловленном иммуномодулирующим воздействием главным образом на мукозальное звено иммунитета. Полученный положительный эффект может являться результатом активации локальных механизмов защиты в местах проникновения инфекционных патогенов, иммуномодулирующего влияния, что в целом приводит к повышению противомикробной резистентности организма и более быстрой элиминации возбудителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назначение комбинированного препарата КИП и интерферона- $\alpha 2b$ Кипферон® в составе комплексной терапии ОРВИ верхних дыхательных путей у детей от 2 мес. до 3 лет приводит к положительному клиническому эффекту в 90,0% случаев. На фоне приема данного препарата отмечалось более быстрое купирование лихорадки (в основной группе – $1,90 \pm 0,16$ дня, группе сравнения – $3,52 \pm 0,19$ дня) и симптомов интоксикации, а также местных воспалительных симптомов ОРВИ (гиперемии зева, ринита, кашля), что приводило к укорочению длительности заболевания в 1,3 раза и снижению потребности в системных антибиотиках в 2,4 раза. Учитывая высокую клиническую эффективность и безопасность, препарат Кипферон® в виде ректальных свечей может быть рекомендован к широкому практическому применению при ОРВИ верхних дыхательных путей у детей раннего возраста в составе комплексного лечения данной патологии.



Поступила / Received 12.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 13.06.2024

Принята в печать / Accepted 10.07.2024

Список литературы / References

1. Briand S. *Battle against respiratory viruses (BRaVe)*. Geneva: WHO; 2012. 25 p. Available at: https://isriv.org/site/images/stories/news/03122012_hiros_s%20%20briand_rev.pdf.
2. Зайцев АА. Вопросы профилактики и симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2013;(7):66–71. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1065>. Zaytsev AA. Prevention and symptomatic treatment of acute respiratory viral infections. *Meditinskiy Sovet*. 2013;(7):66–71. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1065>.
3. Егоров АЮ. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal)*. 2018;5(1):1–11. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>. Egorov AYU. The problem of bacterial complications post respiratory viral infections. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal)*. 2018;5(1):1–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>.
4. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 2013;309(3):275–282. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.194139>.
5. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med*. 2013;10(11):e1001558. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001558>.
6. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ): клинические рекомендации*. М.; 2022. 44 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
7. Esposito S, Mencacci A, Cenci E, Camilloni B, Silvestri E, Principi N. Multiplex Platforms for the Identification of Respiratory Pathogens: Are They Useful in Pediatric Clinical Practice? *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:196. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00196>.
8. Львов ДК, Бурцева ЕИ, Колобухина ЛВ, Федякина ИТ, Бовин НВ, Игнатьева АВ и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. *Вопросы вирусологии*. 2021;65(6):335–349. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>. Lvov DK, Burtseva EI, Kolobukhina LV, Fedyakina IT, Bovin NV, Ignatieva AV et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses circulation during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. *Problems of Virology*. 2021;65(6):335–349. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>.

9. Савенкова МС, Исаева ЕИ, Караштина ОВ, Шабат МБ, Красева ГН, Абрамова НА и др. Анализ сравнительного лечения ОРВИ в эпидсезоны 2015–2016 гг. на основе результатов мультиплексной ПЦР-диагностики в условиях амбулаторной. *Фарматека*. 2017;(1):38–45. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34381>.
Savenkova MS, Isaeva EI, Karashtina OV, Shabat MB, Kraseva GN, Abramova NA et al. Comparative analysis of treatment of SARS in the 2015–2016 epidemic season based on the results of the multiplex PCR-based diagnostics in outpatient practice. *Farmateka*. 2017;(1):38–45. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34381>.
10. Таточенко ВК. *Болезни органов дыхания у детей (практическое руководство)*. 7-е изд. М.: Боргес; 2019. 300 с.
11. Кушнарева МВ, Виноградова ТВ, Кешишян ЕС, Парфенов ВВ, Кольцов ВД, Брагина ГС и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(3):12–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>.
Kushnareva MV, Vinogradova TV, Keshishyan ES, Parfenov VV, Koltsov VD, Bragina GS et al. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>.
12. Юшук НД, Хадарцев ОС. Использование интерферонов в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей. *Лечащий врач*. 2018;(3):67–72. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436931>.
Yushchuk ND, Khadartsev OS. Use of interferon in prevention and treatment of respiratory viral infections in adults and children. *Lechaschi Vrach*. 2018;(3):67–72. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436931>.
13. Ершов ФИ, Наровлянский АН. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии*. 2018;63(1):10–18. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>.
Ershov FI, Narovlyansky AN. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Voprosy Virusologii*. 2018;63(1):10–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>.
14. Савенкова МС, Караштина ОВ, Шабат МБ, Красева ГН, Абрамова НА, Красева ТЕ. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2016;15(2):45–51. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-45-51>.
Savenkova MS, Karashtina OV, Shabat MB, Kraseva GN, Abramova NA, Kraseva TE. Interferon status and choice of interferons inducers in frequently ill children. *Children Infections*. 2016;15(2):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-45-51>.
15. Малиновская ВВ. Особенности системы интерферона в онтогенезе. В: Ершов ФИ. *Система интерферона в норме и при патологии*. М.: Медицина; 1996. С. 117–135.
16. Щеплягина ЛА, Круглова ИВ. Возрастные особенности иммунитета у детей. *РМЖ*. 2009;(23):1564–1569. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vozrastnye_osobennosti_immuniteta_u_detey/.
Shcheplyagina LA, Kruglova IV. Age-related features of immunity in children. *RMJ*. 2009;(23):1564–1569. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vozrastnye_osobennosti_immuniteta_u_detey/.
17. Топтыгина АП, Семикина ЕЛ, Копытцова ЕА, Алешкин ВА. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей. *Медицинская иммунология*. 2012;14(4-5):289–294. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-289-294>.
Topotygina AP, Semikina EL, Kopytsova EA, Alyoshkin VA. Age-dependent features of evolving humoral immunity in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(4-5):289–294. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-289-294>.
18. Заплатников АЛ, Коровина НА. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(5):103–109. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2008/tom-3-nomer-5/10869>.
Zaplatnikov AL, Korovina NA. Frequently ill children: current state of the problem. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2008;3(5):103–109. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2008/tom-3-nomer-5/10869>.
19. Маркова ТП. Иммунотропные препараты в педиатрии. *Доктор.Ру*. 2008;(1):48–52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kzqkfn>.
Markova TP. Immunotropic drugs in pediatrics. *Doktor.Ru*. 2008;(1):48–52. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/kzqkfn>.
20. Новикова ЛИ, Зуева ММ, Волков АВ, Лютов АГ, Скирда ТА, Бобылева ГВ и др. Спектр антител к респираторным патогенам в комплексном иммуноглобулиновом препарате. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(1-2):107. Режим доступа: <https://iimmun.ru/iimm/article/view/89>.
Novikova LI, Zueva MM, Volkov AV, Lyutov AG, Skirda TA, Bobyleva GV et al. Spectrum of antibodies to respiratory pathogens in a complex immunoglobulin preparation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2012;2(1-2):107. (In Russ.) Available at: <https://iimmun.ru/iimm/article/view/89>.
21. Никулин БА. *Оценка и коррекция иммунного статуса*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 375 с.
22. 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):32–44. <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.
Zakirova AM, Moroz TB, Shayarova DT, Kadriev AG, Palmova LYU, 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):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.
23. Хаитов РМ, Атауллаханов РИ, Шульженко АЕ (ред.). *Иммунотерапия*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 768 с.
24. Онищенко ГГ, Алешкина ВА, Афанасьева СС (ред.). *Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии*. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002. 607 с.
25. Шарипова ЕВ, Бабаченко ИВ, Левина АС, Григорьев СГ. Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа у детей в стационарных условиях. *Журнал инфектологии*. 2018;10(4):82–88. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88>.
Sharipova EV, Babachenko IV, Levina AS, Grigoriev SG. Antiviral therapy of acute respiratory viral infection and influenza in children in a hospital. *Journal Infectology*. 2018;10(4):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88>.
26. Самыгина ГА (ред.). *Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста*. М.: Миклош; 2006. 280 с.
27. Горелов АВ, Омарова ХГ, Беликова ЕЭ, Еремина ОЛ, Домбаян СХ, Зайцева НС и др. Итоги открытого многоцентрового неинтервенционного наблюдательного проспективного исследования влияния на качество жизни препарата Кипферон®, применяемого у детей 0–7 лет с острыми респираторными вирусными инфекциями в условиях рутинной амбулаторно-поликлинической практики. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(1):64–74. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-64-74>.
Gorelov AV, Omarova HG, Belikova EE, Eremina OL, Dombayan SH, Zaitseva NS et al. Results of an open multicenter non-interventional observational prospective study of the effect on quality of life of the drug Kipferon® used in children 0–7 years old with acute respiratory viral infections in the conditions of routine outpatient practice. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(1):64–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-64-74>.
28. Фелисова ЛВ, Мескина ЕР, Галкина ЛА, Казакова СП, Савицкая НА, Целипанова ЕЕ. Новые подходы к лечению вирусно-бактериальных инфекций у детей. *Альманах клинической медицины*. 2005;(8-1):338–346. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hzdevj>.
Feklisova LV, Meskina ER, Galkina LA, Kazakova SP, Savitskaya NA, Tselipanova EE. New approaches to the treatment of viral and bacterial infections in children. *Almanac of Clinical Medicine*. 2005;(8-1):338–346. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hzdevj>.

Вклад авторов:

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

Концепция и дизайн исследования – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

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

Сбор и обработка материала – Т.Г. Маланичева, Г.С. Гатаулина

Обзор литературы – Т.Г. Маланичева

Анализ материала – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, Г.С. Гатаулина

Статистическая обработка – Г.С. Гатаулина

Редактирование – Н.В. Зиятдинова

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

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova

Study concept and design – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova

Text development – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova

Collection and processing of material – Tatyana G. Malanicheva, Guzel S. Gataullina

Literature review – Tatyana G. Malanicheva

Material analysis – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova, Guzel S. Gataullina

Statistical processing – Guzel S. Gataullina

Editing – Nelli V. Ziatdinova

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, 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

Гатауллина Гузель Сиреньевна, к.м.н., заместитель главного врача по организационно-методической работе, Детская городская клиническая больница №7; 420037, Россия, Казань, ул. Айдарова, д. 2а; guzel.gataullina@tatar.ru

Information about the authors:

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Chief Visiting Paediatric Pulmonology Expert for Kazan, Professor of Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 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 Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ziatdin@mail.ru

Guzel S. Gataullina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Children's City Clinical Hospital No. 7; 2A, Aydarov St., Kazan, 420037, Russia; guzel.gataullina@tatar.ru

Сложности диагностики не-IgE-зависимой гастроинтестинальной формы пищевой аллергии: насколько информативен фекальный кальпротектин?

И.Н. Захарова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.В. Бережная^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Д.К. Дмитриева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

Е.В. Скоробогатова^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0003-9227-9378>, katrinscor@mail.ru

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

Распространенность аллергических заболеваний растет темпами, соответствующими эпидемическим. Одной из самых частых причин пищевой аллергии в раннем детском возрасте является аллергия к белку коровьего молока. Ее клинические варианты остаются сложно диагностируемыми заболеваниями из-за множества клинических масок. Пищевая аллергия может протекать по пути, ассоциированному как с иммуноглобулином Е, так и не-IgE, или смешанному. Не-IgE-ассоциированные варианты пищевой аллергии за счет отсутствия точных и специфичных лабораторных маркеров могут вызывать значительные трудности при постановке диагноза. Продолжаются поиски новых диагностических маркеров. Одним из них может стать фекальный кальпротектин – кальций-связывающий лейкоцитарный белок, состоящий из комплекса двух мономеров – S100A8 и S100A9. Уровень концентрации фекального кальпротектина прямо пропорционален количеству лейкоцитов, мигрирующих в стенку кишечника, за счет чего фекальный кальпротектин становится точным, неинвазивным и чувствительным показателем, отражающим уровень воспаления в кишечнике. В настоящее время в качестве лабораторного маркера используется сывороточный и фекальный кальпротектин, причем последний как более доступный и нетребовательный к сбору материала широко известен в качестве диагностического маркера воспалительных заболеваний кишечника. Согласно результатам некоторых исследований, фекальный кальпротектин может использоваться для диагностики аллергии к белку коровьего молока у младенцев раннего возраста, когда другие диагностические тесты не доступны. Данные, полученные в ходе различных исследований, остаются противоречивыми. Необходимо дальнейшее изучение возможности использования фекального кальпротектина в качестве маркера гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей раннего возраста.

Ключевые слова: фекалии, кальпротектин, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, белок коровьего молока, воспаление, дети

Для цитирования: Захарова ИН, Бережная ИВ, Дмитриева ДК, Скоробогатова ЕВ. Сложности диагностики не-IgE-зависимой гастроинтестинальной формы пищевой аллергии: насколько информативен фекальный кальпротектин? *Медицинский совет.* 2024;18(11):138–144. <https://doi.org/10.21518/ms2024-314>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties in diagnosing non-IgE-dependent gastrointestinal forms of food allergy: How informative is fecal calprotectin?

Irina N. Zakharova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Diana K. Dmitrieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

Ekaterina V. Skorobogatova^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0003-9227-9378>, katrinscor@mail.ru

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

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

Abstract

The prevalence of allergic diseases is increasing at rates corresponding to epidemic's spread rates. Cow's milk protein allergy (CMPA) is one of the most common food allergies in infancy. Its clinical variants remain hard-to-diagnose diseases due to their multiple clinical faces. Food allergy can develop along the pathway associated with both IgE and non-IgE, or mixed one. Non-IgE-associated variants of food allergies, due to the lack of accurate and specific laboratory markers, can cause significant difficulties

in making a diagnosis. The search for new diagnostic markers continues. Faecal calprotectin, a calcium-binding leukocyte protein consisting of a complex of two monomers S100A8 and S100A9, may be one of them. Faecal calprotectin concentration is directly proportional to the number of leukocytes migrating into the intestinal wall, due to which faecal calprotectin becomes an accurate, non-invasive and sensitive indicator reflecting the level of inflammation in the intestines. Today, serum and faecal calprotectin are used as laboratory markers, and the latter, being more accessible and not critical for collection material is widely known as a diagnostic marker of inflammatory bowel diseases. Some studies suggest that faecal calprotectin may be used to diagnose cow's milk protein allergy in young infants when other diagnostic tests are not available. Data from various studies remain contradictory. Further studies to investigate the possibilities of using faecal calprotectin as a marker of the gastrointestinal food allergy in young children is needed.

Keywords: faeces, calprotectin, gastrointestinal food allergies, cow's milk protein, inflammation, children

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Dmitrieva DK, Skorobogatova EV. Difficulties in diagnosing non-IgE-dependent gastrointestinal forms of food allergy: How informative is fecal calprotectin? *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-314>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время по всему миру отмечается неуклонный рост аллергических заболеваний с темпами, соответствующими эпидемическим. Аллергический ринит и бронхиальная астма чаще затрагивают детей старшего возраста, в раннем возрасте дебютирует пищевая аллергия, атопический дерматит. Пищевая аллергия чаще проявляется у детей до года и зачастую обусловлена аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ) [1]. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии является наиболее трудной для диагностики, ввиду того что может быть как ассоциирована с повышенным уровнем иммуноглобулина Е (IgE), так и нет. АБКМ, несмотря на длительный период изучения, все еще остается трудно диагностируемым заболеванием за счет разнообразных клинических масок (табл. 1).

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ПРОКТОКОЛИТ

Отдельно следует выделить аллергический проктоколит, индуцированный пищевыми белками (FPIAP). Это не-IgE-ассоциированное состояние, которое позже может провоцировать развитие IgE-ассоциированных аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия, в том числе сохранение реакции на коровье молоко, а также атопический дерматит и другие атопические расстройства. Чаще всего FPIAP проявляется у младенцев первых 2 мес. жизни, достигая частоты 17%. В некоторых случаях FPIAP также возникает у детей до 6 мес., проявляясь воспалением толстой кишки и гематохезией. Провоцирующим фактором выступают продукты, входящие в золотую восьмерку аллергенов: белок коровьего молока, яйца, пшеница и соя [2]. В случаях гематохезии у детей раннего возраста явления FPIAP составляют более 60% [3]. Как правило, симптомы исчезают при исключении из питания ребенка провоцирующего элемента в течение 48–72 ч. Однако у детей, находящихся на грудном вскармливании, эффект может быть отложенным до 1–2 нед. в связи с длительным сохранением фрагментов белковой структуры коровьего молока [2]. Патогенез FPIAP, как и патогенез АБКМ

● **Таблица 1.** IgE- и не-IgE-опосредованные заболевания
● **Table 1.** IgE- and non-IgE-mediated diseases

Реакции	Проявления
IgE-опосредованные	• Анафилаксия • Оральный аллергический синдром • Крапивница, ангиоотек • Бронхиальная астма • Пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой
Не-IgE-опосредованные	• Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками (FPE) • Энтероколит, индуцированный пищевыми белками (FPIES) • Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (FPIAP) • Целиакия
Смешанные (IgE и не-IgE)	• Эозинофильный эзофагит • Эозинофильный гастрит • Эозинофильный энтерит • Эозинофильный колит

в классическом понимании, изучен недостаточно, но высказываются предположения, преимущественно связанные с повышением уровней провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и трансформирующего фактора роста бета, ассоциированных с повышенной эпителиальной проницаемостью и ослаблением иммунного ответа, что приводит к снижению толерантности к пищевым белкам [4, 5]. Нельзя исключать и влияние GALT (лимфоидной ткани, связанной с кишечником) и ILC (врожденных лимфоидных клеток) как регуляторов тканевого гомеостаза и воспаления [6]. ILC2, демонстрирующие функциональное сходство с Th₂-клетками, могут продуцировать цитокины, активирующие тучные клетки и эозинофильное воспаление, приводящее к переключению В-клеток на IgE, что может объяснять переход не-IgE-ассоциированных реакций в IgE-ассоциированную сенсibilизацию, хотя большинство детей с FPIAP перерастут проявляющиеся реакции к возрасту 1 года без формирования IgE-сенсibilизации.

● **Таблица 2.** Диагностика IgE- и не-IgE-зависимых состояний
 ● **Table 2.** Diagnosis of IgE- and non-IgE-dependent conditions

Состояния	Способ определения	Комментарий
IgE-зависимые	Обнаружение специфических антител IgE в крови	Высокая специфичность, но может быть низкая корреляция с клиническими симптомами
	Кожный прик-тест	В случае некоторых аллергенов (например, соя) снижена чувствительность и специфичность
	Тест активации базофилов	Низкая доступность; предполагается использовать в случае аллергических реакций на орехи
	Пероральный пищевой тест	Высокий риск побочных реакций, в том числе анафилаксии
Не-IgE-зависимые	Сбор анамнеза	Требуется внимательной и длительной беседы с родителем, включая сбор семейного анамнеза атопии
	Диагностические диетические ограничения	Могут назначаться избыточно; диетические ограничения часто вызывают неудобства у семьи из-за цены или вкуса, могут нарушаться
	Первичные диагностические критерии различных не-IgE-состояний (исключение IgE-зависимых состояний при возникновении рвоты через 1–4 ч после приема предполагаемого аллергена)	Может быть неспецифическая клиническая картина, затрудняющая диагностику
	Эндоскопическое исследование с забором биоптатов	Неспецифическая клиническая картина; высокоинвазивное дорогое обследование, не всегда доступное в клинической практике

В исследовании 2020 г. было проанализировано состояние здоровья 903 здоровых детей, из которых 153 продемонстрировали симптомы FPIAP, а у 56 развилась IgE-опосредованная пищевая аллергия, причем позже она развилась у 11% пациентов с FPIAP [7]. Как известно, исключение пищевых продуктов в раннем возрасте может быть ассоциировано с развитием IgE-сенситизации к ним. Таким образом, формирование IgE-опосредованных реакций у детей с FPIAP может быть связано с необходимостью исключать провоцирующий продукт на относительно длительный срок [8, 9]. Однако в отличие от IgE-опосредованных реакций, которые могут быть подтверждены лабораторными исследованиями, для не-IgE-ассоциированных аллергий, включая FPIAP, нет диагностических лабораторных маркеров (табл. 2). С этим может быть связана гипердиагностика АБКМ у детей на грудном, искусственном и смешанном вскармливании, что подтверждается мнением Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) [10].

ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН КАК ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ МАРКЕР

Учитывая относительную распространенность аллергических реакций в возрасте до года с постоянно увеличивающимися темпами роста и затруднения в диагностике, продолжают поиски новых возможных диагностических маркеров. Одним из них, вероятно, может стать фекальный кальпротектин – высокочувствительный маркер, отражающий уровень воспаления в кишечнике.

Впервые кальпротектин был описан в 1980-е гг. Он принадлежит к семейству кальций-связывающих лейкоцитарных белков S100 и у некоторых млекопитающих и человека состоит из комплекса двух мономеров – S100A8 и S100A9. Белок, составляющий кальпротектин,

содержится в цитозоле нейтрофилов, занимая около 45% общего цитозольного белка [11]. На экспрессию кальпротектина во время воспаления могут влиять различные клеточные пути и медиаторы воспаления, такие как TNF- α , интерлейкин-1 β , липополисахариды, а также некоторые лекарственные средства и дефицит питания и микрорелементов [12].

Биологическая функция кальпротектина – регуляция внутриклеточных путей иммунных клеток и модуляция воспалительного ответа. Управление воспалительным ответом происходит за счет рекрутирования лейкоцитов за счет хемотаксиса лейкоцитов и инфильтрации тканей и транспорта арахидоновой и олеиновой кислоты [13, 14]. Арахидоновая кислота, относящаяся к группе омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, является медиатором воспалительных липидов и необходима для синтеза лейкотриена B₄, способствующего воспалению и повреждению тканей при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [15]. Таким образом, кальпротектин участвует в транспорте полиненасыщенных жирных кислот к очагам воспаления, провоцируя местный иммунный ответ [16]. В настоящий момент в качестве лабораторного маркера используется сывороточный и фекальный кальпротектин, причем последний как более доступный и нетребовательный к сбору материала широко известен в качестве диагностического маркера ВЗК. Фекальный кальпротектин может использоваться как лабораторный маркер для дифференциальной диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта (исследование Y. Rashed [17]), однако наиболее высокую чувствительность и специфичность демонстрирует в отношении ВЗК (табл. 3).

Кальпротектин у новорожденных (рис. 1) может выступать в качестве защитного и даже антимикробного (за счет способности хелатировать ионы металлов) агента. В 2017 г. группа исследователей из Германии проанализировала грудное молоко 97 женщин и выявила, что

● **Таблица 3.** Уровень кальпротектина при различных заболеваниях в исследовании Y. Rashed (n = 180) [17]

● **Table 3.** Calprotectin levels in various diseases in Y. Rashed's research works (n = 180) [17]

Диагноз	Уровень кальпротектина, М ± SD, мкг/г	Количество детей, n
Воспалительные заболевания кишечника	4640 ± 850	30
Аллергия к белкам коровьего молока с гастроинтестинальными проявлениями	1260 ± 625, через 4 нед. после исключения аллергена – 420 ± 190	30
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	78,9 ± 25,1	30
Целиакия	456 ± 123	30
Эозинофильный колит	4,2 ± 2,9	20
Функциональный запор	23,6 ± 21,8	40
Здоровые дети	4,1 ± 6,9	30

содержание гетеродимера S100A8/A9 в нем резко увеличивается после родов с постепенным снижением до нормы в течение месяца, что может объяснять в том числе высокие уровни фекального кальпротектина у новорожденных детей. В течение первых двух дней после родов уровень кальпротектина был резко повышен (18 400 ± 6 500 нг/мл), особенно при вагинальных родах по сравнению с кесаревым сечением, что оказывало на младенцев антисептическое, антимикробное защитное действие [18].

Несколько позже, в 2020 г., с целью уточнения уровней фекального кальпротектина у здоровых новорожденных были проанализированы 517 образцов стула, полученных от 72 доношенных и 49 недоношенных детей. В ходе исследования обнаружилось, что уровни фекального кальпротектина значительно выше в группе доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, а также в группе детей до 3 мес. жизни. Недоношенные дети демонстрировали более низкие уровни с постепенным увеличением в течение первого месяца жизни. Также было продемонстрировано, что высокие уровни кальпротектина

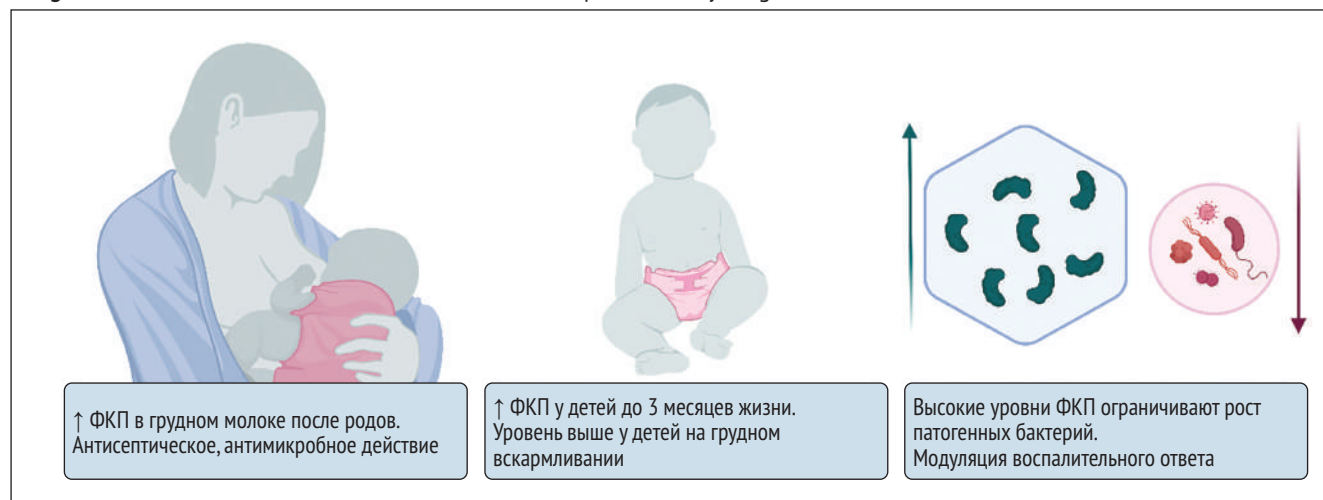
ограничивают рост патогенных бактерий, таких как энтеробактерии, и ассоциированы с более высоким содержанием актино- и бифидобактерий [19].

В настоящее время также высказывается предположение, что фекальный кальпротектин, помимо выполнения функции воспалительного маркера, непосредственно участвует в процессе развития пищевой аллергии, усугубляя каскадную реакцию при аллергическом процессе [20]. Эозинофилы и нейтрофилы активируются, отвечая на проникновение пищевых аллергенов, что приводит к повышению уровня кальпротектина вследствие его инициирования под воздействием нейтрофилов и эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника [21]. Повышенный уровень кальпротектина влияет на механизм передачи сигнала дендритных клеток, способствуя дифференцировке исходных CD4⁺ Т-клеток в Th₂-клетки и провоцируя иммунные ответы по схеме аллергической реакции [20]. Тем самым образуется цикл, в ходе которого аллергическое воспаление в кишечнике повышает уровень фекального кальпротектина, который способствует усилению каскада связанных с аллергическими и воспалительными реакциями иммунных процессов.

На фекальный кальпротектин как маркер, который может демонстрировать выраженность и даже предсказывать развитие пищевой аллергии [22], обратили внимание сравнительно недавно. Уровень концентрации фекального кальпротектина прямо пропорционален количеству лейкоцитов, мигрирующих в стенку кишечника. Продукты деградации активированных нейтрофилов обнаруживаются в фекалиях (рис. 2), и благодаря стабильности и устойчивости к протеолизу фекальный кальпротектин является надежным маркером кишечного воспаления. Фекальный кальпротектин определяется при помощи быстрого, не требующего высоких затрат и легко воспроизводимого твердофазного иммуноферментного анализа. Следовательно, анализ на концентрацию фекального кальпротектина в настоящее время можно использовать в качестве недорогого, неинвазивного, чувствительного маркера заболеваний кишечника, биоматериал для которого можно

● **Рисунок 1.** Особенности уровней и функций фекального кальпротектина у детей раннего возраста

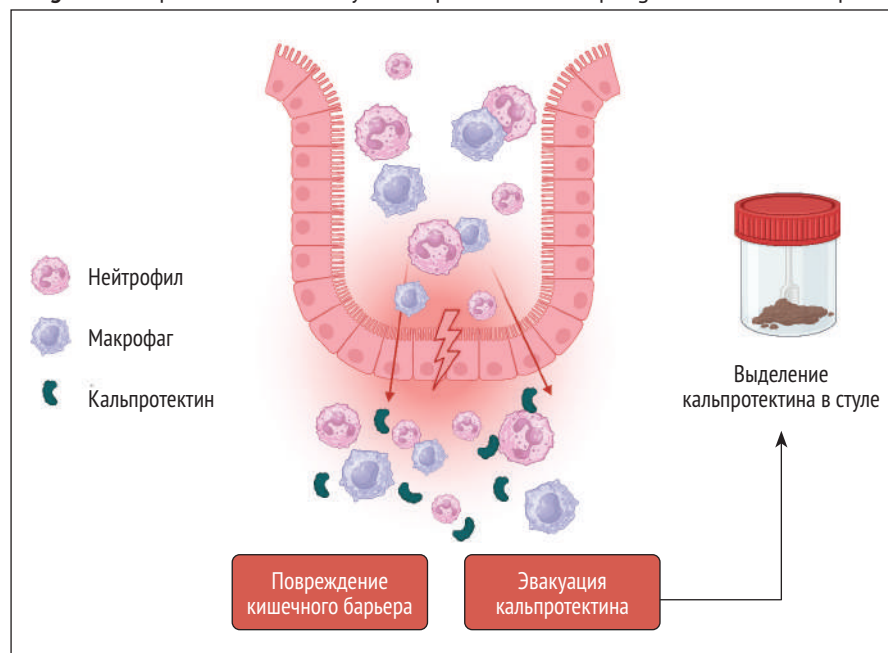
● **Figure 1.** Features of levels and functions of faecal calprotectin in young children



ФКТ – фекальный кальпротектин.

● **Рисунок 2.** Выделение кальпротектина нейтрофилами и макрофагами в кишечное пространство

● **Figure 2.** Calprotectin release by neutrophils and macrophages into intestinal space



замораживать и хранить длительное время, что является дополнительным преимуществом по сравнению с другими методами исследований [23].

У взрослых пациентов с пищевой аллергией в возрасте от 1 года до 18 лет не было выявлено значительного повышения показателя кальпротектина, а также не было получено значимых различий между исходным уровнем и после 3-месячной элиминационной диеты: 73,98 (71,12) мкг/г и 68,11 (74,4) мкг/г соответственно, $p = 0,331$, но отмечалось снижение фекального кальпротектина на фоне соблюдения строгой диеты: 84,06 (79,48) мкг/г и 41,11 (34,24) мкг/г соответственно, $p = 0,001$ [24].

В 2009 г. было продемонстрировано, что у детей на грудном вскармливании отмечаются повышенные уровни фекального кальпротектина. При анализе 74 образцов стула, из которых от здоровых младенцев в возрасте 13–90 дней 39 были на грудном вскармливании, а 35 – на искусственном, уровень фекального кальпротектина составлял 555,00 мкг/г (диапазон 122,5–2000,0 мкг/г) у детей на грудном вскармливании при 206,60 мкг/г (диапазон 31,2–797,6 мкг/г, $p < 0,001$) – у детей на искусственном вскармливании, однако исследователями не была определена причина выявленной разницы. Как было продемонстрировано в более позднем исследовании, полученные результаты могут быть связаны с высокими уровнями кальпротектина в грудном молоке [18, 25].

Турецкое исследование 2014 г. продемонстрировало положительную корреляцию между АБКМ и повышением фекального кальпротектина у 32 пациентов, из которых 24 детям была диагностирована IgE-опосредованная АБКМ, а 8 – не-IgE-опосредованная. До элиминационной диеты среднее значение фекального кальпротектина в группе IgE-АБКМ составляло 516 ± 311 мкг/г, в группе не-IgE-АБКМ – 886 ± 278 мкг/г, в группе контроля

(39 здоровых детей) – 254 ± 169 мкг/г, и на фоне соблюдения элиминационной диеты отмечалось уменьшение показателей до 218 ± 90 и 359 ± 288 мкг/г соответственно [26].

В 2021 г. в ходе проведенных исследований было продемонстрировано двукратное превышение уровня фекального кальпротектина у детей с пищевой аллергией по сравнению со здоровыми детьми: средний уровень кальпротектина у здоровых младенцев составил 141 мкг/г (41–373 мкг/г), у детей с аллергией – 410 мкг/г (168–1739 мкг/г), что значительно превышало уровень фекального кальпротектина в здоровой группе ($z = -9,335$, $p < 0,001$). Через 8 нед. диетического вмешательства в виде исключения белка коровьего молока в питании матери у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, и замены молочной смеси на смесь на основе полного гидролиза белка либо аминокислотную смесь у детей на искусственном вскармливании среднее значение фекального кальпротектина составило 160 мкг/г (34–699 мкг/г), что коррелировало с облегчением клинической симптоматики. Таким образом, значение фекального кальпротектина отражало уровень кишечного воспаления у детей с пищевой аллергией до и после диетического вмешательства ($z = -8,173$, $p < 0,001$) [27, 28].

В исследовании, проведенном в Испании в 2016 г., уровень фекального кальпротектина также достоверно коррелировал с проявлениями АБКМ: по результатам однолетнего проспективного исследования с включением 82 младенцев в возрасте до года, у которых проводился анализ на содержание кальпротектина в кале в момент обращения, через 1 и 3 мес., были получены достоверные данные, указывающие на возможность его использования для диагностики АБКМ, но не прогнозирования клинического ответа. У 52 младенцев была заподозрена не-IgE-опосредованная реакция на коровье молоко, 30 здоровых детей вошли в контрольную группу [29]. После 4-недельной элиминационной диеты 40 пациентов продемонстрировали улучшение состояния, у них была диагностирована не-IgE-опосредованная реакция на коровье молоко. У 20 пациентов наблюдалось минимальное улучшение или отсутствие эффекта, и они были включены в группу гастроинтестинальных проявлений, не ассоциированных с АБКМ.

На момент обращения в группе АБКМ уровень фекального кальпротектина составил 442,65 мкг/г, в группе гастроинтестинальных проявлений – 268,58 мкг/г и в группе здоровых детей – 100,30 мкг/г, и на фоне соблюдения элиминационной диеты было обнаружено статистически значимое снижение в группе не-IgE-опосредованной АБКМ – до 228,51 мкг/г через 1 мес. и 92,78 мкг/г через 3 мес. соблюдения диеты. В качестве чувствительного для АБКМ уровня фекального кальпротектина было предложено

значение 138 мкг/г, при превышении которого вероятность наличия АБКМ увеличивалась до 8%, а уменьшение ниже этого уровня исключало заболевание. Однако значимые различия были получены только у пациентов с диареей или гематохезией, которые являются наглядными симптомами кишечного воспаления, и не были получены у пациентов с изменениями массы тела, беспокойством и срыгиваниями, которые также демонстрируют пациенты с АБКМ. Кроме того, учитывая полученный результат, в котором повышение фекального кальпротектина более 110 мкг/г имело специфичность 50% (площадь под ROC-кривой 0,68; 95%-й доверительный интервал 0,48–0,89), исследователи сделали вывод, что фекальный кальпротектин не может считаться удовлетворительным маркером для прогнозирования положительного клинического ответа на элиминацию белка коровьего молока из рациона [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, полученные в ходе многолетних исследований, все еще остаются противоречивыми, и полного консенсуса в вопросе использования фекального кальпротектина как маркера АБКМ не достигнуто: некоторые исследования демонстрируют положительные результаты, некоторые – отсутствие корреляции [31, 32]. Необходимо дальнейшее изучение возможности использования фекального кальпротектина в качестве лабораторного маркера на более масштабных выборках и оценка чувствительности и специфичности в разных возрастных группах.



Поступила / Received 15.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.07.2024

Принята в печать / Accepted 10.07.2024

Список литературы / References

- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindselev-Jensen C et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. <https://doi.org/10.1111/all.12429>.
- Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, Villa MP, Di Nardo G. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100471. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100471>.
- Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006;117(4):e760–768. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1069>.
- Ozen A, Gulcan EM, Ercan Saricoban H, Ozkan F, Cengizlier R. Food Protein-Induced Non-Immunoglobulin E-Mediated Allergic Colitis in Infants and Older Children: What Cytokines Are Involved? *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(1):61–68. <https://doi.org/10.1159/000441471>.
- Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):590–592.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.005>.
- Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>.
- Martin VM, Virkud YV, Phadke NA, Su KW, Seay H, Atkins MR et al. Increased IgE-Mediated Food Allergy With Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis. *Pediatrics*. 2020;146(3):e20200202. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0202>.
- Perkin MR, Logan K, Bahnson HT, Marrs T, Radulovic S, Craven J et al. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1606–1614.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.045>.
- Tran KL, Wisner EL, Jeha GM, Wall LA. Development of IgE-mediated food allergies in children with history of food protein-induced allergic proctocolitis: a series of five cases. *Front Allergy*. 2024;5:1354106. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1354106>.
- Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(2):386–413. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003897>.
- Edgeworth J, Gorman M, Bennett R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *J Biol Chem*. 1991;266(12):7706–7713. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)89506-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)89506-4).
- Kido J, Hayashi N, Kataoka M, Nagata T. Calprotectin expression in human monocytes: induction by porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1beta. *J Periodontol*. 2005;76(3):437–442. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.3.437>.
- Klempert M, Melkonyan H, Nacken W, Wiesmann D, Holtkemper U, Sorg C. The heterodimer of the Ca²⁺-binding proteins MRP8 and MRP14 binds to arachidonic acid. *FEBS Lett*. 1997;408(1):81–84. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00394-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00394-3).
- Gheibi N, Ghorbani M, Shariatifar H, Farasat A. Effects of unsaturated fatty acids (Arachidonic/Oleic Acids) on stability and structural properties of Calprotectin using molecular docking and molecular dynamics simulation approach. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230780>.
- Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. 2021;70(10):1978–1988. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324855>.
- Kerkhoff C, Vogl T, Nacken W, Sopalla C, Sorg C. Zinc binding reverses the calcium-induced arachidonic acid-binding capacity of the S100A8/A9 protein complex. *FEBS Lett*. 1999;460(1):134–138. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)01322-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(99)01322-8).
- Rashed Y. Fecal Calprotectin in Children Can Differentiate Between Different Gastrointestinal Diseases. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(8):773–778. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8367>.
- Pirr S, Richter M, Fehlhaber B, Pagel J, Härtel C, Roth J et al. High Amounts of S100-Alarmins Confer Antimicrobial Activity on Human Breast Milk Targeting Pathogens Relevant in Neonatal Sepsis. *Front Immunol*. 2017;8:1822. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01822>.
- Willers M, Ulas T, Völger L, Vogl T, Heinemann AS, Pirr S et al. S100A8 and S100A9 Are Important for Postnatal Development of Gut Microbiota and Immune System in Mice and Infants. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2130–2145.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.019>.
- Zhu Q, Li F, Wang J, Ma J, Sheng X. Upregulation of calprotectin in mild IgE-mediated ovalbumin hypersensitivity. *Oncotarget*. 2017;8(23):37342–37354. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16954>.
- Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int*. 2013;62(3):297–307. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RA-0542>.
- Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(1):67–73. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00907.x>.
- Lee YW, Lee KM, Lee JM, Chung YY, Kim DB, Kim YJ et al. The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Korean J Intern Med*. 2019;34(1):72–80. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.324>.
- Lendvai-Emmert D, Emmert V, Makai A, Fusz K, Prémusz V, Eklics K et al. Fecal calprotectin levels in pediatric cow's milk protein allergy. *Front Pediatr*. 2022;10:945212. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.945212>.
- Savino F, Castagno E, Calabrese R, Viola S, Oggero R, Miniero R. High faecal calprotectin levels in healthy, exclusively breast-fed infants. *Neonatology*. 2010;97(4):299–304. <https://doi.org/10.1159/000255161>.
- Beşer OF, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Cokuğraş H, Cokuğraş FÇ. Can Fecal Calprotectin Level Be Used as a Markers of Inflammation in the Diagnosis and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(1):33–38. <https://doi.org/10.4168/aa.2014.6.1.33>.
- Qiu L, Wang J, Ren F, Shen L, Li F. Can fecal calprotectin levels be used to monitor infant milk protein allergies? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):132. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00636-0>.
- Мигачева НБ, Печуров ДВ, Каганова ТИ, Сушкова ТВ. Влияние приема синбиотического комплекса, содержащего Lactobacillus rhamnosus GG и фруктоолигосахариды, на динамику уровня фекального кальпротектина у детей первого года жизни. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(1):33–39. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-33-39>.
- Migacheva NB, Pechukurov DV, Kaganova TI, Sushkova TV. Effect of a synbiotic containing Lactobacillus rhamnosus GG and fructooligosaccharides on the dynamics of the level of fecal calprotectin in children of first year of life. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(1):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-33-39>.

29. Макарова СГ, Лаврова ТЕ, Новик ГА. Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии. *Лечащий Врач*. 2023;(6):20–28. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.003>.
Makarova SG, Lavrova TE, Novik GA. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy. *Lechaschi Vrach*. 2023;(6):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.003>.
30. Trillo Belizón C, Ortega Páez E, Medina Claros AF, Rodríguez Sánchez I, Reina González A, Vera Medialdea R, Ramón Salguero JM. Calprotectina fecal como apoyo al diagnóstico en la alergia a las proteínas de leche de vaca no IgE mediada. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(6):318–323. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.007>.
31. Ataee P, Zoghali M, Nikkhoo B, Ghaderi E, Mansouri M, Nasiri R, Eftekhari K. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Response to Mother's Diet in Breast-Fed Infants with Cow's Milk Allergy Colitis. *Iran J Pediatr*. 2018;28(4):e66172. <https://doi.org/10.5812/ijp.66172>.
32. Díaz M, Guadamuro L, Espinosa-Martos I, Mancabelli L, Jiménez S, Molinos-Norniella C et al. Microbiota and Derived Parameters in Fecal Samples of Infants with Non-IgE Cow's Milk Protein Allergy under a Restricted Diet. *Nutrients*. 2018;10(10):1481. <https://doi.org/10.3390/nu10101481>.

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, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-педиатр, гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Дмитриева Диана Кирилловна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitrievadi@mail.ru

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; katrinscor@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics Named After Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics Named After Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Diana K. Dmitrieva, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics Named After Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitrievadi@mail.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Head of Pediatrics Department, Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilov-tsev St., Moscow, 125373, Russia; katrinscor@mail.ru

Результаты применения биологически активных добавок к пище у детей с признаками астении и астенопии

М.А. Фролов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>, frolovma@rambler.ru

Н.А. Саховская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2637-4700>, natata-s-a@yandex.ru

К.А. Казакова², <https://orcid.org/0000-0002-2747-1852>, ponomareva_kseni@mail.ru

В.С. Лучин³, <https://orcid.org/0000-0002-1182-0069>, luchin@queisser.ru

Т.И. Гавриленко¹, <https://orcid.org/0009-0004-5282-3698>, tgavrilenko97@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² СМ-клиника; 121359, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7А, стр. 22

³ Квайссер Фарма; 127018, Россия, Москва, Октябрьский переулок, д. 8, стр. 1

Резюме

Введение. В последние несколько лет офтальмологи отмечают значительное увеличение пациентов с признаками астении и астенопии. Известно, что полноценное питание, поступление с пищей достаточного количества витаминов и микроэлементов, соблюдение режима труда и отдыха являются необходимым условием в профилактике и устранении клинических проявлений данных состояний.

Цель. Оценить у детей с признаками астении и астенопии результаты применения биологически активных добавок к пище Doppelherz® Kinder Омега-3 для детей с 7 лет и Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей.

Материалы и методы. В исследование вошли 90 детей с признаками реактивной астении и астенопии в возрасте от 7 до 12 лет. Пациенты 1-й группы получали БАД Doppelherz® Kinder Омега-3 для детей с 7 лет; 2-й – БАД Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей; 3-й – не получали БАД и витамины.

Результаты. Опросник CISS выявил уменьшение признаков астенопии в 1-й группе, менее выраженное – во 2-й, незначительное – в 3-й. Шкала Свенсона показала снижение степени невнимательности в 1-й группе, снижение степени невнимательности и импульсивности во 2-й группе. Опросник И.К. Шаца выявил, что астения уменьшилась в 1-й группе с выраженной до умеренной, во 2-й – с выраженной до реакции утомления. Во всех группах на общих рекомендациях отмечено повышение запаса относительной аккомодации. Пупиллография свидетельствует об уменьшении напряжения аккомодации, больше выраженного во 2-й группе, чем в 1-й, незначительное – в 3-й. Проба Норна и высота стояния слезного мениска подтверждает улучшение состояния слезной пленки, больше выраженное в 1-й группе, чем во 2-й.

Обсуждение. В стратегии лечения астении выделяют 3 базовых направления: этиопатогенетическая, неспецифическая и симптоматическая терапия. Целенаправленное введение в рацион ребенка витаминно-минеральных комплексов является обоснованным и неотъемлемым звеном в патогенетическом лечении астении и астенопии.

Заключение. По сравнению с группой контроля, в группе пациентов, принимавших БАД с омега-3 для детей с 7 лет, отмечено уменьшение признаков астенопии, улучшилось состояние слезной пленки, уменьшились признаки невнимательности за счет повышения концентрации внимания, улучшилась память. В группе пациентов, принимавших БАД мультивитамины для детей жевательные пластинки со вкусом малины, отмечено уменьшение признаков астении, улучшилось состояние слезной пленки.

Ключевые слова: астения, астенопия, пупиллография, витаминно-минеральный комплекс, омега-3, мультивитамины

Для цитирования: Фролов МА, Саховская НА, Казакова КА, Лучин ВС, Гавриленко ТИ. Результаты применения биологически активных добавок к пище у детей с признаками астении и астенопии. *Медицинский совет*. 2024;18(11):145–154. <https://doi.org/10.21518/ms2024-263>.

Конфликт интересов: В.С. Лучин является сотрудником «Квайссер Фарма». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of the use of biologically active food additives in children with signs of asthenia and asthenopia

Mikhail A. Frolov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>, frolovma@rambler.ru

Natalya A. Sakhovskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2637-4700>, natata-s-a@yandex.ru

Ksenia A. Kazakova², <https://orcid.org/0000-0002-2747-1852>, ponomareva_kseni@mail.ru

Vadim S. Luchin³, <https://orcid.org/0000-0002-1182-0069>, luchin@queisser.ru

Tatiana I. Gavrilenko¹, <https://orcid.org/0009-0004-5282-3698>, tgavrilenko97@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² SM-Clinic; 7A, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 121351, Russia

³ Queisser Pharma; 8, Bldg. 1, Oktyabrsky Lane, Moscow, 127018, Russia

Abstract

Introduction. According to ophthalmologists, the number of patients with signs of asthenia and asthenopia has increased substantially over the past few years. It is a known fact that good nutrition, adequate intake of vitamins and minerals with diet, compliance with work-rest regime is a necessary condition for the prevention and elimination of clinical presentations of these pathologies.

Aim. To assess the results of the use of biologically active food additives Doppelherz® Kinder Omega-3 for children from 7 years old and Doppelherz® Kinder multivitamins for children in paediatric population with signs of asthenia and asthenopia.

Materials and methods. A total of 90 children aged 7-12 years with signs of reactive asthenia and asthenopia were included in the study. Patients in group 1 received the biologically active food additive Doppelherz® Kinder Omega-3 for children from 7 years old; patients in group 2 – Doppelherz® Kinder multivitamins for children; patients in group 3 – did not receive any biologically active food additives or vitamins.

Results. The CISS questionnaire showed a reduction in the severity of signs of asthenopia in group 1, less pronounced reduction of signs in group 2, and insignificant reduction in group 3. The Swanson scale showed a decrease in the degree of inattention in group 1, a decrease in the degree of inattention and impulsivity in group 2. I.K. Shats questionnaire showed that asthenia decreased from severe to moderate in group 1, and from severe to a fatigue reaction in group 2. In all groups that complied with the general recommendations, an increase in the relative accommodation reserve was observed. Evidence from pupillography indicates decreased accommodation tension, which was more pronounced in group 2 as compared with group 1, and insignificant in group 3. The Norn test and the tear meniscus height values confirmed an improvement in the tear film status, which was more pronounced in group 1 than in group 2.

Discussion. There are three main directions of the treatment strategy for asthenia: etiopathogenetic, nonspecific and symptomatic therapy. Targeted addition of vitamin and mineral complexes to a child's diet is a reasonable and integral part of the pathogenetic treatment of asthenia and asthenopia.

Conclusion. A decrease in signs of asthenopia, improvement of the tear film state, reduction in signs of inattention due to increased concentration, and improvement of memory was observed in the group of patients who used the biologically active food additives with omega-3 for children from 7 years old, as compared to the control group. A decrease in signs of asthenia, and improvement of the tear film state was observed in the group of patients who used multivitamins for children – chew strips with raspberry flavour.

Keywords: asthenia, asthenopia, pupillography, vitamin and mineral complex, Omega-3, multivitamins

For citation: Frolov MA, Sakhovskaya NA, Kazakova KA, Luchin VS, Gavrilenko TI. Results of the use of biologically active food additives in children with signs of asthenia and asthenopia. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):145–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-263>.

Conflict of interest: V.S. Luchin is employed by Queisser Pharma. The remaining authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из серьезнейших проблем нашего времени является неконтролируемое использование разнообразных цифровых устройств, и, как следствие этого, в практике врачей таких специальностей, как неврология, офтальмология, педиатрия, значительно увеличилась численность пациентов с астенией и астинопией. Пациенты офтальмологов стали чаще жаловаться на дискомфорт, боль в глазных яблоках, повышенную зрительную утомляемость, головную боль [1].

Астения, или астенический синдром, в наши дни является одним из наиболее распространенных синдромов в клинической практике любого врача. Это связано с напряженным ритмом жизни, снижением стойкости к стрессу в условиях дефицита времени, переизбытком информации и стремительной урбанизацией. По данным мировых публикаций, данное состояние предопределяется синдромом хронической усталости и представляет собой самостоятельное заболевание. Его отличительной чертой является слабость, выраженная до такой степени, что ограничивает способность человека выполнять повседневные действия [2].

В этиопатогенетической классификации выделяют первичную (или реактивную) и вторичную (или органическую, соматогенную) астению. Реактивная астения возникает у исходно здоровых лиц и является результатом нарушения компенсации адаптивных возможностей организма в условиях биологического (сезонный авитаминоз, низкокалорийная диета, монотонная деятельность,

перетренированность у спортсменов, десинхроноз) и эмоционального стресса (выполнение ответственной работы, отсутствие эмоциональной разгрузки, соревнования, экзамы). Она также может развиваться в период реконвалесценции заболеваний (после инфекционных заболеваний, операций, травм), которая определяется наличием четкой связи с провоцирующим фактором и характеризуется преходящим характером астенического синдрома.

Органическая астения развивается на фоне соматических, инфекционных, эндокринных, психических заболеваний. В патогенезе вторичной астении играют роль непосредственное повреждение центральной нервной системы (депрессия), влияние коморбидных факторов, действие лекарственных медикаментов, используемых для лечения основного заболевания. Клиническая картина соматогенной астении, помимо астенических симптомов, включает признаки основного заболевания и реакцию личности на болезнь [2, 3].

Что касается астенического синдрома в офтальмологии, Экспертным советом по аккомодации и рефракции (ЭСАР) было сформулировано определение понятия «астенопия» – это функциональное расстройство зрения с характерными симптомами, при котором выполнение зрительной работы затруднено или невозможно [4].

ЭСАР выделяет 4 вида астинопии:

1) аккомодационная (или рефракционно-аккомодационная), связанная с нарушениями в системе рефракции – аккомодации;

2) мышечная (или моторная), связанная с нарушениями в монокулярных и содружественных движениях глаз;

3) сенсорная (или нейрорецептивная), связанная с нарушением переработки зрительных сигналов в нервные импульсы;

4) психоэмоциональная, связанная с нарушениями психологической адаптации к зрительной работе.

Нередко офтальмологу приходится сталкиваться со смешанными формами, потому что нарушения связаны между собой и усугубляют течение друг друга. Зачастую не удается определить, какие из этих нарушений первичны [5, 6].

В развитии астенопии выделяют 3 стадии зрительного утомления:

1) стадия компенсации: характеризуется кратковременными изменениями функций зрения, которые являются проявлениями физиологического зрительного утомления – нормального состояния, возникающего в результате зрительной нагрузки; при данной стадии не снижается общая трудоспособность и все изменения проходят после запланированного отдыха (от 30 мин до 10 ч);

2) стадия субкомпенсации: характеризуется продолжительными изменениями функций зрения, которые являются проявлениями зрительного переутомления, при зрительно-напряженной работе компенсация может быть нестойкой, симптомы зрительного утомления проходят только после продолжительного отдыха – 1–2 суток; функциональные нарушения в аккомодационной системе могут обнаруживаться даже через более длительное время после окончания работы;

3) стадия декомпенсации: характеризуется стойкими изменениями функций зрения, которые являются симптомами зрительного переутомления и приводят к формированию необратимых рефракционно-аккомодационных нарушений.

Известно, что полноценное питание, поступление достаточного количества витаминов и микроэлементов с пищей, соблюдение режима труда и отдыха являются необходимым условием в профилактике и устранении клинических проявлений астенопии [7–10].

На сегодняшний день фармацевтическими компаниями предлагается большое количество разнообразных по составу витаминно-минеральных комплексов, рекомендованных в том числе для педиатрической практики, однако вопрос о выраженности их терапевтического эффекта при определенных соматических состояниях остается спорным, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, которые позволят более точно определить возможный спектр применения и эффективность таких комплексов в педиатрической практике [9, 11–15].

Данная статья посвящена исследованию влияния биологически активных добавок (БАД) Doppelherz® Kinder Омега-3 для детей с 7 лет и Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей (производитель – «Квайссер Фарма ГмБХ и Ко. КГ», Германия) у детей с признаками астении и астенопии. В состав Doppelherz® Kinder Омега-3 для детей с 7 лет входят полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3 (300 мг), витамины А (600 мкг), Е (10 мг), D₃ (5 мкг). В состав Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей входят витамины А (125 мкг), Е (1,75 мг), С (15 мг),

В₆ (0,25 мг), В₁₂ (0,45 мг), D₃ (1,25 мкг), холин (10 мг), никотинамид (3 мг), цинк (1,75 мг), витамин В₅ (пантотеновая кислота, 1 мг), витамин В₉ (фолиевая кислота, 50 мкг), йод (10 мкг), биотин (витамин Н или В₇, 5 мкг).

Цель – оценить у детей с признаками астении и астенопии результаты применения БАД Doppelherz® Kinder Омега-3 для детей с 7 лет и Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей (производитель – «Квайссер Фарма ГмБХ и Ко. КГ», Германия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 90 детей (180 глаз) с признаками реактивной астении и астенопии в возрасте от 7 до 12 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 30 пациентов (60 глаз), получавшие Doppelherz® Kinder Омега-3 для детей с 7 лет; 2-ю группу – 30 пациентов (60 глаз), получавшие БАД Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей жевательные пластинки со вкусом малины; 3-ю группу (контрольную) – 30 пациентов (60 глаз), не получавшие никаких БАД. Средний возраст пациентов составил от 7 до 12 лет: в 1-й группе – $9,27 \pm 0,34$, во 2-й группе – $9,05 \pm 0,29$, в 3-й группе – $9,60 \pm 0,31$ года.

Критериями включения в исследование являлись:

- школьный возраст от 7 до 12 лет (детский возраст, классификация возрастных групп по Всемирной организации здравоохранения);
- признаки диагностированной реактивной астении, астенопии;
- наличие возможности и желания осуществлять посещения и процедуры, предусмотренные данным исследованием;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критериями исключения являлись:

- признаки соматогенной астении;
 - повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата;
 - прием дополнительных лекарственных средств, а также других витаминов, микроэлементов, БАД, которые могли бы повлиять на результаты данного исследования.
- Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, а также проба Норна, исследование высоты слезного мениска, измерение запаса относительной аккомодации, пупиллография («Кератограф 5М, OCOLUS Optikgerate GmbH», Германия). Дополнительно проводили анкетирование родителей и детей с использованием:
- опросника CISS для выявления степени выраженности астенопии;
 - шкалы Свенсона (SNAP-IV) для оценки родителями степени импульсивности, гиперактивности, снижения концентрации внимания у детей
 - опросника для диагностики астении И.К. Шаца.

Решение включить в исследование пробу Норна, а также определение высоты стояния слезного мениска объясняется содержанием в БАД Doppelherz® Омега ПНЖК омега-3, а также витаминов, влияющих в том числе на липидный обмен [16–19].

Что касается пупиллографии, зрачковый рефлекс на свет является полезным диагностическим инструментом для проверки целостности функций сенсорных и двигательных отделов глаза. Пупиллография представляет собой современный метод динамической регистрации величины зрачка. На сегодняшний день этот метод нашел широкое применение во многих областях медицины, таких как офтальмология, неврология. Пупиллометрия использовалась в психологических исследованиях как маркер интенсивности умственной деятельности и изменений в психических состояниях [20, 21]. На нервном уровне эта реакция зрачков связана с активацией голубого пятна, ядра ствола мозга и центра норадренергической системы, который участвует в возбуждении и распределении [22]. Исследования зрачков могут дать представление о дефиците когнитивных способностей, возникающем в результате неврологических расстройств [20, 21, 23–25].

Для получения четкого изображения расположенных на близком расстоянии предметов под действием парасимпатической иннервации происходит сокращение цилиарной мышцы и сужение зрачка. Зрачки могут сужаться сильнее, чем в норме, когда глаза длительно фиксируются на ближнем объекте. Когда мы находимся в состоянии стресса, преобладает влияние симпатической нервной системы, которая влечет за собой нарушение процесса аккомодации и реакции зрачка. Происходит стимуляция симпатических нервов, которые возбуждают радиальные волокна радужки, вызывая тем самым расширение зрачка [26]. Таким образом, пупиллография косвенным образом позволяет судить о степени напряжения аккомодации.

Оценка безопасности лечения проводилась на основании регистрации нежелательных явлений путем анализа жалоб и субъективных симптомов, оценки и интерпретации результатов инструментальных методов обследования, а также выраженности этих изменений. Всем пациентам было рекомендовано сбалансированное питание, максимально возможное ограничение работы с электронными носителями, ежедневная гимнастика для глаз по Э.С. Аветисову, физическая активность и здоровый сон.

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 22. Обработка полученных результатов проводилась методами описательной и сравнительной статистики. Описательные методы включали вычисление среднего значения и стандартного отклонения. С учетом распределения данных, отличающегося от нормального, для сравнения групп использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Статистически значимые различия определялись при уровне вероятности безошибочного суждения 0,95, или $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели рефракции глаза были сопоставимы во всех исследуемых группах (табл. 1). Спустя 1 и 2 мес. наблюдений отмечено повышение запаса относительной аккомодации во всех 3 группах ($p > 0,001$) (табл. 2).

● **Таблица 1.** Показатели рефракции глаза в исследуемых группах

● **Table 1.** Eye refraction values in the study groups

Рефракция	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	3-я группа (n = 30)
Гиперметропия	2	3	2
Эмметропия	12	10	15
Миопия слабой степени	13	11	10
Миопия средней степени	3	6	3
Миопия высокой степени	–	–	–
Астигматизм	7	5	7

● **Таблица 2.** Динамика показателя запаса относительной аккомодации в исследуемых группах

● **Table 2.** Changes in relative accommodation reserve values in the study groups

Группа	До исследования	Через 1 месяц	p	Через 2 месяца	p
1-я	$-2,94 \pm 0,15$	$-3,68 \pm 0,14$	$<0,001^*$	$-4,00 \pm 0,13$	$<0,001^*$
2-я	$-2,79 \pm 0,16$	$-3,74 \pm 0,15$	$<0,001^*$	$-4,21 \pm 0,16$	$<0,001^*$
3-я	$-2,82 \pm 0,16$	$-3,72 \pm 0,16$	$<0,001^*$	$-4,10 \pm 0,17$	$<0,001^*$

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

По данным пупиллографии, в 1-й группе по сравнению с исходными данными зафиксировано постепенное значимое уменьшение минимального диаметра зрачка и повышение максимального через 1 и 2 мес. наблюдения, что говорит о снижении напряжения аккомодации. Статистически значимых различий среднего диаметра зрачка не зафиксировано на протяжении всего периода наблюдения. Во 2-й группе пациентов, принимавших БАД Доппельгерц® Kinder мультивитамины для детей, по результатам пупиллографии произошло повышение реактивности зрачка на свет. Спустя 1 и 2 мес. наблюдения уменьшился минимальный, повысился максимальный, уменьшился средний диаметр зрачка ($p < 0,001$). Полученный результат свидетельствует о регрессе напряжения аккомодации, что было больше выражено через 2 мес. В контрольной группе спустя 1 мес. на обоих глазах зафиксировано достоверное уменьшение минимального диаметра зрачка и недостоверное увеличение максимальной ширины зрачка. Спустя 2 мес. значимо уменьшился средний диаметр зрачка (табл. 3).

В 1-й и 2-й группах значимо повысилось время разрыва слезной пленки, больше выраженное в группе пациентов, принимавших БАД Доппельгерц® Kinder Омега-3. В 3-й группе достоверного изменения времени разрыва слезной пленки не зафиксировано (табл. 4). В 1-й и 2-й группах отмечено улучшение состояния слезной пленки, повысилась высота стояния слезного мениска, больше выраженная в группе пациентов, принимавших БАД Доппельгерц® Kinder Омега-3. В 3-й группе достоверных изменений не зафиксировано (табл. 5).

Для оценки степени астенопии, астении, гиперактивности, концентрации внимания проводилось анкетирование.

- **Таблица 3.** Динамика показателей пупиллографии в группах
 ● **Table 3.** Changes in pupillography findings in groups

Показатель d зрачка	Глаз	До исследования	Через 1 месяц	p	Через 2 месяца	p
1-я группа						
Min	OD	1,99 ± 0,10	1,60 ± 0,10	<0,001*	1,53 ± 0,11	<0,001*
	OS	1,97 ± 0,18	1,70 ± 0,14	<0,001*	1,58 ± 0,11	<0,001*
Max	OD	7,00 ± 0,09	7,31 ± 0,07	<0,001*	7,36 ± 0,07	<0,001*
	OS	7,05 ± 0,77	7,22 ± 0,07	<0,001*	7,27 ± 0,07	<0,001*
Med	OD	6,05 ± 0,10	6,04 ± 0,11	0,849	6,05 ± 0,11	0,815
	OS	6,06 ± 0,10	6,04 ± 0,10	0,281	6,15 ± 0,11	0,332
2-я группа						
Min	OD	2,29 ± 0,20	1,57 ± 0,09	<0,001*	1,29 ± 0,05	<0,001*
	OS	2,26 ± 0,22	1,51 ± 0,11	<0,001*	1,31 ± 0,06	<0,001*
Max	OD	6,29 ± 0,14	6,51 ± 0,11	<0,001*	6,64 ± 0,11	<0,001*
	OS	6,07 ± 0,21	6,46 ± 0,11	<0,001*	6,56 ± 0,10	<0,001*
Med	OD	5,46 ± 0,13	5,34 ± 0,11	<0,05*	5,28 ± 0,11	<0,050*
	OS	5,41 ± 0,14	5,31 ± 0,12	<0,05*	5,28 ± 0,12	<0,050*
3-я группа						
Min	OD	2,01 ± 0,19	1,56 ± 0,11	<0,05*	1,71 ± 0,16	0,666
	OS	2,01 ± 0,18	1,65 ± 0,12	<0,05*	1,76 ± 0,16	0,121
Max	OD	6,98 ± 0,12	7,04 ± 0,1	0,120	6,91 ± 0,12	0,482
	OS	6,78 ± 0,16	6,94 ± 0,12	0,160	6,81 ± 0,11	0,932
Med	OD	5,91 ± 0,13	5,82 ± 0,13	0,054	5,78 ± 0,13	0,058
	OS	5,90 ± 0,13	5,89 ± 0,13	0,076	5,76 ± 0,13	0,056

Примечание. Min – минимальный диаметр зрачка; max – максимальный диаметр зрачка; med – средний диаметр зрачка.

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

- **Таблица 4.** Динамика показателей пробы Норна в исследуемых группах
 ● **Table 4.** Changes in Norn test values in the study groups

Группа	Глаз	До исследования	Через 1 месяц	p	Через 2 месяца	p
1-я	OD	15,04 ± 0,72	16,66 ± 0,77	<0,001*	16,75 ± 0,60	<0,001*
	OS	15,97 ± 0,67	17,96 ± 0,73	<0,001*	18,25 ± 0,63	<0,001*
2-я	OD	15,36 ± 0,93	16,32 ± 0,88	<0,001*	16,39 ± 0,85	<0,001*
	OS	15,47 ± 0,82	16,12 ± 0,75	<0,001*	16,92 ± 0,82	<0,001*
3-я	OD	16,56 ± 0,88	16,66 ± 0,95	0,213	16,63 ± 0,77	0,121
	OS	16,59 ± 0,78	16,67 ± 0,74	0,349	16,73 ± 0,69	0,197

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Опросник CISS включает 15 вопросов на выявление различных признаков астенопии с 5 вариантами ответов: никогда – 1 балл, редко – 2 балла, иногда – 3 балла, часто – 4 балла, всегда – 5 баллов. Степень выраженности астенопии оценивается по суммарно набранным баллам.

- **Таблица 5.** Динамика высоты стояния слезного мениска в исследуемых группах

- **Table 5.** Changes in tear meniscus height values in the study groups

Группа	Глаз	До исследования	Через 1 месяц	p	Через 2 месяца	p
1-я	OD	0,49 ± 0,027	0,54 ± 0,029	<0,001*	0,61 ± 0,029	<0,001*
	OS	0,51 ± 0,031	0,57 ± 0,025	<0,001*	0,62 ± 0,026	<0,001*
2-я	OD	0,48 ± 0,040	0,49 ± 0,320	<0,05*	0,50 ± 0,040	<0,001*
	OS	0,49 ± 0,030	0,50 ± 0,300	<0,001*	0,51 ± 0,030	<0,001*
3-я	OD	0,49 ± 0,040	0,49 ± 0,030	0,950	0,49 ± 0,040	0,085
	OS	0,49 ± 0,030	0,49 ± 0,030	0,262	0,49 ± 0,030	0,097

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

В 1-й группе при работе вблизи / чтении уменьшилась утомляемость глаз, чувство дискомфорта, чувство инородного тела в глазах, повысилась концентрация внимания, запоминание того, что прочитал (p < 0,001). Во 2-й группе при работе вблизи / чтении уменьшилась утомляемость

глаз, сонливость, головные боли, повысилась концентрация внимания, снизилась частота потери текста при чтении, уменьшилось двоение и расплывчатость текста при чтении ($p < 0,001$). В 3-й группе отмечено уменьшение боли и дискомфорта в глазах при работе вблизи / чтении. Так, в 1-й и 2-й группах на фоне комплексного лечения, включающего применение БАД Доппельгерц® Kinder Омега-3 и Доппельгерц® Kinder мультивитамины для детей соответственно, наблюдалось снижение выраженности астении по опроснику CISS к концу 2-го месяца приема, при этом более значимое снижение отмечалось в 1-й группе (рис. 1). В контрольной группе субъективно, по данным опросника CISS значимых изменений выраженности астении не зафиксировано (рис. 1С).

Нежелательных явлений при назначении БАД Доппельгерц® Kinder Омега-3 и Доппельгерц® Kinder мультивитамины для детей не выявлено. Оценку безопасности проводили на основании регистрации нежелательных явлений путем анализа жалоб и субъективных симптомов, оценки и интерпретации результатов инструментальных методов обследования, а также выраженности этих изменений.

Используемая в исследовании шкала Свенсона базируется на критериях диагностики гиперкинетических расстройств. Она основана на анкетировании родителей и (или) учителей. В версии для родителей оценивается поведение и эмоциональное реагирование в ситуациях, в которых ребенок находится вместе с родителями.

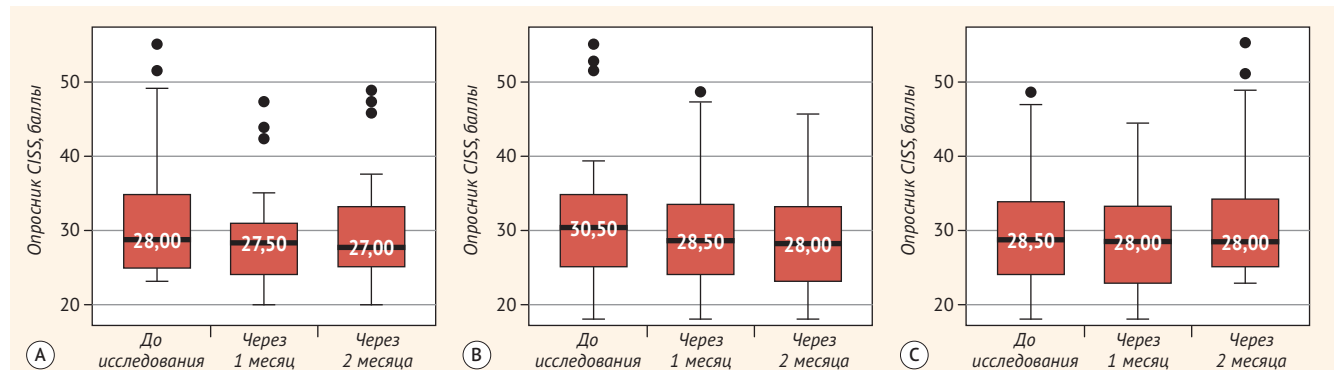
В каждой шкале оценивается 18 симптомов, представленных в виде кратких характеристик особенностей поведения и эмоционального реагирования детей в различных ситуациях: в школе, дома, публичных местах. Диагностические шкалы включают субшкалы «невнимательность», «гиперактивность», «импульсивность». В версии для родителей характеризуют следующие пункты:

- невнимательность – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17;
- гиперактивность – 2, 4, 6, 8, 10;
- импульсивность – 12, 14, 16, 18.

Заполняющий ставит пометку в клетке напротив симптома: никогда или очень редко – 0 баллов; иногда – 1 балл, часто – 2 балла; очень часто – 3 балла. Результаты оцениваются отдельно по субшкалам «невнимательность», «гиперактивность», «импульсивность», а также по общему баллу, который представляет собой сумму баллов по выделенным субшкалам.

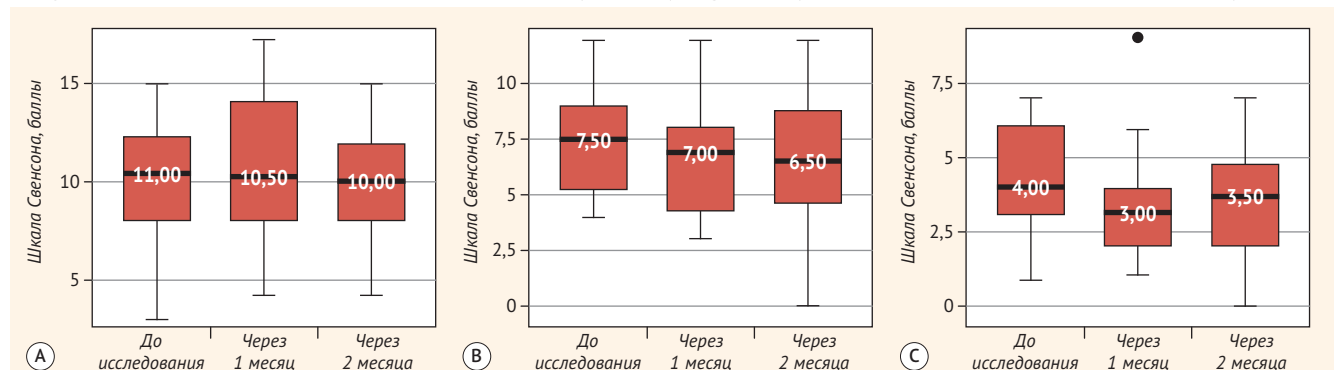
При анализе результатов опросника по шкале Свенсона (SNAP-IV) по оценке родителями степени импульсивности, гиперактивности и снижения концентрации внимания у детей наблюдались следующие результаты. В 1-й группе пациентов на фоне комплексного лечения с применением БАД Доппельгерц® Kinder Омега-3 согласно результатам опросника по шкале Свенсона (SNAP-IV) отмечалось снижение степени невнимательности, по мнению родителей, при этом значимых изменений гиперактивности и импульсивности не выявлено (рис. 2). При этом не отмечалось

● **Рисунок 1.** Динамика выраженности астении по опроснику CISS (используемый метод – критерий Фридмана)
● **Figure 1.** Changes in asthenopia severity according to the CISS questionnaire (the method used is the Friedman criterion)



А – в 1-й группе, $p < 0,001$; В – во 2-й группе, $p < 0,001$; С – в 3-й группе, $p = 0,135$.

● **Рисунок 2.** Результаты опросника по шкале Свенсона (SNAP-IV) в 1-й группе (используемый метод – критерий Фридмана)
● **Figure 2.** Results of the Swanson scale questionnaire (SNAP-IV) in group 1 (the method used is the Friedman criterion)



А – степень невнимательности, $p < 0,05$; В – гиперактивность, $p = 0,174$; С – импульсивность, $p = 0,768$.

значимых изменений уровня импульсивности детей (рис. 2С). Во 2-й группе детей на фоне комплексного лечения с применением БАД Доппельгерц® Kinder мультивитамины для детей родители отмечали постепенное снижение степени невнимательности и импульсивности на фоне курса лечения (рис. 3). По результатам оценки шкалы Свенсона (SNAP-IV) родители детей 3-й группы не отмечали положительной динамики при оценке степени невнимательности, гиперактивности и импульсивности (рис. 4).

Опросник для диагностики астении И.К. Шаца включает 11 вопросов. При ответах по шкалам I–VI выбирается один наиболее подходящий ответ, баллы по этим шкалам могут суммироваться, давая количественную характеристику выраженности астении: от 18 до 13 баллов – выраженная астения, от 12 до 7 – умеренная астения, от 6 до 1 – реакция утомления. Несмотря на условность, балльные характеристики позволяют оценивать динамику состояния до и после лечения. Ответы по шкалам VII–XI количественно не оцениваются, и при ответах на один вопрос может быть отмечено несколько пунктов. Эти симптомы могут быть проявлением как астении, так и собственно соматического страдания, но их учет важен для общей характеристики состояния ребенка.

Астения уменьшилась в 1-й группе пациентов с выраженной до умеренной ($p < 0,001$), во 2-й – с выраженной до реакции утомления ($p < 0,001$), в 3-й – с выраженной до умеренной. По результатам опросника для

диагностики астении И.К. Шаца в 1-й и 2-й группах отмечалось уменьшение признаков астении на фоне комплексного лечения, включающего применение БАД Доппельгерц® Kinder Омега-3 и Доппельгерц® Kinder мультивитамины для детей соответственно, более выраженное во 2-й группе (рис. 5). В 3-й группе также отмечается тенденция к уменьшению выраженности астении, что, однако, не подтверждается данными статистической обработки (рис. 5С).

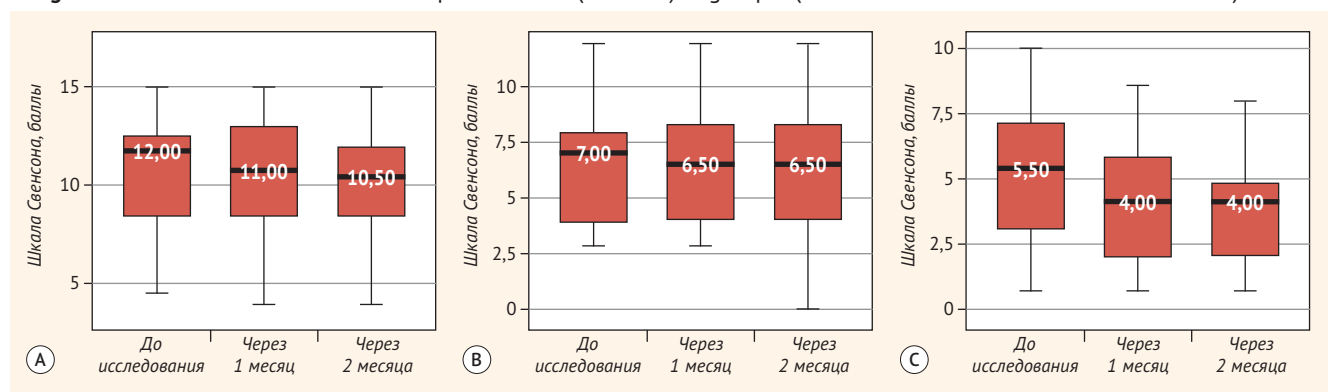
ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение астении в значительной степени зависит от вызвавших ее факторов и клинических проявлений. В стратегии лечения астении выделяются 3 базовых направления.

1) *Этиопатогенетическая терапия* должна включать мероприятия, направленные на оптимизацию режима учебы и отдыха, введение тонизирующих физических нагрузок. Важным фактором является ограничение пребывания ребенка перед экраном монитора и (или) смартфона в течение суток. Также необходимо рациональное питание, сбалансированное по белкам, жирам и углеводам, оптимальное обеспечение организма ребенка микронутриентами.

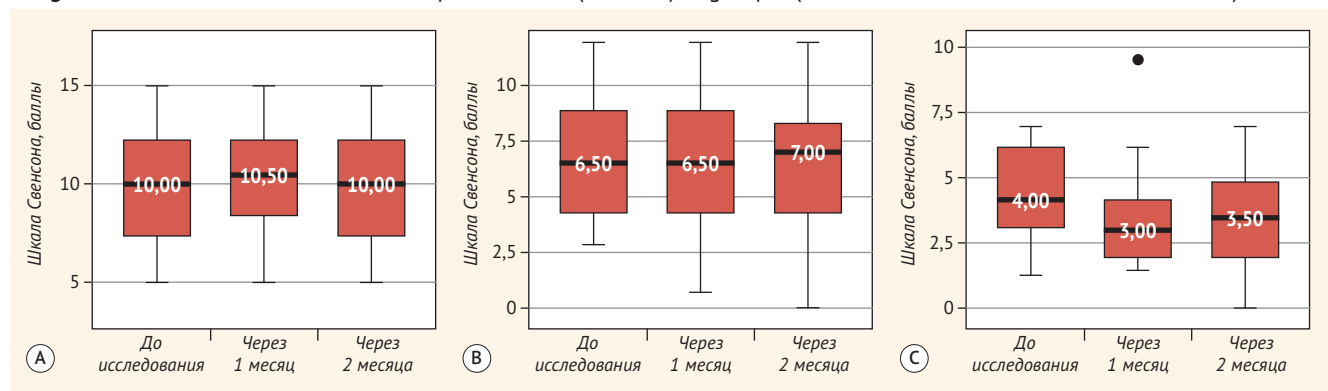
2) *Неспецифическая терапия* включает применение физических методов и медикаментозных средств.

● **Рисунок 3.** Результаты опросника по шкале Свенсона (SNAP-IV) во 2-й группе (используемый метод – критерий Фридмана)
● **Figure 3.** Results of the Swanson scale questionnaire (SNAP-IV) in group 2 (the method used is the Friedman criterion)



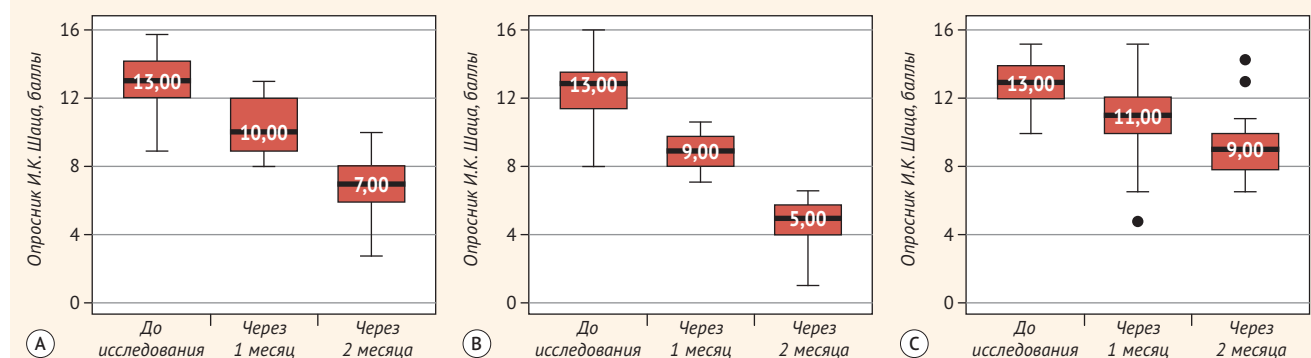
А – степень невнимательности, $p < 0,05$; В – гиперактивность, $p = 0,199$; С – импульсивность, $p < 0,05$.

● **Рисунок 4.** Результаты опросника по шкале Свенсона (SNAP-IV) в 3-й группе (используемый метод – критерий Фридмана)
● **Figure 4.** Results of the Swanson scale questionnaire (SNAP-IV) in group 3 (the method used is the Friedman criterion)



А – степень невнимательности, $p = 0,771$; В – гиперактивность, $p = 0,768$; С – импульсивность, $p = 0,174$.

- **Рисунок 5.** Результаты опросника для диагностики астении И.К. Шаца (используемый метод – критерий Фридмана)
 ● **Figure 5.** Results of the I.K. Schatz asthenia questionnaire (the method used is the Friedman criterion)



А – в 1-й группе, $p < 0,001$; В – во 2-й группе, $p < 0,001$; С – в 3-й группе, $p = 0,879$.

К физическим относятся тренировки с дозированной физической нагрузкой, гидротерапия (плавание, контрастные души), лечебная гимнастика и массаж, иглорефлексотерапия, физиотерапия (электросон). Медикаментозная терапия включает адаптогены, энерготропные препараты, антиоксиданты, витаминные комплексы с микроэлементами.

3) *Симптоматическая терапия* направлена на купирование явлений мышечной утомляемости, артериальной гипотонии или гипертензии, вестибулярных и вазомоторных расстройств, симптомов вегетативной дисфункции [3].

Таким образом, целенаправленное введение в рацион ребенка витаминно-минеральных комплексов является обоснованным и неотъемлемым звеном в патогенетическом лечении астении и астенопии [3, 8, 9, 11, 15]. Известно, что применение микроэлементов и витаминов нашло широкое применение в терапии зрительного утомления [11, 13, 14]. Было выявлено, что применение данной группы препаратов приводит к повышению остроты дневного и сумеречного зрения, улучшению пространственной контрастной чувствительности, уменьшению симптомов астенопии. Витамины А, D, Е являются важными в формировании и развитии органа зрения. Также они влияют на правильное развитие, формирование организма ребенка в целом.

Отличительной чертой БАД Doppelherz® Kinder Omega-3 для детей с 7 лет является то, что витаминно-минеральный комплекс, помимо витаминов А, D и Е, важных для роста и развития ребенка, содержит достаточное количество ПНЖК омега-3, которые играют значительную роль в физиологии человека, наиболее важными из которых являются альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислота. Основными функциями ПНЖК в организме человека является участие в формировании фосфолипидов биологических мембран всех органов и тканей (головного мозга, кардиомиоцитов, тромбоцитов и др.), также они ответственны за гидратацию глазных тканей, регенеративные процессы в них.

Отличительной чертой БАД Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей является то, что витаминно-минеральный комплекс, помимо витаминов А, D и Е, важных для роста и развития ребенка, дополнительно обогащен витаминами С, В₅, В₆, В₉, В₁₂, холином, никотинамидом, цинком, йодом, биотином, а также выпускается в виде

жевательных пастилок со вкусом малины и апельсина. Холлин, йод, цинк важны для познавательных способностей ребенка, правильного развития интеллекта и хорошей памяти. У детей дошкольного и школьного возраста от них зависит рост и развитие практически всего организма, по сути, созревание, взросление организма. Аскорбиновая кислота (витамин С), пантотеновая кислота (витамин В₅), пиридоксин (витамин В₆), фолиевая кислота (витамин В₉), цианокобаламин (витамин В₁₂), биотин (витамин Н), никотинамид (витамин РР) необходимы для получения достаточного количества энергии и играют ключевую роль в обмене жиров, белков и углеводов, поэтому очень важны для роста и развития детского организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сбалансированный прием витаминов и микроэлементов является важной составляющей в комплексном лечении пациентов с признаками астении и астенопии, в патогенезе которых важным звеном является гиповитаминоз. При выборе препарата для профилактического применения у детей с признаками астении и астенопии следует отдавать предпочтение тем средствам, которые содержат различные ретинопротекторные и антиоксидантные вещества.

Вышеперечисленным свойствам отвечает БАД Doppelherz® Kinder Omega-3 для детей с 7 лет, который рекомендован по 1 капсуле в 1 или 2 приема в день во время еды, Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей применяют у детей старше 4 лет по 1 пастилке в день, а с 11 лет – по 2 пастилки, продолжительность курса – 1 мес.

Основываясь на данных литературы и результатах проведенного исследования, можно рекомендовать прием БАД Doppelherz® Kinder Omega-3 для детей с 7 лет по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 мес. и (или) Doppelherz® Kinder мультивитамины для детей по 1 пастилке 2 раза в день 2 мес., так как они являются дополнительным источником витаминов и микроэлементов, дефицит которых является одной из составляющих причин астении и астенопии, необходимых организму и способных оказывать протективное действие на структуры глаза и организма в целом.

Поступила / Received 21.05.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2024
 Принята в печать / Accepted 15.06.2024

Список литературы / References

1. Миролюбов АВ, Кольцов АА, Новиков СА, Синюхин АБ. Анализ возможного влияния аудиовизуальных стимулов на орган зрения. Часть I. Влияние аудиовизуальных стимулов на организм человека. *Современная оптометрия*. 2011;(2):32–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ntywqz>. Mirolyubov AV, Koltsov AA, Novikov SA, Sinyukhin AB. Analysis of the possible influence of audiovisual stimuli on the organ of vision. Part I. The influence of audiovisual stimuli on the human body. *Actual Optometry*. 2011;(2):32–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ntywqz>.
2. Захарова ИН, Мумладзе ЭБ, Творогова ТМ, Пшеничникова ИИ. Астенический синдром в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2016;(16):124–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-124-130>. Zakharova IN, Mumladze EB, Tvorogova TM, Pshenichnikova II. Asthenic syndrome in the pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(16):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-124-130>.
3. Захаров ИН, Творогова ТМ, Пшеничникова ИИ, Сгибнева АИ. Астенический синдром у школьников: от риска развития до диагностики и лечения. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(1):76–83. Режим доступа: <https://pediatria.orcscience.ru/2658-6630/article/view/71112>. Zakharova IN, Tvorogova TM, Pshenichnikova II, Sgibneva AI. Asthenic syndrome in schoolchildren: from the risk of development to diagnosis and treatment. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(1):76–83. (In Russ.) Available at: <https://pediatria.orcscience.ru/2658-6630/article/view/71112>.
4. Проскурина ОВ, Тарутта ЕП, Иомдина ЕН, Страхов ВВ, Бржецкий ВВ. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(4):69–73. Режим доступа: <https://roj.igb.ru/jour/article/view/62/>. Proskurina OV, Tarutta EP, Iomdina EN, Strakhov VV, Brzhesky VV. A modern classification of asthenopias: clinical forms and stages. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(4):69–73. (In Russ.) Available at: <https://roj.igb.ru/jour/article/view/62/>.
5. Проскурина ОВ, Тарутта ЕП, Иомдина ЕН, Страхов ВВ, Бржецкий ВВ, Воронцова ТН. Классификация астенопии, предложенная экспертным советом по аккомодации и рефракции. *Современная оптометрия*. 2017;(5):3–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zbknjb>. Proskurina OV, Tarutta EP, Iomdina EN, Strakhov VV, Brzhesky VV, Vorontsova TN. Classification of asthenopias proposed by board of accommodation and refraction. *Actual Optometry*. 2017;(5):3–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zbknjb>.
6. Шаповалов СЛ, Милявская ТИ, Игнатьев СА. Основные формы астенопии. М.: Мик; 2012. 288 с.
7. Овечкин ИГ, Першин КБ, Антонюк ВД. Функциональная коррекция зрения. СПб.: АСП; 2003. 96 с.
8. Безлер ЖА. Дефицит витаминов и минералов у детей: современные методы профилактики. Минск: БГМУ; 2009. 66 с. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/5068/Дефицит%20витаминов%20и%20минералов%20у%20детей.pdf>.
9. Коровина НА, Захарова ИН, Заплатников АЛ, Обычная ЕГ. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей. *Медицинский совет*. 2013;(8):94–98. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1088>. Koovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Obnochnaya EG. Correction of vitamin and mineral deficiency in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(8):94–98. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1088>.
10. Сомов ЕЕ. Методы офтальмоэргномики. Л.: Наука; 1989. 158 с.
11. Астахов ЮС, Лисочкина АБ, Нечипоренко ПА, Титаренко АИ. Влияние перорального приема препарата Витрум Вижн Форте на состояние пациентов с аккомодационным видом астенопии. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(4):48–53. <https://doi.org/10.17816/OV2015448-53>. Astakhov YuS, Lisochkina AB, Nchiporenko PA, Titarenko AI. Vitrum Vision Forte therapy effect in patients with accommodative asthenopia. *Ophthalmology Reports*. 2015;8(4):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/OV2015448-53>.
12. Егорова ЕЮ, Юдина НВ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Слышалова НН, Хватова НВ. Эффективность сочетанной микронутриентной коррекции с использованием препарата фокус. Случай из практики. *Офтальмология*. 2011;8(3):57–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/omscnf>. Egorova EYu, Yudina NV, Gromova OA, Torshin IYu, Slyshalova NN, Khvatova NV. The efficiency of combined micronutrients correcting therapy with preparation Focus. Case report. *Oftalmologiya*. 2011;8(3):57–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/omscnf>.
13. Захарова МА, Куроедов АВ. Применение антиоксидантов в комплексной терапии компьютерного зрительного синдрома. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;16(1):54–59. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Primenenie_antioksidantov_v_kompleksnoy_terapiikompyuternogo_zritel'nogo_sindroma/. Zakharova MA, Kuroedov AV. Antioxidants in complex treatment of computer vision syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016;16(1):54–59. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Primenenie_antioksidantov_v_kompleksnoy_terapiikompyuternogo_zritel'nogo_sindroma/.
14. Соколов ВО, Морозова НВ, Флоренцева СС, Соколов ВВ, Веселов АВ, Морозов МА, Ершова РВ. Опыт применения лутеинсодержащего комплекса у пациентов с миопией и компьютерным зрительным синдромом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;(1):42–44. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Opyt_primeneniya_lyuteinsoderghashego_kompleksa_u_pacientov_s_miopiei_i_kompyuternym_zritel'nym_sindromom/. Sokolov VO, Morozova NV, Florentseva SS, Sokolov VV, Veselov AV, Morozov MA, Ershova RV. The experience with lutein-containing drug in patients with myopia and computer vision syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017;(1):42–44. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Opyt_primeneniya_lyuteinsoderghashego_kompleksa_u_pacientov_s_miopiei_i_kompyuternym_zritel'nym_sindromom/.
15. Старчина ЮА. Применение препарата церетон в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):81–85. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-152>. Starchina YuA. Use of cereton in neurological care. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):81–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-152>.
16. Беляева ЕС, Саховская НА, Фролов МА, Гавриленко ТИ. Полиненасыщенные жирные кислоты в офтальмологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(46):34–36. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/polinenasyshchennye_zhirnye_kisloty_v_oftalmologii.html. Belyaeva ES, Sakhovskaya NA, Frolov MA, Gavrilenko TI. Polyunsaturated fatty acids in ophthalmology. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(46):34–36. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/polinenasyshchennye_zhirnye_kisloty_v_oftalmologii.html.
17. Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, Ying GS, Szczotka-Flynn LB, Hardten DR et al. N-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1681–1690. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709691>.
18. Прозорный АА, Кривошеин АЕ, Русановский ВВ. Использование препаратов группы Омега-3 и Омега-6 жирных кислот в лечении синдрома сухого глаза. *Forcipe*. 2021;4(S1):663–664. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/3475>. Prozorny AA, Krivoshein AE, Rusanovsky VV. The use of Omega-3 and Omega-6 fatty acids in the treatment of dry eye syndrome. *Forcipe*. 2021;4(S1):663–664. Access mode: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/3475>.
19. Бржецкий ВВ, Голубев СЮ, Лебедев ОИ, Милудин ЕС, Апостолова АС, Сувор АВ и др. Новые возможности комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза различной этиологии. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2022;12(1):151–163. Режим доступа: https://recipe.by/wp-content/uploads/2022/02/151-163_of-1-2022-t12.pdf. Brzheskiy VV, Golubev SYu, Lebedev OI, Milyudin ES, Apostolova AS, Surov AV et al. New opportunities for complex therapy in patients with dry eye syndrome of various etiologies. *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa*. 2022;12(1):151–163. (In Russ.) Available at: https://recipe.by/wp-content/uploads/2022/02/151-163_of-1-2022-t12.pdf.
20. Бабаева ЮД, Ротова НА, Сабодаш ПА. Детерминанты выполнения теста интеллекта в условиях ограничения времени. *Психологические исследования*. 2012;5(25):4. <https://doi.org/10.54359/ps.v5i25.744>. Babaeva YuD, Rotova NA, Sabadosh PA. Determinants of intellectual test performance under time pressure. *Psychological Studies*. 2012;5(25):4. (In Russ.) <https://doi.org/10.54359/ps.v5i25.744>.
21. Саховская НА, Фролов МА, Казакова КА, Колодкина МГ. История развития пупиллографии и возможности ее применения в современной офтальмологии. *Офтальмология*. 2022;19(3):475–481. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481>. Sakhovskaya NA, Frolov MA, Kazakova KA, Kolodkina MG. The history of pupillography and possibility of its using in modern ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):475–481. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481>.
22. Murphy PR, O'Connell RG, O'Sullivan M, Robertson IH, Balsters JH. Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(8):4140–4154. <https://doi.org/10.1002/hbm.22466>.
23. Murphy PR, Vandekerckhove J, Nieuwenhuis S. Pupil-linked arousal determines variability in perceptual decision making. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(9):e1003854. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003854>.
24. Alnaes D, Sneve MH, Espeseth T, Endestad T, van de Pavert SH, Laeng B. Pupil size signals mental effort deployed during multiple object tracking and predicts brain activity in the dorsal attention network and the locus coeruleus. *J Vis*. 2014;14(4):1. <https://doi.org/10.1167/14.4.1>.
25. Van den Brink RL, Murphy PR, Nieuwenhuis S. Pupil Diameter Tracks Lapses of Attention. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0165274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165274>.
26. Кошиц ИН, Светлова ОВ, Эгембердиев МБ, Гусева МГ. Традиционные и новые механизмы аккомодации и их классификация. *Российская детская офтальмология*. 2018;(3):20–36. Режим доступа: <https://eyepress.ru/referatrus/traditsionnye-i-novye-mekhanizmy-akkomodatsii-i-ikh-klassifikatsiya31-10-2023-0-32-21-276>. Koshitz IN, Svetlova OV, Egemberdiev MB, Guseva MG. Traditional and new accommodation mechanisms and their classification. *Russian Ophthalmology of Children*. 2018;(3):20–36. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/referatrus/traditsionnye-i-novye-mekhanizmy-akkomodatsii-i-ikh-klassifikatsiya31-10-2023-0-32-21-276>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – М.А. Фролов, В. С. Лучин

Написание текста – Н.А. Саховская

Сбор и обработка материала – К.А. Казакова, Н.А. Саховская, В.С. Лучин, Т.И. Гавриленко

Редактирование – М.А. Фролов, К.А. Казакова

Contribution of authors:

Study concept and design – Mikhail A. Frolov, Vadim S. Luchin

Text development – Natalya A. Sakhovskaya

Collection and processing of material – Ksenia A. Kazakova, Natalya A. Sakhovskaya, Vadim S. Luchin, Tatiana I. Gavrilenko

Editing – Mikhail A. Frolov, Ksenia A. Kazakova

Информация об авторах:

Фролов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; frolovma@rambler.ru

Саховская Наталья Анатольевна, к.м.н., врач-офтальмолог, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; СМ-клиника; 121359, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7А, стр. 22; natata-s-a@yandex.ru

Казакова Ксения Александровна, к.м.н., врач-офтальмолог, СМ-клиника; 121359, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7А, стр. 22; ponomareva_kseni@mail.ru

Лучин Вадим Сергеевич, руководитель отдела обучения, Квайссер Фарма; 127018, Россия, Москва, Октябрьский переулок, д. 8, стр. 1; luchin@queisser.ru

Гавриленко Татьяна Игоревна, врач-ординатор кафедры глазных болезней, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; tgavrilenko97@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Frolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; frolovma@rambler.ru

Natalya A. Sakhovskaya, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; SM-Clinic; 7A, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 121351, Russia; natata-s-a@yandex.ru

Ksenia A. Kazakova, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, SM-Clinic; 7A, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 121351, Russia; ponomareva_kseni@mail.ru

Vadim S. Luchin, Head of the Training Department, Queisser Pharma; 8, Bldg. 1, Oktyabrsky Lane, Moscow, 127018, Russia; luchin@queisser.ru

Tatiana I. Gavrilenko, Resident Doctor at the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; tgavrilenko97@mail.ru

Особенности пристеночной и полостной кишечной микробиоты у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, в зависимости от способа родоразрешения

Т.В. Косенкова^{1✉}, tamara.kosenkova1955@gmail.com, В.П. Новикова², Е.А. Бойцова¹, И.А. Кельмансон¹, И.Е. Зазерская¹, О.В. Лаврова³, М.Н. Болдырева^{4,5}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

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

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁴ Институт иммунологии; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

⁵ ДНК-Технология; 117587, Россия, Москва, Варшавское шоссе, д. 125

Резюме

Введение. Кишечная микробиота – сложная и уникальная по своему составу система, выполняющая в организме огромное количество разнообразных функций. Ее становление начинается еще внутриутробно.

Цель. Изучить особенности пристеночной и полостной кишечной микробиоты у детей, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести, в зависимости от способа родоразрешения.

Материалы и методы. Проведено проспективное лонгитудинальное исследование, в которое включались дети с первого дня жизни до 12 мес. Всего включено 68 детей с высоким риском развития атопии (HRA) от матерей с бронхиальной астмой, из которых 22 ребенка родились путем операции кесарева сечения и 46 – через естественные родовые пути. Качественный и количественный анализ кишечной микробиоты проводили методом реал-тайм ПЦР с группо- и видоспецифическими праймерами: у обследованных детей оценивалась динамика 4 филумов, включающих 31 микроорганизм. Забор кала ребенка и браш-биоптата из прямой кишки проводили в 7 контрольных точках измерения: в 1-е сут. после рождения и далее каждые 2 мес. до достижения ребенком возраста 1 года.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показали, что способ родоразрешения оказывает влияние на становление кишечной микробиоты: у детей, рожденных путем операции кесарева сечения, в пристеночной микробиоте, начиная с возраста 1–2, а в полостной – 3–4 мес., преобладающими микроорганизмами являлись представители филума *Firmicutes* (*Clostridium leptum* gr m.), в то время как у детей, рожденных через естественные родовые пути, все первые 8 мес. жизни в полостной и пристеночной микробиоте преобладали представители филума *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.). *Clostridium leptum* может быть маркером воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника у детей с высоким риском атопии. Исследования последних лет показали, что *Clostridium leptum* способствует секреции противовоспалительных (IL-10 и IL-12) и ингибированию продукции провоспалительного (IL-8) цитокинов, а также увеличивает количество Трег-клеток.

Выводы. Способ родоразрешения у детей с высоким риском атопии является дополнительным эпигенетическим фактором, который оказывает влияние на характер как пристеночной, так и полостной микробиоты.

Ключевые слова: беременные, бронхиальная астма, дети, кесарево сечение, естественное родоразрешение, микробиота кишечника

Для цитирования: Косенкова ТВ, Новикова ВП, Бойцова ЕА, Кельмансон ИА, Зазерская ИЕ, Лаврова ОВ, Болдырева МН. Особенности пристеночной и полостной кишечной микробиоты у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, в зависимости от способа родоразрешения. *Медицинский совет.* 2024;18(11):156–162. <https://doi.org/10.21518/ms2024-304>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the parietal and cavity intestinal microbiota in infants born to mothers with bronchial asthma, depending on the mode of delivery

Tamara V. Kosenkova^{1✉}, tamara.kosenkova1955@gmail.com, Valeriya P. Novikova², Elena A. Boytsova¹, Igor A. Kelmanson¹, Irina E. Zazerskaya¹, Olga V. Lavrova³, Margarita N. Boldyreva^{4,5}

¹ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

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

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁴ Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

⁵ DNA-Technology LLC; 125, Varshavskoye Shosse, Moscow, 117587, Russia

Abstract

Introduction. Intestinal microbiota is a complex and unique system in its composition, performing a huge number of diverse functions in the body. Its formation begins in utero.

Aim. To study the features of the parietal and cavity intestinal microbiota in children born to mothers suffering from moderate bronchial asthma, depending on the mode of delivery.

Material and methods. A prospective longitudinal study was carried out, which included children from the first day of life to 12 months. A total of 68 children at high risk of atopy (HRA) from mothers with asthma were included, of whom 22 were born by cesarean section and 46 were born through the vaginal birth canal. Qualitative and quantitative analysis of GM was carried out by real-time PCR with group- and species-specific primers: in the examined children, the dynamics of 4 phylums including 31 microorganisms was assessed. The child's feces and brush- biopsy were taken from the rectum at 7 control points of measurement.

Results and discussion. The data obtained showed that the method of delivery has an impact on the formation of the intestinal microbiota: in children born by cesarean section, in the parietal microbiota, starting from the age of 1–2 months, and in the cavity microbiota – 3–4 months, representatives of *phylum Firmicutes (Clostridium leptum gr m.)*. In children born through the vaginal birth canal, all the first 8 months of life in the cavity and parietal microbiota were dominated by representatives of *phylum Bacteroidetes (Bacteroides spp., Prevotella spp.)*. *Clostridium leptum* can be a marker of an inflammatory process in the intestinal mucosa in children at high risk of atopy. The research conducted over the past few years has found that *Clostridium leptum* promotes the secretion of anti-inflammatory (IL-10 and IL-12) and inhibition of the production of pro-inflammatory (IL-8) cytokines, and also boosts the number of Treg cells.

Conclusion. The mode of delivery in children with a high risk of atopy is an additional epigenetic factor that influences the nature of both the parietal and cerebrospinal microbiota.

Keywords: pregnant women, bronchial asthma, children, cesarean section, natural delivery, intestinal microbiota

For citation: Kosenkova TV, Novikova VP, Boytsova EA, Kelmanson IA, Zazerskaya IE, Lavrova OV, Boldyreva MN. Features of the parietal and cavity intestinal microbiota in infants born to mothers with bronchial asthma, depending on the mode of delivery. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):156–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-304>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в практику акушеров-гинекологов современных методов диагностики патологических состояний матери и плода при экспоненциальном росте числа беременных с экстрагенитальной патологией приводит к увеличению количества детей, рожденных путем абдоминального родоразрешения (АРР) [1, 2]. При этом большинство младенцев получают антибиотики [3–6], имеют отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, требуют проведения первичных реанимационных мероприятий, а в структуре их заболеваемости наиболее часто встречаются постгипоксические поражения центральной нервной системы (ЦНС), дыхательные расстройства, врожденная пневмония и др. [7, 8].

Кишечная микробиота (КМ) – сложная и уникальная по своему составу система, выполняющая в организме огромное количество разнообразных функций [9, 10]. Ее становление начинается еще внутриутробно с вертикальной передачи материнских микроорганизмов, которые содержатся в амниотической жидкости, пуповинной крови, оболочках и контактируют с плодом, при этом таксономический профиль микробиоты матки и плаценты идентичен микробиому ротовой полости матери. Во время родов ребенок получает микробиоту родовых путей, кишечную, а также кожную микробиоту матери, а после рождения

вместе с грудным молоком штаммы бактерий, транслицированные из кишечника матери, а также кожную микробиоту и микроорганизмы ротовой полости кормящей женщины [11–14]. Важную роль в процессе становления КМ, ее состава и характера микроорганизмов играют такие факторы, как масса тела матери, ее питание и образ жизни во время беременности, наличие соматических или инфекционных заболеваний, частота и длительность применения различных лекарственных препаратов и т.д., а также срок гестации и способ родоразрешения [11].

Экспозиция материнских микроорганизмов формирует устойчивую микрофлору младенца, а АРР нарушает естественную последовательность колонизации кишечника ребенка [15–17]. При кесаревом сечении (КС) отсутствует контакт с материнской цервикальной, вагинальной, кишечной микробиотой, а также микробиотой кожи промежности, что меняет модель заселения кишечника младенца микроорганизмами: в первые часы жизни контаминация кишечника бактериями происходит лишь у 27% новорожденных при АРР, в то время как при вагинальных родах – у 78%. И если при естественном родоразрешении (ЕРР) бактериальный состав кишечника младенца аналогичен материнскому при доминировании цервико-вагинальных и кишечных микроорганизмов матери (*Bacteroides*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus species*, *Prevotella*, *Atopobium*), которые

составляют 68% от общего количества представителей комменсальных бактерий, то при APP кишечник младенца в начале колонизируется бактериями, ассоциированными с кожей и ротовой полостью матери (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Veillonella* spp., *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp. и *Acinetobacter* spp.) [18–24]. При этом младенцы, рожденные с помощью планового КС, т.е. без разрыва амниотической оболочки и воздействия микробиоты родовых путей матери, характеризуются не только сниженным количеством *Bacteroides* и уменьшением их разнообразия [25–27], но и значительным уменьшением количества *Bifidobacterium* по сравнению с детьми, рожденными через естественные родовые пути (ЕРП), чья КМ аналогична материнской вагинальной с высокой представленностью *Bifidobacterium* [28–32]. Кроме того, КМ детей при APP обогащена *Enterococcus* spp., *Staphylococcus*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* и *Clostridium*, включая *C. perfringens* и *C. Difficile*, которые появляются в кишечнике уже в первые 3 дня жизни и более характерны для больничных условий, в то время как у детей, рожденных через ЕРП, *C. Difficile* встречается крайне редко [29–34].

Особенностью колонизации новорожденного при APP является заселение его кишечника микроорганизмами верхних дыхательных путей и кожи медицинского персонала (*Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, при этом в 64–82% случаев выявляются метициллин-резистентные штаммы *Staph. Aureus* [35–37]), родового зала, а также окружающей среды стационара, что способствует частой колонизации младенца госпитальными штаммами, развитию дисбиозов и инфекционных заболеваний [38–42].

По данным разных авторов, различия в микробном профиле детей при APP с 4 мес. постепенно уменьшаются и к году практически исчезают, однако даже в возрасте 12 мес. в кишечнике младенцев, рожденных путем КС, обнаруживается медленное становление и меньшее содержание популяции *Bifidobacterium* и *Bacteroidetes* вплоть до 2-летнего возраста [27, 43–46], а у некоторых детей бактерии этой группы так и не заселяли кишечник [47, 48]. Ряд авторов считают, что различия в КМ новорожденных при APP могут сохраняться до 7 лет после рождения [49].

Сегодня хорошо известно, что *Bifidobacterium* играют важнейшую роль в переключении Th-2-иммунного ответа, характерного для внутриутробного периода развития ребенка, на Th-1 путем снижения продукции провоспалительных цитокинов, что лежит в основе формирования оральной толерантности [50–53]. Нарушение естественной последовательности заселения кишечника младенца интестинальной микрофлорой в неонатальном периоде, характерное для APP, может определять сохранение и персистенцию Th2-иммунного ответа и, тем самым, препятствовать формированию толерантности, но способствовать развитию аллергического воспаления [53, 54].

Цель исследования – изучить особенности пристеночной и полостной кишечной микробиоты у детей, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести, в зависимости от способа родоразрешения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное лонгитудинальное рандомизированное исследование, в которое включались пары беременная женщина в возрасте от 18 до 35 лет и ее ребенок. Всего включено 68 детей с высоким риском развития атопии (HRA), рожденных в срок от нормально протекавшей беременности от матерей, страдающих контролируемой бронхиальной астмой (БА) средней степени тяжести и получавших базисную противовоспалительную терапию топическими ингаляционными глюкокортикостероидами во время беременности; с нормальным ИМТ; отцы детей не имели наследственной отягощенности по атопии и не страдали аллергическими заболеваниями. Среди обследованных детей 22 ребенка рождены путем планового КС (без разрыва амниотической оболочки) и 46 детей – через ЕРП. Беременные включались в исследование на 32–36-й нед. гестации после тщательного сбора анамнеза, оценки состояния здоровья и контроля БА. Критерии исключения: наличие у беременной женщины БА легкой или тяжелой степени тяжести; отсутствие базисной противовоспалительной терапии; наличие обострения БА в период беременности; тяжелые соматические, неврологические, психические или инфекционные заболевания; тяжелая акушерско-гинекологическая патология; использование антибактериальных препаратов; отказ подписывать информированное согласие; для новорожденных: недоношенность различной степени; задержка внутриутробного развития; тяжелое состояние ребенка; наличие соматических или инфекционных заболеваний в раннем неонатальном периоде; использование антибиотиков.

Контрольных точек измерения КМ было 7: 2-е–3-и сут. после рождения, далее каждые 2 мес. до достижения ребенком возраста 1 года с оценкой клинической симптоматики, а также проведения исследования в каждой точке измерения, которое включало забор кала ребенка и браш-биоптата из прямой кишки для изучения полостной и пристеночной микробиоты. Качественный и количественный анализ КМ проводили методом реал-тайм ПЦР с группо- и видоспецифическими праймерами – у обследованных детей оценивалась динамика 4 филумов, включающих 31 микроорганизм:

1) *Firmicutes* (класс *Clostridia*: род *Ruminococcus*, род *Faecalibacterium*, род *Peptostreptococcus*, род *Anaerococcus*, род *Veillonella*, род *Clostridium*; класс *Bacilli*: род *Streptococcus*, род *Staphylococcus*, род *Lactobacillus*, род *Enterococcus*);

2) *Bacteroidetes* (род *Bacteroides*, род *Prevotella*, род *Porphyromonas*);

3) *Proteobacteria* (род *Enterobacterium*, род *Acinetobacter*, род *Haemophilus*, род *Ralstonia*, род *Neisseria*, род *Helicobacter*, род *Campylobacter*, род *Pseudomonas*, вид *Pseud. Aeruginosa*);

4) *Actinobacteria* (род *Bifidobacterium*, род *Mobiluncus*, род *Atopobium*, род *Actinomyces*) в пристеночной и полостной микробиоте.

Количество каждого из определяемых групп / вида оценивали по отдельности как долю относительно бактерий в целом. Для сравнения групп использовали

непараметрический критерий Манна – Уитни. В исследуемых образцах определяли следующие показатели: контроль взятия материала (КВМ), общая бактериальная масса (ОБМ), абсолютные значения микроорганизмов с последующим расчетом относительных показателей. ПЦР-диагностика исследуемых образцов проводилась в научном подразделении ООО «ДНК-Технология» на базе DNA-Technology LLC с использованием детектирующего амплификатора ДТпрайм (производитель ООО «ДНК-Технология», Россия), обеспечивающего проведение ПЦР с автоматической регистрацией результатов в режиме реального времени. Изучали состав и проводили количественную оценку пристеночной и полостной КМ. Абсолютные значения показателей ОБМ, КВМ и диагностируемых микроорганизмов в результатах ПЦР представлены в виде десятичного логарифма (lg), который рассчитан по номеру порогового цикла и ориентировочно соответствует количеству искомым ДНК, выраженной в геном-эквивалентах в образце (ГЭ/обр.). Для более объективного анализа рассчитывались относительные количественные показатели микробиоты, отражающие количество конкретных микроорганизмов по отношению к общей бактериальной массе. Относительные показатели представлены в виде разницы десятичных логарифмов соответствующей группы микроорганизмов и ОБМ. Содержание микроорганизмов в значениях менее -2 расценивалось как доля этих бактерий в ОБМ менее 1%. Величины от -2 до -1, от -1 до -0,4, от -0,4 и выше указывали на долю микроорганизмов в ОБМ 1–10%, 10–40% и более 40% соответственно. Исследования проводились на базе ФГБУ НМИЦ имени В.А. Алмазова МЗ РФ.

Статистический анализ данных основывался на дисперсионном анализе со смешанным дизайном (mixed-design ANOVA). При этом в качестве факторов повторных измерений внутри субъектов выступали различные временные контрольные точки измерений, а также показатель, отражающий источник забора проб (внутриполостная или пристеночная проба). В качестве факторов фиксированных воздействий между субъектами выступало наличие диагноза БА у женщин. Исследовалось влияние изученных внутригрупповых и межгрупповых факторов на логарифм абсолютных величин общей бактериальной массы и бактериальной массы отдельных микроорганизмов, а также возможное взаимодействие изученных внутри- и межгрупповых факторов. В ходе выполнения дисперсионного анализа оценивалось соответствие данных допущениям о сферичности (тест Mauchly) и однородности дисперсии (тест Levene). В случаях выявления нарушений допущения сферичности осуществлялась корректировка с использованием методов Greenhouse-Geisser и Huynh-Feldt [55]. Выраженность эффекта оценивалась на основе парциального показателя η^2 , причем значения, равные 0,01; 0,06 и 0,14, рассматривались как показатели малой, средней и большой выраженности эффекта соответственно [56]. Проводилось попарное (post hoc) сопоставление отдельных показателей с коррекцией Tukey. Статистическая достоверность выявленных ассоциаций констатировалась при уровне $p < 0,05$. Для проведения анализа использовалась прикладная программа JAMOVI 2.0¹.

¹ The jamovi project. 2021. Available at: <https://www.jamovi.org/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке полученных данных было установлено, что характер родоразрешения оказывает влияние на становление как полостной, так и пристеночной микробиоты у детей с HRA с первых месяцев жизни.

У детей, рожденных через ЕРП, по отношению к пациентам, рожденным путем КС, в полостной микробиоте преобладали представители *филума Bacteroidetes*:

■ в возрасте 5–6 мес. – *Bacteroides spp.* ($p < 0,05$) и *Prevotella spp.* ($p < 0,05$);

■ 7–8 мес. – *Bacteroides spp.* ($p < 0,05$).

При этом в возрасте 9–10 мес. при естественных родах в полостной КМ отмечалось наличие высокой ОБМ с преобладанием представителей *филума Firmicutes* в виде *Streptococcus spp.* ($p < 0,05$).

При изучении полостной микробиоты у детей с HRA и АРР установлено преобладание представителей *филума Firmicutes* по отношению к детям, рожденным через ЕРП:

■ в 3–4 мес. отмечалось преобладание *Clostridium leptum gr.* ($p < 0,05$),

■ 11–12 мес. – *Staphylococcus spp.* ($p < 0,05$) и *Lactococcus lactis* ($p < 0,05$).

При анализе пристеночной микробиоты у детей, рожденных через ЕРП, на протяжении 8 мес. исследования преобладали представители *филума Bacteroidetes*:

■ в 1–2 мес. – *Bacteroides spp.* ($p < 0,05$);

■ 3–4 мес. – *Bacteroides spp.* ($p < 0,05$);

■ 7–8 мес. – *Bacteroides spp.* ($p < 0,05$); *Prevotella spp.* ($p < 0,05$);

■ 9–10 мес. – *Bacteroides spp.* ($p < 0,05$).

И в возрасте 9–10 мес. отмечалось появление высокой ОБМ и представителей *филума Firmicutes* (*Streptococcus spp.*, $p < 0,05$).

У детей, рожденных через АРР, в пристеночной микробиоте в возрасте 1–2 мес. определялись микроорганизмы, относящиеся к *филумам Firmicutes* (*Clostridium coccoides gr.*, *Clostridium leptum gr.*, $p < 0,05$) и *Bacteroidetes*, которые, однако, были представлены *Fusobacteriaceae* ($p < 0,05$). В возрасте 11–12 мес. у детей отмечалось преобладание представителей *филумов Firmicutes* (*Lactobacillaceae*, $p < 0,05$) и *Proteobacteria* (*Suterella wadsworthensis*, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что при ЕРП в полостной и пристеночной микробиоте детей, рожденных от матерей, страдающих БА, в первые 8 мес. жизни преобладали представители *филума Bacteroidetes* (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*) и только с 9–10 мес. в анализах определялись представители *филума Firmicutes* (*Streptococcus spp.*) в отличие от детей, рожденных путем КС, у которых в пристеночной микробиоте в возрасте 1–2, а в полостной – 3–4 мес. преобладающими микроорганизмами являлись представители *филума Firmicutes* (*Clostridium leptum gr.*). При этом исследования последних лет показали, что *Clostridium leptum* способствует секреции противовоспалительных (IL-10 и IL-12) и ингибированию продукции провоспалительного (IL-8) цитокинов, а также увеличивает количество Трег-клеток, что может приводить к ингибированию Th1-

Th2-, Th9- и Th17-иммунного ответа. Поэтому *Clostridium leptum* рассматривается как биомаркер воспалительных заболеваний бронхолегочной системы и кишечника [57, 58]. В возрасте 9–11 мес. у детей с АРП преобладающими микроорганизмами становятся представители филома *Firmicutes*: в полостной микробиоте *Staphylococcus spp.*, *Lactococcus lactis*, а в пристеночной – *Lactobacillaceae* в отличие от детей, рожденных через ЕРП, у которых среди представителей филома *Firmicute* как в пристеночной, так и полостной микробиоте определялись *Streptococcus spp.* При этом, по данным ряда авторов, различия в микробном профиле детей, рожденных путем АРП, с 4 мес. постепенно уменьшаются и к году практически исчезают, но даже в возрасте 12 мес. в кишечнике младенцев, рожденных путем КС, обнаруживается медленное становление и меньшее содержание популяции *Bacteroidetes* [43]. Наши исследования также подтвердили, что у детей, рожденных путем КС, представители филома *Bacteroidetes* преобладают при ЕРП как в полостной, так

и пристеночной микробиоте, в отличие от детей, рожденных путем АРП. Однако различия в составе кишечного микробиоценоза у детей, рожденных от матерей с БА, сохранялись до конца первого года жизни.

ВЫВОДЫ

Способ родоразрешения у детей с высоким риском атопии является дополнительным эпигенетическим фактором, который оказывает влияние на характер как пристеночной, так и полостной микробиоты: родоразрешение путем операции КС способствует преобладанию в кишечной микробиоте представителей филома *Firmicute*, основным из которых является *Clostridium leptum*, повышенное количество которой может быть маркером воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника.



Поступила / Received 01.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2024
Принята в печать / Accepted 20.07.2024

Список литературы / References

- Захарова ИН, Османов ИМ, Бережная ИВ, Кольцов КА, Дедикова ОВ, Кучина АЕ и др. Кесарево сечение. Оправдан ли выбор? Риски для здоровья детей. *Медицинский совет*. 2018;(17):16–21. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2691>. Zakharova IN, Osmanov IM, Berezhnaya IV, Koltsov KA, Dedikova OV, Kuchina AE et al. Cesarean section. Is the choice justified? Risks to children's health. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):16–21 (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2691>.
- Лебеденко ЕЮ, Беспалая АВ, Феоктистова ТЕ, Рымашевский МА. Анализ мировых трендов уровня кесарева сечения с использованием классификации Робсона. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):16–21. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-16-21>. Lebedenko EYu, Bespalaya AV, Feoktistova TE, Rymashevskiy MA. Analysis of global trends in caesarean section rates using the Robson classification. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-16-21>.
- Lavin T, Preen DB. Investigating Caesarean Section Birth as a Risk Factor for Childhood Overweight. *Child Obes*. 2018;14(2):131–138. <https://doi.org/10.1089/chi.2017.0034>.
- Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 2018;30(9):5091. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07631-x>.
- Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
- McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, White P. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–18. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1870402>.
- 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>.
- Henrick BM, Hutton AA, Palumbo MC, Casaburi G, Mitchell RD, Underwood MA et al. Elevated Fecal pH Indicates a Profound Change in the Breastfed Infant Gut Microbiome Due to Reduction of Bifidobacterium over the Past Century. *mSphere*. 2018;3(2):e00041-18. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00041-18>.
- Бовбель ИЭ. Современные представления о микробиоте кишечника и возможности эффективного применения пробиотиков в практике врача-педиатра. *Медицинские новости*. 2017;(2):25–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-o-mikrobiote-kishechnika-i-vozmozhnostieffektivnogo-primeneniya-probiotikovv-praktike-vracha-pediatra>. Bovbel IE. Intestinal microbiota and use of probiotics in pediatric practice. *Meditsinskie Novosti*. 2017;(2):25–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-o-mikrobiote-kishechnika-i-vozmozhnostieffektivnogo-primeneniya-probiotikovv-praktike-vracha-pediatra>.
- 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>.
- Kumar H, Collado MC, Wopereis H, Salminen S, Knol J, Roeselers G. The Bifidogenic Effect Revisited – Ecology and Health Perspectives of Bifidobacterial Colonization in Early Life. *Microorganisms*. 2020;8(12):1855. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121855>.
- Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children. *Allergol Int*. 2022;71(3):301–309. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.02.004>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.018>.
- Pandey PK, Verma P, Kumar P, Bavdekar B, Patole MS, Shouche YS. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci*. 2012;37(6):989–998. <https://doi.org/10.1007/s12038-012-9268-5>.
- Koren O, Konnikova L, Brodin P, Mysorekar IU, Collado MC. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;21(1):35–45. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00864-2>.
- Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>.
- Makino H, Kushihiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e78331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078331>.
- Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gulmezoglu AM. WHO Statement on Caesarean Section Rates. *BJOG*. 2016;123(5):667–670. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13526>.
- Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man HW, Chu MLJN et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019;0(1):4997. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13014-7>.
- 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 USA*. 2010;107(26):11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Tun HM, Bridgman SL, Chari R, Field CJ, Guttman DS, Becker AB et al. Roles of Birth Mode and Infant Gut Microbiota in Intergenerational Transmission of Overweight and Obesity From Mother to Offspring. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):368–377. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5535>.
- Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeno L, Vilaplana-Perez A, Chang X, Larsson H, Mataix-Cols D, Fernandez de la Cruz L. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910236. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10236>.

23. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, Kearney PM. Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500–508. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12351>.
24. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, Schjorring S, Kroghfelt KA, Bonnellykke K, Bisgaard H. Caesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):881–889.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.028>.
25. Polos J, Fletcher J. Caesarean section and children's health: A quasi-experimental design. *Popul Stud*. 2019;73(3):353–368. <https://doi.org/10.1080/00324728.2019.1624810>.
26. Dubois L, Valles-Colomer M, Ponsero A, Helve O, Andersson S, Kolho KL et al. Paternal and induced gut microbiota seeding complement mother-to-infant transmission. *Cell Host Microbe*. 2024;32(6):1011–1024.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.05.004>.
27. Kuziel GA, Rakoff-Nahoum S. The gut microbiome. *Curr Biol*. 2022;32(6):R257–R264. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.023>.
28. Neu J. Dysbiosis in the Neonatal Period: Role of Caesarean Section. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017;88:57–66. <https://doi.org/10.1159/000455215>.
29. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol*. 2019;27(12):997–1010. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>.
30. Gao Y, Nanan R, Macia L, Tan J, Sominsky L, Quinn TP et al. The maternal gut microbiome during pregnancy and offspring allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):669–678. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.011>.
31. Lee HL, Shen H, Hwang IY, Ling H, Yew WS, Lee YS, Chang MW. Targeted Approaches for in situ gut microbiome manipulation. *Genes (Basel)*. 2018;9(7):351. <https://doi.org/10.3390/genes9070351>.
32. Grech A, Collins CE, Holmes A, Lal R, Duncanson K, Taylor R, Gordon A. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–30. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897210>.
33. Shao Y, Forster SC, Tsaliki 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>.
34. Chawla M, Gupta R, Das B. Gut microbiome dysbiosis in malnutrition. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2022;192(1):205–229. <https://doi.org/10.1016/b.pmbts.2022.07.011>.
35. Bäckhed 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(5):690–703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>.
36. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep*. 2015;5:8988. <https://doi.org/10.1038/srep08988>.
37. Горелов АВ, Каннер ЕВ, Максимов МЛ, Ермолаева АС, Вознесенская АА, Дадашева КН. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018;(11):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.
38. Gorelov AV, Kanner EV, Maximov ML, Ermolaeva AS, Voznesenskaya AA, Dadasheva KN. Intestinal microbiota: updated evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium longum* in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(11):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.
39. Страхова СС, Самоукина АМ, Алексеева ЮА, Родионов АА, Страхов МА. Микрoэкологические биомаркеры уровня резистентности организма у новорожденных детей. *Медицина*. 2022;10(3):63–71. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2022-10-3-63-71>.
40. Strahova SS, Samoukina AM, Alekseeva UA, Rodionov AA, Strahov MA. Microecological biomarkers of the level of body resistance in newborns. *Medicine*. 2022;10(3):63–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2022-10-3-63-71>.
41. Sumilo D, Nirantharakumar K, Willis BH, Rudge GM, Martin J, Gokhale K et al. Long-term impact of pre-incision antibiotics on children born by caesarean section: a longitudinal study based on UK electronic health records. *Health Technol Assess*. 2022;26(30):1–160. <https://doi.org/10.3310/ZYZC8514>.
42. Bäckhed 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(5):690–703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>.
43. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Nomoto K, Kawashima K, Nagata S, Yamashiro Y. Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonisation of toxigenic *Clostridium perfringens* in infants. *Benef Microbes*. 2017;8(3):353–365. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0216>.
44. Янковский ДС, Антипкин ЮГ, Дымент ГС, Знаменская ТК, Шунько ЕЕ, Давыдова ЮВ. Микробная экология новорожденных: особенности формирования микробиома и профилактика его нарушений. *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. 2015;(2):93–105. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/328425982_MICROBE_ECOLOGY_OF_NEONATES_SPECIFICS_OF_MICROBIOME_FORMATION_AND_PROPHYLAXES_OF_ITS_DISORDERS.
45. Yankovskiy DS, Antipkin YuG, Dyment GS, Znamenskaya TK, Shunko EE, Davydova Yu V. Microbe ecology of neonates: specifics of microbiome formation and prophylaxes of its disorders. *Neonatology Surgery and Perinatal Medicine*. 2015;5(2):93–105. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/328425982_MICROBE_ECOLOGY_OF_NEONATES_SPECIFICS_OF_MICROBIOME_FORMATION_AND_PROPHYLAXES_OF_ITS_DISORDERS.
46. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
47. Самоукина АМ, Алексеева ЮА, Страхова СС, Страхов МА. Особенности микробиоты недоношенных новорожденных с дефицитом массы тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(4):78–86. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-78-86>.
48. Samoukina AM, Alekseeva UA, Strakhova SS, Strakhov MA. Features of microbiota in underweight premature infants. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(4):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-78-86>.
49. Shao Y, Forster SC, Tsaliki 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>.
50. Andersen V, Moller S, Jensen PB, Moller FT, Green A. Caesarean delivery and risk of chronic inflammatory diseases (Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, coeliac disease, and diabetes mellitus): a population based registry study of 2,699,479 births in Denmark during 1973–2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:287–293. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S229056>.
51. Nazmul Huda M, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014;134(2):e362–372. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3937>.
52. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):294–307. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000597>.
53. Avershina E, Rubio CR, Lundgård K, Martinez GP, Collado MC, Storø O, Øien et al. Effect of probiotics in prevention of atopic dermatitis is dependent on the intrinsic microbiota at early infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1399–1402.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.056>.
54. 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>.
55. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>.
56. Косенкова ТВ, Бойцова ЕА, Кельмансон ИА, Зазерская ИЕ, Новикова ВП, Лаврова ОВ и др. Пристеночная и полостная кишечная микробиота у детей первого года жизни, рожденных у матерей с бронхиальной астмой. *Вопросы детской диетологии*. 2022;20(4):5–20. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-4-5-20>.
57. Kosenkova TV, Boitsova EA, Kelmanson IA, Zazerskay IE, Novikova VP, Lavrova OV et al. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in children born to mothers with bronchial asthma during the first year of life. *Pediatric Nutrition*. 2022;20(4):5–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-4-5-20>.
58. Николаева ИВ, Царегородцев АД, Шайхиева ГС. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):13–18. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18>.
59. Nikolaeva IV, Tsaregorodtsev AD, Shaikhieva GS. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors influence this process. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18>.
60. Hansen R, Scott KP, Khan S, Martin J, Berry SH, Stevenson M et al. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133320>.
61. Navarro DJ, Foxcroft DR. *Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners*. 2022. <https://doi.org/10.24384/hgc3-7p15>.
62. Ellis PD. The essential guide to effect sizes: statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results. NY: Cambridge University Press; 2010. 173 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511761676>.
63. Huang F, Zhang Y, Bai XQ, Wang CX, Li YN. *Clostridium leptum* induces the generation of interleukin-10(+) regulatory B cells to alleviate airway inflammation in asthma. *Mol Immunol*. 2022;145:124–138. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.03.010>.
64. Huang F, Qiao H-M, Yin J-N, Gao Y, Ju Y-H, Li Y-N. Early-Life Exposure to *Clostridium leptum*. Causes Pulmonary Immunosuppression. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0141717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141717>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.В. Косенкова, В.П. Новикова, Е.А. Бойцова

Концепция и дизайн исследования – Т.В. Косенкова, В.П. Новикова, Е.А. Бойцова, М.Н. Болдырева, О.В. Лаврова, И.Е. Зазерская

Написание текста – Т.В. Косенкова, В.П. Новикова, Е.А. Бойцова

Сбор и обработка материала – Е.А. Бойцова, М.Н. Болдырева, О.В. Лаврова, И.Е. Зазерская

Обзор литературы – Т.В. Косенкова, В.П. Новикова, Е.А. Бойцова

Анализ материала – Е.А. Бойцова, Т.В. Косенкова, В.П. Новикова

Статистическая обработка – И.А. Кельмансон, Е.А. Бойцова

Редактирование – Т.В. Косенкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.В. Косенкова, В.П. Новикова, Е.А. Бойцова, И.А. Кельмансон, И.Е. Зазерская, О.В. Лаврова, М.Н. Болдырева

Contribution of authors:

Concept of the article – Tamara V. Kosenkova, Valeriya P. Novikova, Elena A. Boytsova

Study concept and design – Tamara V. Kosenkova, Valeriya P. Novikova, Elena A. Boytsova, Margarita N. Boldyreva, Olga V. Lavrova, Irina E. Zazerskaya

Text development – Tamara V. Kosenkova, Valeriya P. Novikova, Elena A. Boytsova

Collection and processing of material – Elena A. Boytsova, Margarita N. Boldyreva, Olga V. Lavrova, Irina E. Zazerskaya

Literature review – Tamara V. Kosenkova, Valeriya P. Novikova, Elena A. Boytsova

Material analysis – Tamara V. Kosenkova, Valeriya P. Novikova, Elena A. Boytsova

Statistical processing – Elena A. Boytsova, Igor A. Kelmanson

Editing – Tamara V. Kosenkova

Approval of the final version of the article – Tamara V. Kosenkova, Valeriya P. Novikova, Elena A. Boytsova, Igor A. Kelmanson, Irina E. Zazerskaya, Olga V. Lavrova, Margarita N. Boldyreva

Информация об авторах:

Косенкова Тамара Васильевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>; tamara.kosenkova1955@gmail.com

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии», Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; novikova-vp@mail.ru

Бойцова Елена Александровна, аспирант кафедры детских болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8321-6162>; boitsova.e@gmail.com

Кельмансон Игорь Александрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>; iakelmanson@hotmail.com

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>; zazera@mail.ru

Лаврова Ольга Вольдемаровна, д.м.н., профессор, руководитель центра ранней диагностики аллергических заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-6827-1710>; loverova@bk.ru

Болдырева Маргарита Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики гистосовместимости человека, Институт иммунологии; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; медицинский директор, ДНК-Технология; 117587, Россия, Москва, Варшавское шоссе, д. 125; <https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>; boldyreva@dna-technology.ru

Information about the authors:

Tamara V. Kosenkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Children's Diseases Department and Clinic of Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>; tamara.kosenkova1955@gmail.com

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Children's Diseases with General Child Care Course, Head of Medical and Social Issues Laboratory, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; novikova-vp@mail.ru

Elena A. Boytsova, Postgraduate Student of Children's Diseases Department and Clinic of Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8321-6162>; boitsova.e@gmail.com

Igor A. Kelmanson, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Children's Diseases Department and Clinic of Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>; iakelmanson@hotmail.com

Irina E. Zazerskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>; zazera@mail.ru

Olga V. Lavrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Centre for Early Allergy Diagnosis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6827-1710>; loverova@bk.ru

Margarita N. Boldyreva, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Human Histocompatibility Genetics Laboratory, Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Medical Director, DNA-Technology LLC; 125, Varshavskoye Shosse, Moscow, 117587, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>; boldyreva@dna-technology.ru

Анализ влияния пробиотика на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций у детей

И.Н. Захарова^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, С.И. Кошечкин², В.Е. Одинцова², В.А. Романов², А.С. Попенко², О.В. Первишко³, В.Г. Ларина³, М.М. Федотова⁴, В.Д. Прокопьева⁴, Л.В. Шегай⁵, Мозжухина М.В.¹

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

² ООО «Нобиас Технолоджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2

³ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

⁴ Сибирский государственный университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

⁵ Детская городская больница № 2; 634003, Россия, Томск, ул. Кривая, д. 31

Резюме

Введение. На долю острых респираторных инфекций приходится большинство амбулаторных посещений педиатров и госпитализаций, особенно в период сезонного подъема заболеваемости.

Цель. Оценить влияние пробиотика Бак-Сет Колд/Флю на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций (ОРИ) в рамках стандартной симптоматической терапии в периоды повышенной заболеваемости (ноябрь 2023 – март 2024).

Материалы и методы. Данное исследование было открытым наблюдательным мультицентровым. Количество исследуемых составило 234 человека: 111 добровольцев в первой группе (опытной) и 123 добровольца во второй группе (контрольной) в возрасте от 2 до 10 лет включительно (средний возраст – 5,79 года) с диагнозом «ОРИ». Пациенты первой группы принимали препарат Бак-Сет Колд/Флю на фоне стандартной симптоматической терапии, пациенты второй группы получали симптоматическую терапию. Статистический анализ был выполнен с использованием языка программирования R.

Результаты и обсуждение. Применение пробиотика достоверно снижало риск развития осложнений и необходимость назначения антибиотикотерапии более чем в три раза (5% в группе пробиотика против 17% в группе контроля). Выявлена достоверная разница в общей продолжительности заболевания (максимальный срок от первого симптома лихорадки до факта полного выздоровления – отсутствия лихорадки в течение 48 ч) между группами (тест Манна – Уитни, p-value = 0,017). В опытной группе средняя продолжительность заболевания составила $6,2 \pm 3,7$ дня, в контрольной – $7,2 \pm 3,1$ дня. Выявлена статистически значимая разница в продолжительности лихорадки (тест Манна – Уитни, p-value = 0,006); в контрольной группе в среднем лихорадка наблюдалась дольше на 1 день. Медиана максимальной температуры в группе пробиотика уже на 2-м визите была на 0,5 градуса ниже в сравнении с контрольной. Применение пробиотика не влияло на симптомы кашля, заложенности носа и цвета выделений из носа, однако была зарегистрирована тенденция влияния препарата на симптомы боли в горле.

Выводы. Применение пробиотика снизило длительность заболевания и лихорадки, количество осложнений и необходимость назначения антибиотикотерапии.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, ОРИ, пробиотик, лихорадка, кашель, исследование, иммунитет, Бак-Сет Колд/Флю

Для цитирования: Захарова ИН, Кошечкин СИ, Одинцова ВЕ, Романов ВА, Попенко АС, Первишко ОВ, Ларина ВГ, Федотова ММ, Прокопьева ВД, Шегай ЛВ, Мозжухина МВ. Анализ влияния пробиотика на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(11):163–172. <https://doi.org/10.21518/ms2024-330>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of probiotic's impact on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections

Irina N. Zakharova^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Stanislav I. Koshechkin², Vera E. Odintsova², Vladimir A. Romanov², Anna S. Popenko², Olesya V. Pervishko³, Victoria G. Larina³, Marina M. Fedotova⁴, Valeriya D. Prokopyeva⁴, Lyudmila V. Shegai⁵, Maria V. Mozzhukhina¹

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

² Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia

³ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

⁴ Siberian State University; 2, Moskovsky Trakt St., Tomsk, 634050, Russia

⁵ Children's City Hospital No. 2; 31, Krivaya St., Tomsk, 634003, Russia

Abstract

Introduction. Acute respiratory infections cover majority of pediatric outpatient visits and hospitalizations, especially during the cold and flu epidemic season.

Aim. To evaluate the effect of Bac-Set Cold/Flu probiotic on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections (ARI) along with standard symptomatic therapy during periods of increased morbidity (November 2023 – March 2024).

Materials and methods. This study was an open-label, observational, multicenter study. The number of subjects was 234: 111 volunteers in the first group (experimental) and 123 volunteers in the second group (control) aged from 2 to 10 years inclusive (mean age 5.79) with a diagnosis of ARI. Patients of the first group took Bac-Set Cold/Flu probiotic along with standard symptomatic therapy in comparison with control group which took a standard symptomatic therapy only. Statistical analysis was performed using the R programming language.

Results and discussion. The use of probiotic significantly reduced the number of complications and the prescription of antibiotic therapy by more than three times (5% in the probiotic group versus 17% in the control group). A significant difference was revealed in the total duration of the disease (the maximum period from the first symptom of fever to the fact of complete recovery, – absence of fever within last 48 hours) between groups (Mann-Whitney test, p-value = 0.017). In the experimental group, the average duration of illness was 6.2 ± 3.7 days, in the control group – 7.2 ± 3.1 days. A statistically significant difference in the duration of fever was also revealed (Mann-Whitney test, p-value = 0.006). In the control group, on average, fever lasted 1 day longer. The median maximum temperature in the probiotic group was 0.5 degrees lower at the 2nd visit compared to the control group. The use of the probiotic did not affect the symptoms of cough, nasal congestion and the color of nasal discharge, but a trend was recorded for the effect on the symptoms of sore throat.

Conclusion. The use of a probiotic reduced the number of complications and the prescription of antibiotic therapy by more than three times, the duration of the disease and fever.

Keywords: children, acute respiratory infection, URTI, probiotic, fever, cough, research, immunity, Bac-Set Cold/Flu

For citation: Zakharchova IN, Koshechkin SI, Odintsova EV, Romanov VA, Popenko AS, Pervishko OV, Larina VG, Fedotova MM, Prokopyeva VD, Shegai LV, Mozhukhina MV. Analysis of probiotic's impact on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(11):163–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-330>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются одной из основных причин заболеваемости среди детей во всем мире. На долю ОРИ приходится большинство амбулаторных посещений педиатров и госпитализаций, особенно в период сезонного подъема заболеваемости. Помимо высокой нагрузки на здравоохранение, ОРИ могут нанести серьезный вред здоровью ребенка из-за высокого риска осложнений, особенно в раннем детском возрасте. В этой связи назрела необходимость применения новых высокоэффективных противовирусных средств [1, 2].

Для лечения бактериальных инфекций, в т.ч. осложнений ОРИ, используются антибиотики, однако эта задача становится все более сложной, поскольку многие из наиболее распространенных возбудителей приобрели широкий спектр устойчивости к противомикробным препаратам. Резистентность к основным препаратам, используемым в лечении ОРИ и их осложнений, постоянно растет, что требует разработки новых средств.

В последние годы определенные штаммы пробиотиков рассматриваются как группа препаратов, возможно, перспективных в отношении лечения респираторных вирусных инфекций и снижения вероятности развития вторичных инфекций. Есть исследования, в которых различные пробиотические бактерии и их метаболиты

демонстрируют иммуномодулирующие и противовирусные свойства. Пробиотическая терапия может оказать полезную для уменьшения воспаления, а также для укрепления мукозального иммунитета и ограничения передачи вирусных инфекций. Результаты нескольких исследований, посвященных пробиотикам, позволяют предположить, что их прием также может быть полезен для снижения тяжести ОРИ [3].

Иммунные клетки и микробы в кишечнике человека постоянно взаимодействуют и реагируют друг на друга в стабильной среде, чтобы поддерживать иммунную систему. Взаимодействие последней и микробиоты кишечника представляет собой сложный процесс, целью которого является баланс между иммунной толерантностью и иммуногенностью. Пробиотические бактерии могут взаимодействовать и стимулировать иммунные клетки кишечника, комменсальную микрофлору, модулируя специфические иммунные функции и иммунный гомеостаз. Результатом такого взаимодействия является увеличение иммуноглобулина А (IgA) в пейеровых клетках в собственной пластинке, который способен ингибировать бактериальную адгезию к эпителиальным клеткам и нейтрализовать токсины. Кроме того, пробиотики модулируют адаптивные иммунные реакции кишечника, подавляя выработку воспалительных клеток T-helper17 (Th17) и провоспалительного цитокина IL-17F. Некоторые

пробиотики могут повышать выработку регуляторных Т-клеток (Tregs), играя решающую роль в ингибировании воспалительных реакций и регуляции гомеостаза [4].

В метаанализе 2022 г., представленном китайскими учеными, было показано, что пробиотики могут уменьшать среднюю продолжительность эпизода острой инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) (РС -1,22 дня, 95% ДИ от -2,12 до -0,33; $P = 0,007$; 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ), 2 406 участников; доказательства низкой степени убедительности); также анализ 6 РКИ 1 548 участников показал, что прием пробиотиков, вероятно, сокращает количество случаев, требующих назначения антибиотиков при острых ИВДП (доказательства средней и высокой степени убедительности) (RR 0,58, 95% CI 0,42 to 0,81; $P = 0,001$) [5].

Систематический обзор, охвативший 11 РКИ, 2 417 участников в возрасте до 10 лет, показал, что применение пробиотиков приводит к сокращению количества новых эпизодов ИВДП у детей. Авторы анализа отмечают, что побочные эффекты регистрировались редко и пробиотики демонстрировали высокую степень безопасности. Однако исследования были гетерогенны по штаммам использованных пробиотиков, способу и длительности применения, а также исходам [6].

В 2014 г. S. King et al., изучая влияние пробиотиков на продолжительность острых респираторных инфекций у здоровых детей и взрослых, опубликовали метаанализ, который включал двадцать рандомизированных контролируемых исследований различной продолжительности, в которых штаммы лакто- и бифидобактерий, назначаемые перорально, сравнивали с плацебо или «без лечения». Десять исследований были проведены у детей в возрасте 1–12 лет и десять – у взрослых в возрасте 18–67 лет. Этот метаанализ показал, что потребление пробиотиков значительно сокращало продолжительность эпизодов заболевания, количество дней болезни на человека и количество дней отсутствия в детском саду/школе [7].

В последние несколько лет стали появляться публикации, освещающие возможности различных пробиотиков купировать развитие ОРВИ и предупреждать возникновение осложнений. В 2018 г. R.P. Laurson and I. Hojsak опубликовали метаанализ по оценке влияния штамм-специфических пробиотических эффектов на продолжительность респираторных инфекций у детей, посещающих детские сады. Этот метаанализ включал пятнадцать рандомизированных контролируемых исследований с участием 5 121 ребенка в возрасте от 3 мес. до 7 лет. В двенадцати рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что штамм *L. rhamnosus* GG может быть умеренно эффективным в сокращении продолжительности эпизода респираторной инфекции, а *B. animalis* ssp. *lactis* Bb-12 никак не влиял на продолжительность заболевания [8].

Именно благодаря современным исследованиям с большой доказательной базой пробиотики можно рассматривать как важный фактор управления иммунными реакциями при респираторных вирусных инфекциях,

что стало поводом для серьезного анализа возможностей применения пробиотиков. Все больше данных показывает, что пробиотические бактерии обладают важными оздоровительными и иммуномодулирующими свойствами и играют значимую роль в становлении иммунитета [9–14]. Использование пробиотиков может представлять собой многообещающий подход к безопасному улучшению иммунного ответа при ОРВИ, в т.ч. у детей, что определяет актуальность проведенного исследования.

Цель – оценить влияние пробиотика Бак-Сет Колд/Флю на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций (ОРИ) в рамках стандартной симптоматической терапии в периоды повышенной заболеваемости (ноябрь – март).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было открытым наблюдательным мультицентровым, проводимым в параллельных группах в течение сезонного всплеска заболеваемости респираторными инфекциями (ноябрь 2023 – март 2024 гг.). Набор пациентов осуществлялся на базе двух клинических центров, расположенных в географически отдаленных друг от друга регионах, – в Краснодаре и Томске. Продолжительность исследования составила 6 мес.

Критерии включения:

- Пациенты обоего пола в возрасте от 2 лет до 10 лет включительно (без ограничения по долям).
- Амбулаторные пациенты с инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести, обратившиеся за медицинской помощью не позднее 2 сут. включительно от даты первого симптома.
- Наличие лихорадки не менее 37,5 °С.
- Начало лихорадки не ранее чем за 48 ч (2 дня) до даты визита 1.
- Наличие формы информированного согласия представителя пациента на участие в наблюдательном исследовании.

Критерии невключения:

- Любые заболевания, требующие госпитализации.
- Прием про- и пребиотиков за последний (1) месяц до начала исследования.
- Положительный результат экспресс-теста БГСА.
- Инфекционно-воспалительные заболевания, требующие назначения системной антибактериальной терапии.
- Травма и/или ожог ротоглотки на момент включения в исследование и не ранее 3 мес. до включения в исследование.
- Инфекционные заболевания, в течение которых имело место острое воспаление слизистой оболочки глотки, а также лимфоглоточного кольца (скарлатина, краснуха, корь).
- Признаки острого (обострения хронического) тонзиллита.
- Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые могут угрожать жизни больного или могут ухудшать прогноз основного заболевания, а также могут сделать невозможным участие пациента в наблюдении, в т.ч. следование всем процедурам наблюдения).

- **Рисунок 1.** Дизайн исследования
- **Figure 1.** Study design



■ Указания на наличие повышенной чувствительности или непереносимость компонентов исследуемого препарата.

■ Прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствовали включению пациента в исследование.

Критерии досрочного выбывания добровольца или прекращения исследования:

Доброволец выбывает из исследования на любом этапе или визите при обнаружении или появлении критериев исключения:

- Любое серьезное нежелательное явление, не связанное с приемом исследуемого препарата.
- Прием про- и пребиотиков за исключением исследуемого препарата.
- Невозможность связаться с опекуном добровольца, низкая комплаентность добровольца.
- Отзыв информированного согласия опекуном добровольца.

Дизайн исследования приведен на рис. 1.

Исследуемый препарат – БАД Бак-Сет Колд/Флю (производитель ADM Protexin, Великобритания, РУН®: RU.77.99.11.003.R.000666.03.20 от 06.03.20) является пробиотическим средством (источник пробиотических бактерий и молочнокислых микроорганизмов).

Применение в качестве биологически активной добавки источника лактобактерий, бифидобактерий и молочнокислых микроорганизмов:

- при первых признаках простуды и гриппа;
- для укрепления иммунитета накануне и во время сезонных простудных заболеваний;
- при контакте с заболевшим ОРВИ и гриппом;
- детям за две недели до начала посещения школы или детского сада.

Продукт принимают внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой.

При применении комплекса у детей в возрасте до 5 лет рекомендуется высыпать содержимое капсулы в любой напиток и дать ребенку выпить во время приема пищи.

Состав препарата (на 1 капсулу):

- пробиотический комплекс (пробиотические и молочнокислые микроорганизмы) 4×10^9 КОЕ
- **Лактобактерии** $5 \times 10^7 - 5 \times 10^9$ КОЕ
 - *Lactobacillus casei* BPL0004 10×10^6 КОЕ
 - *Lactobacillus plantarum* PXN47 6×10^8 КОЕ
 - *Lactobacillus rhamnosus* PXN54 6×10^8 КОЕ
 - *Lactobacillus acidophilus* PXN35 2×10^8 КОЕ
 - *Lactobacillus helveticus* PXN45 4×10^7 КОЕ

- *Lactobacillus salivarius* PXN57 2×10^7 КОЕ
- *Lactobacillus fermentum* PXN44 2×10^7 КОЕ
- *Lactobacillus paracasei* PXN37 $14,9 \times 10^8$ КОЕ
- *Lactobacillus reuteri* PXN49 5×10^6 КОЕ

■ **Бифидобактерии** $5 \times 10^8 - 5 \times 10^{10}$ КОЕ

- *Bifidobacterium bifidum* PXN23 2×10^8 КОЕ
- *Bifidobacterium breve* PXN25 1×10^8 КОЕ
- *Bifidobacterium longum* PXN30 1×10^8 КОЕ
- *Bifidobacterium infantis* PXN27 2×10^7 КОЕ
- *Bifidobacterium lactis* BPL93 5×10^8 КОЕ

■ **Молочнокислые бактерии** $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ КОЕ

- *Lactobacillus bulgaricus* PXN39 1×10^7 КОЕ
- *Lactococcus lactis ssp. lactis* PXN63 $4,5 \times 10^7$ КОЕ
- *Streptococcus thermophilus* PXN66 4×10^7 КОЕ

Вспомогательные вещества: гидроксипропилметилцеллюлоза (Е464, оболочка капсулы, загуститель), целлюлоза микрокристаллическая (Е460, носитель), магния стеарат (Е470, стабилизатор).

На скрининговом визите (визит 1) всем участникам проводился тест БГСА. При наличии отрицательного результата экспресс-теста БГСА, отсутствии признаков острого тонзиллита и определении лихорадки выше $37,5^\circ\text{C}$, начавшейся не позднее 48 ч до даты визита 1, доброволец распределялся в первую или вторую исследуемую группу. Количество исследуемых составило 234 человека: 111 добровольцев в первой группе (опытной) и 123 добровольца во второй группе (контрольной) в возрасте от 2 до 10 лет включительно с диагнозом «ОРИ». Первая группа добровольцев исследования получала пробиотик Бак-Сет Колд/Флю в дозе 8×10^9 КОЕ/сут (2 капсулы) в течение 7 дней (1 нед.) на фоне стандартной симптоматической терапии; вторая группа получала симптоматическую терапию. Пациенты обеих групп не получали противовирусных препаратов, а также иных препаратов, влияющих на иммунитет.

Первичные конечные точки:

- Продолжительность периода лихорадки (дата первого и последнего симптома подъема температуры тела)
- Тип лихорадки
- Максимальная температура тела:
 - Между днем первого симптома лихорадки и визитом 1
 - Между визитом 1 и телефонным звонком
 - Между телефонным звонком и визитом 3.
- Изменение кашля между визитом 1 и визитом 2
- Изменение заложенности носа (количество и характер выделений) между визитом 1 и визитом 3
- Изменение боли в горле между визитом 1 и визитом 2
- Фактическое количество дней течения заболевания (количество дней между первым днем лихорадки и фактом выздоровления (отсутствие лихорадки за последние 48 ч))
- Количество и тип осложнений, возникших на фоне основного заболевания
- Факт назначения системной антибиотикотерапии на основании осложнений
- Доля пациентов с отсутствием всех катаральных явлений, оцениваемых на основании рино- и фарингоскопии, к визиту 2.

Распределение пациентов соответственно клиническим центрам приведено в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Распределение исследуемых соответственно клиническим центрам

● **Table 1.** Distribution of patients by clinical centers

Группа, (n = 234)	Краснодар, абс., отн. (% от группы)	Томск, абс., отн. (% от группы)
Опытная группа (n = 111)	65; 58%	46; 41%
Контрольная группа (n = 123)	91; 74%	32; 26%

● **Таблица 2.** Распределение исследуемых по полу между группами

● **Table 2.** Distribution of subjects between groups by gender

Пол	Опытная группа, (n = 111) абс., отн. (% от группы)	Контрольная группа, (n = 123) абс., отн. (% от группы)
Женский	45; 40,5%	52; 42%
Мужской	66; 59,5%	71; 57,7%

Распределение пациентов согласно гендерному признаку приведено в *табл. 2*.

Распределение пациентов в соответствии с выставленными диагнозами (острыми/хроническими) приведено в *табл. 3*.

В течение исследования были отмечены препараты, назначаемые добровольцам. Наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами являлись жаропонижающие, которые назначались исключительно в первый день исследования (в 36,19% случаев – в первой группе; в 48,04% случаев – во второй группе). Пациенты обеих групп не получали противовирусных препаратов, а также иных препаратов, влияющих на иммунитет.

Для выполнения статистического анализа использовалась программа STATISTICA для Windows Версия 10.0 (Statsoft, Inc, США). Статистический анализ был выполнен с использованием языка программирования R. При нормальном распределении признака применялся критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами были признаны статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 234 добровольцев, включенных в исследование, до конца протокола дошло 207 человек (опытная группа – 105 человек, контрольная группа – 102 человека), которые полностью выздоровели без осложнений и назначения антибиотикотерапии.

У 27 добровольцев были выявлены осложнения, требующие назначения антибактериальной терапии (АБТ): 6 человек из опытной группы (5% от начальной численности группы), 21 человек из контрольной (17% от начальной численности группы). В среднем начало таких осложнений и назначение АБТ происходило на 5-е сут. с начала

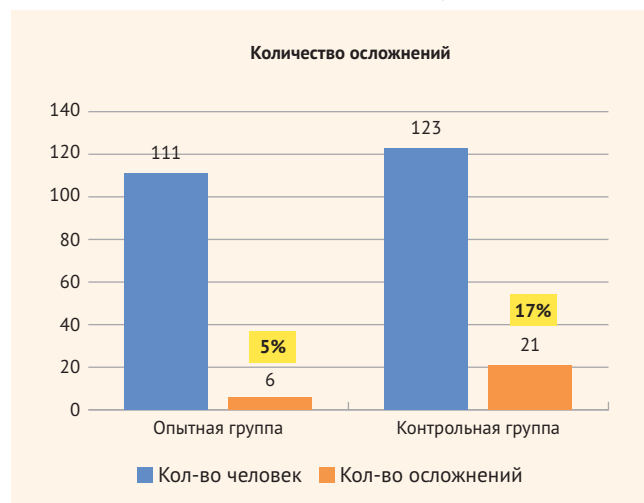
● **Таблица 3.** Характеристика пациентов в соответствии с установленными диагнозами (острыми/хроническими, не являющимися критериями исключения) между группами исследуемых пациентов

● **Table 3.** Characteristics of patients according to established diagnoses (acute/chronic, not included in the exclusion criteria) between groups of study patients

Диагноз	Опытная группа, (n = 111)		Контрольная группа, (n = 123)	
	Абс.	Отн. от группы	Абс.	Отн. от группы
Острые инфекционные заболевания				
COVID-19	2	1,80	4	3,25
Грипп типа А	0	0	8	6,50
ОРВИ	10	9,0	11	8,94
ОРВИ. Бронхит	11	9,91	1	0,81
ОРИ. Евстахиит	1	0,9	3	2,44
ОРИ. Ларинготрахеит	9	8,11	21	17,07
ОРИ. Насофарингит	68	61,26	57	46,34
ОРИ. Риносинусит	6	5,41	17	13,82
ОРИ. Тонзиллофарингит	4	3,6	1	0,81
Хронические заболевания				
Аденоидит	8	7,21	7	5,69
Аллергический ринит	3	2,70	3	2,44
Астма	5	4,50	3	2,44
Атопический дерматит	2	1,80	8	6,50
Аутизм	2	1,80	2	1,62
Ожирение	2	1,80	0	0
Хронический бронхит	0	0	1	0,81
Хронический тонзиллит	3	2,70	5	4,07

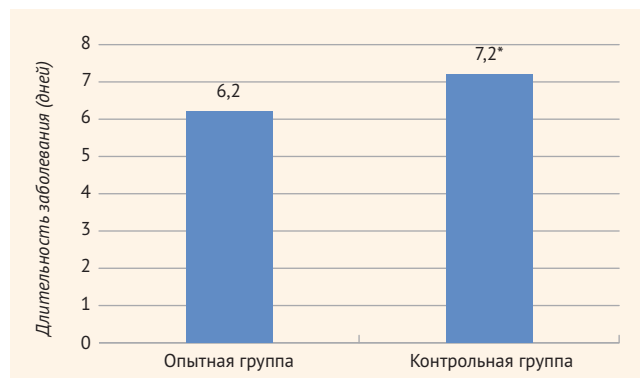
● **Рисунок 2.** Количество осложнений, потребовавших назначения антибактериальной терапии в группах

● **Figure 2.** Number of complications that required administration of antibacterial therapy in groups



● **Рисунок 3.** Сравнительная характеристика продолжительности болезни у исследуемых между группами

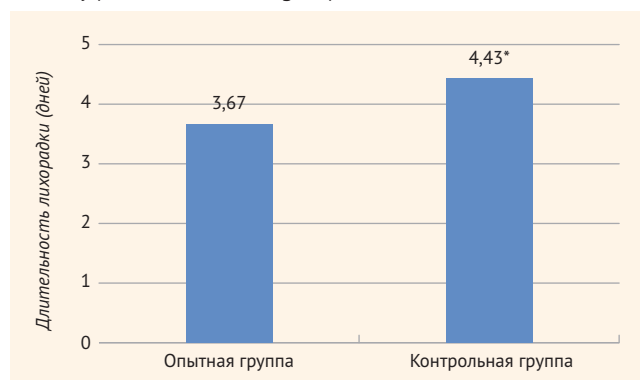
● **Figure 3.** Comparative analysis of the duration of illness in study patients between groups



Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различия признака между группами.

● **Рисунок 4.** Сравнительная характеристика продолжительности лихорадки у исследуемых между группами

● **Figure 4.** Comparative analysis of the duration of fever in study patients between groups



Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различия признака между группами.

лихорадки. Все они были исключены из дальнейшей статистической обработки (рис. 2).

Наблюдалась достоверная разница в общей продолжительности болезни между опытной и контрольной группами (рис. 3).

Для всех участников был проведен анализ длительности лихорадки вне зависимости от ее типа. Выявлена статистически значимая разница в длительности лихорадки (тест Манна – Уитни, p -value = 0,006). В контрольной группе в среднем лихорадка длилась дольше на 1 день (рис. 4).

Оценивали также средние значения температуры у пациентов двух групп, измеренные в разное время (табл. 4).

В первой временной точке не было выявлено значимых отклонений в температуре тела между группами (табл. 4). Однако уже ко второй точке есть значимые отличия по всем измерениям температуры – в опытной группе она значительно снизилась. Тенденция сохранилась вплоть до третьего визита, где значимые отличия остались для текущей и вечерней температур.

Для оценки максимальной температуры брали максимальное значение, определенное за сутки (утренняя, текущая и вечерняя температура на одном визите). Наиболее яркие различия наблюдались на второй временной точке,

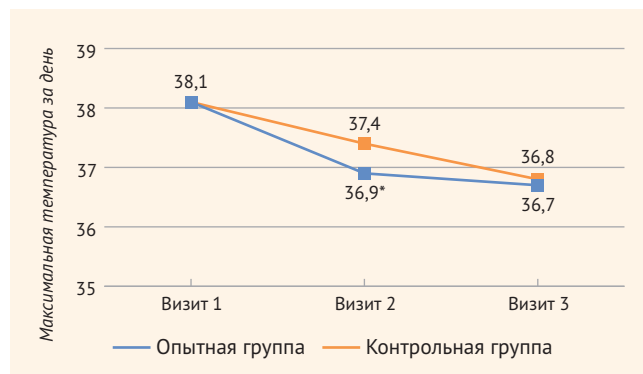
● **Таблица 4.** Характеристика средних значений температуры, измеренной в разное время, с достоверностью различий между группами

● **Table 4.** Characteristics of average temperature values measured at different time points with a significant difference tested between groups

Посещение врача	Тип измерения	Средние значения		Достоверность различий
		Опытная группа	Контрольная группа	
Визит 1	Утренняя	37,4	37,5	0,701
	Текущая	37,5	37,5	0,659
	Вечерняя	38	38,1	0,098
Визит 2	Утренняя	36,6	36,8	<0,001
	Текущая	36,7	36,9	<0,001
	Вечерняя	37	37,3	<0,001
Визит 3	Утренняя	36,4	36,4	0,207
	Текущая	36,5	36,6	0,007
	Вечерняя	36,6	36,7	0,005

● **Рисунок 5.** Сравнительная характеристика динамики максимальной температуры у пациентов двух групп на протяжении трех визитов.

● **Figure 5.** Comparative analysis of changes in maximum temperature values in patients of two groups over three visits



Примечание: * $p < 0,001$ – достоверность различия признака между группами.

где разница в медианном значении достигала 0,5 градусов. На третьей временной точке температура различалась значимо хоть и с меньшим размером эффекта, на первом визите различий не обнаружено (рис. 5).

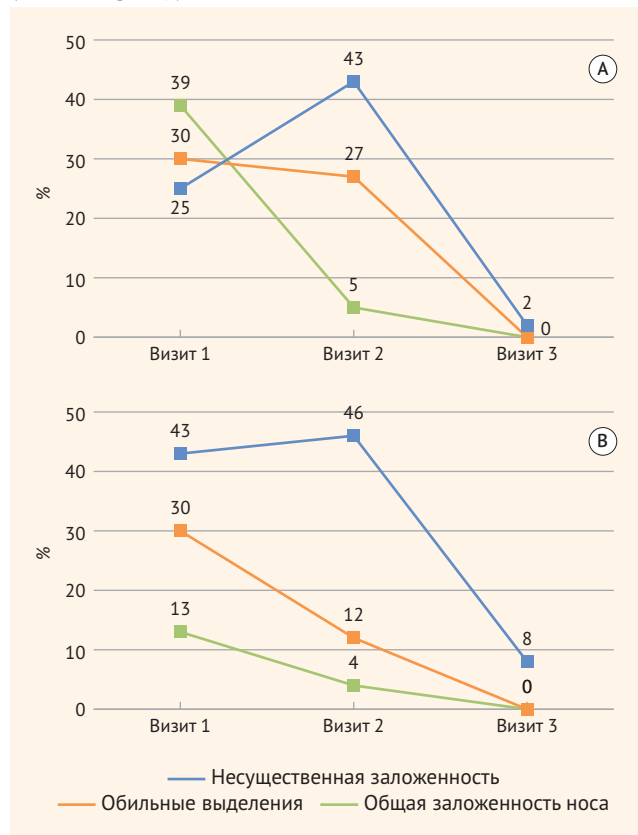
Изучение динамики максимальной температуры свидетельствует о том, что уже ко второму визиту были зарегистрированы значимые отличия между группами (36,9 °C и 37,4 °C соответственно). Таким образом, можно сделать вывод, что прием пробиотика снижает длительность и облегчает тяжесть лихорадки.

Применение пробиотика не влияло на симптомы кашля, заложенности носа и цвет выделений из носа. Полученные результаты были статистически не достоверны (рис. 6–8).

В процессе наблюдения за пациентами была зарегистрирована тенденция влияния препарата на симптомы

● **Рисунок 6.** Характеристика количества добровольцев с симптомом заложенности носа разной выраженности (в % соотношении от группы)

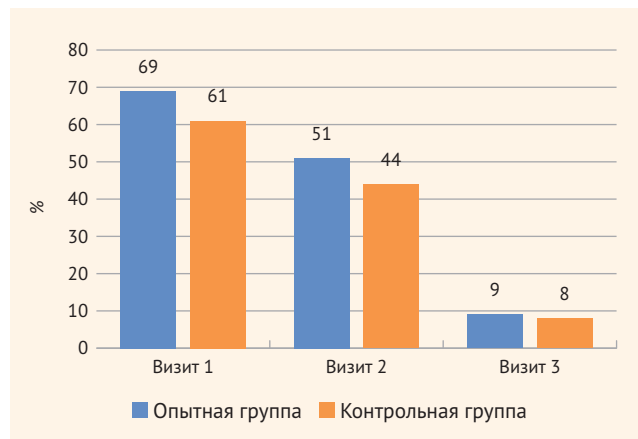
● **Figure 6.** Characteristics of the number of volunteers with the symptom of nasal congestion of varying severity (% of the group)



А – пациенты опытной группы, В – пациенты контрольной группы.

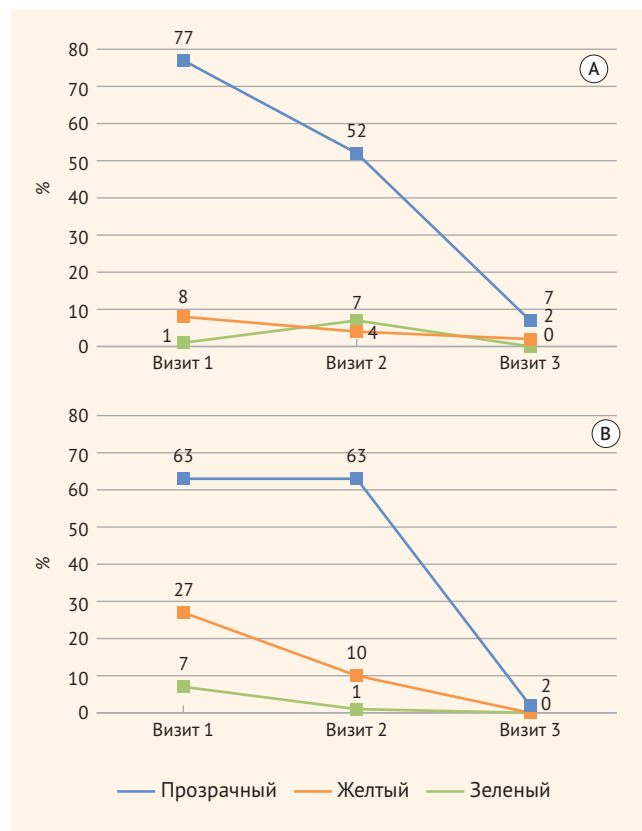
● **Рисунок 7.** Характеристика исследуемых с кашлем в группах на каждом визите (в % соотношении от группы)

● **Figure 7.** Characteristics of study patients with cough in groups at each visit (% of the group)



боли в горле. На первом визите наблюдалось около половины пациентов в каждой группе с симптоматикой боли в горле. От первого визита к третьему их количество плавно снижалось, а симптом проходил к концу участия добровольца в исследовании. Отмечено различие в количестве человек с симптомом боли в горле на втором визите (рис. 9).

- **Рисунок 8.** Характеристика исследуемых с симптомом выделений из носа разного цвета (в % соотношении от группы)
- **Figure 8.** Characteristics of study patients with the symptom of nasal discharge of different colours (% of the group)



А – пациенты опытной группы, В – пациенты контрольной группы.

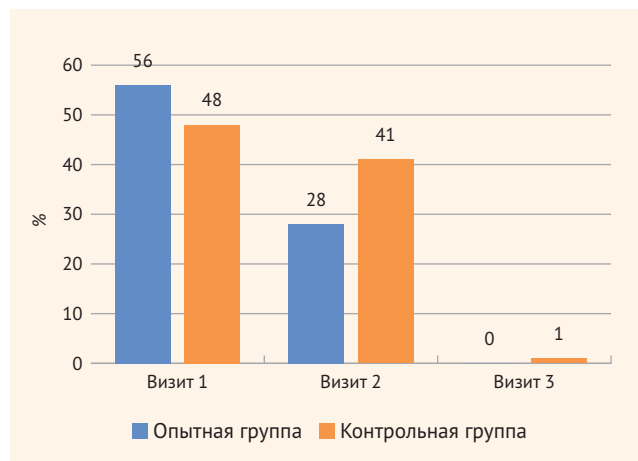
ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов исследования наиболее интересным клиническим результатом является сокращение продолжительности лихорадочного периода совместно с уменьшением количества осложнений, требовавших назначения АБ-терапии в группе, принимавшей пробиотик. В опытной группе большее количество участников к этому моменту имели температуру тела, близкой к нормальным значениям, вне зависимости от приема жаропонижающих средств. Так как в рутинной клинической практике начало назначения АБ-терапии зачастую происходит на 5–6-й день заболевания, более быстрая нормализация температуры тела при ОРВИ предупреждает необоснованное назначение АБ-терапии и формирование антибиотикорезистентности в популяции.

В дополнение к вышеописанным результатам сокращение лихорадочного периода предупреждает полипрагмазию (применение местных и жаропонижающих средств), а также потенциально снижает финансовую нагрузку на семью пациента.

Интересным результатом также является то, что участники исследования были параллельно и одновременно набраны в двух кардинально разных климатических условиях. В более теплом Краснодаре добровольцы имели более длительный и выраженный период лихорадки, чем

- **Рисунок 9.** Характеристика исследуемых с болью в горле в группах на каждом визите (в % соотношении от групп)
- **Figure 9.** Characteristics of study patients with sore throat in groups at each visit (% of the groups)



в Томске. Однако в Томске чаще и дольше встречались симптомы кашля и насморка. Тем не менее эффективность пробиотика валидна для обеих климатических зон.

По данным литературы, пробиотики в большинстве случаев действуют за счет влияния на местный и системный иммунитет [4]. В этом исследовании нам удалось уточнить и подтвердить две основные гипотезы, которые были выбраны на основании литературного обзора:

■ Пробиотик способен влиять на выраженность и продолжительность лихорадки.

■ Пробиотик снижает вероятность назначения АБ-терапии.

Тем не менее для более детального объяснения наблюдаемых эффектов мультипробиотиков требуются дополнительные исследования с более сложным дизайном, дополнительными лабораторными анализами и большей выборкой.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного открытого наблюдательного мультицентрового исследования в параллельных группах для данной выборки можно сделать следующие выводы:

1. Применение пробиотика Бак-Сет Колд/Флю снизило количество осложнений и необходимость назначения антибиотикотерапии более чем в три раза (5% в группе пробиотика против 17% в группе контроля).

2. В опытной группе общая продолжительность заболевания по сравнению с группой контроля была меньше в среднем на 1 день.

3. Продолжительность лихорадки в группе участников, принимавших пробиотик, была короче на 1 день.

4. В опытной группе медианная максимальная температура тела в период лихорадки (на 2-м визите) была ниже на 0,5 градусов в сравнении с контрольной группой, что является значимым отличием.

5. Возможно, есть тенденция к влиянию на симптомы боли в горле, однако достоверные различия должны быть подкреплены исследованиями на большей выборке.

6. Применение пробиотика не влияло на симптомы кашля, заложенности носа и цвет выделений из носа.

Таким образом, можно заключить, что прием пробиотика Бак-Сет Колд/Флю в первые 48 ч на фоне симптоматической терапии ОРИ у детей в возрасте от 2 до 10 лет может положительно влиять на длительность и тяжесть протекания заболевания, сокращать количество

осложненных и затяжных форм ОРИ, уменьшать лекарственную нагрузку на организм и косвенно предупреждать формирование антибиотикорезистентности.



Поступила / Received 05.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.07.2024
Принята в печать / Accepted 26.07.2024

Список литературы / References

- Захарова ИН, Бережная ИВ, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Дедикова ОВ, Кольцов КА. Пробиотики при респираторных заболеваниях: есть ли пути взаимодействия и перспективы применения? *Медицинский совет*. 2019;(2):173–182. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-173-182>. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Klimov LY, Kasyanova AN, Dedikova OV, Koltsov KA. Probiotics in the management of respiratory diseases: ways of interaction and therapeutic perspectives. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):173–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-173-182>.
- Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, López L, Restrepo A, Garcés C et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;31:22(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03235-z>.
- Wahab S, Almaghaslah D, Mahmood SE, Ahmad MF, Alsayegh AA, Abu Haddash YM et al. Pharmacological Efficacy of Probiotics in Respiratory Viral Infections: A Comprehensive Review. *J Pers Med*. 2022;12(8):1292. <https://doi.org/10.3390/jpm12081292>.
- Shahbazi R, Yasavoli-Sharahi H, Alsadi N, Ismail N, Matar C. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules*. 2020;25(21):4891. <https://doi.org/10.3390/molecules25214891>.
- Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>.
- Araujo GV, Oliveira Junior MH, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5):413–427. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.002>.
- King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>.
- Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):979–994. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3167-1>.
- Чеботарева ТА. Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей. *Медицинский совет*. 2021;(11):156–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-156-164>. Chebotareva TA. Intestinal microbiota and immunity. Possibilities of multistrain probiotics in the correction of immune status in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):156–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-156-164>.
- Maftei N-M, Raileanu CR, Balta AA, Ambrose L, Boev M, Marin DB, Lisa EL. The Potential Impact of Probiotics on Human Health: An Update on Their Health-Promoting Properties. *Microorganisms*. 2024;12(2):234. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020234>.
- Захарова ИН, Сугян НГ. Пробиотики для профилактики острых респираторных инфекций у детей: возможности применения. *Медицинский совет*. 2021;(1):254–260. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-254-260>. Zakharova IN, Sugyan NG. Probiotics for prevention of acute respiratory infections in children: therapeutic potential. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):254–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-254-260>.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
- Berg G, Rybakova 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/s40168-020-00905-x>.
- Ларькова ИА, Ревякина ВА. Инновационный подход к профилактике и лечению острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2022;(6):144–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-144-150>. Larkova IA, Revyakina VA. An innovative approach to the prevention and treatment of acute respiratory tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(6):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-144-150>.

Вклад авторов:

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

Концепция и дизайн исследования – С.И. Кошечкин, В.А. Романов, О.В. Первишко, М.М. Федотова

Написание текста – С.И. Кошечкин, В.А. Романов, В.Е. Одинцова, А.С. Попенко

Сбор и обработка материала – Первишко О.В., В.Г. Ларина, М.М. Федотова, В.Д. Прокопьева, Л.В. Шегай

Обзор литературы – С.И. Кошечкин, В.А. Романов, М.В. Мозжухина

Анализ материала – В.Е. Одинцова, А.С. Попенко

Статистическая обработка – В.Е. Одинцова, А.С. Попенко

Редактирование – И.Н. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Zakharova, Stanislav I. Koshechkin

Study concept and design – Stanislav I. Koshechkin, Vladimir A. Romanov, Olesya E. Pervishko, Marina M. Fedotova

Text development – Stanislav I. Koshechkin, Vladimir A. Romanov, Vera E. Odintsova, Anna S. Popenko

Collection and processing of material – Olesya E. Pervishko, Victoria G. Larina, Marina M. Fedotova, Valeria D. Prokopyeva, Lyudmila V. Shegai

Literature review – Stanislav I. Koshechkin, Vladimir A. Romanov, Marina V. Mozhzhukhina

Material analysis – Vera E. Odintsova, Anna S. Popenko

Statistical processing – Vera E. Odintsova, Anna S. Popenko

Editing – Irina N. Zakharova

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

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, 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-irmaro@yandex.ru

Кошечкин Станислав Игоревич, к.б.н., директор по науке, ООО «Нобиас Технолджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7389-0476>; St.Koshechkin@gmail.com

Одинцова Вера Евгеньевна, руководитель отдела аналитики, ООО «Нобиа Технолоджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>; vera.odints@gmail.com

Романов Владимир Андреевич, менеджер клинических исследований, ООО «Нобиа Технолоджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7540-5884>

Попенко Анна Сергеевна, к.б.н., биоинформатик, ООО «Нобиа Технолоджис»; 127273, Россия, Москва, Березовая аллея, д. 14б, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8957-1835>

Первишко Олеся Валерьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>; ole-pervishko@yandex.ru

Ларина Виктория Геннадьевна, ординатор кафедры педиатрии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0000-9698-3942>

Федотова Марина Михайловна, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный университет; 634050, Россия, Томск, ул. Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>

Прокопьева Валерия Дмитриевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный университет; 634050, Россия, Томск, ул. Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0728-5825>

Шегай Людмила Валерьевна, врач-педиатр поликлиники №5, Детская городская больница №2; 634003, Россия, Томск, ул. Кривая, д. 31; kirika77@gmail.com

Мозжухина Мария Владимировна, аналитик управления координации научных исследований, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; rmapo@rmapo.ru

Information about the authors:

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

Stanislav I. Koshechkin, Cand. Sci. (Biol.), Director of Science, Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7389-0476>; St.Koshechkin@gmail.com

Vera E. Odintsova, Head of the Analytics Department, Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>; vera.odints@gmail.com

Vladimir A. Romanov, Clinical Research Manager, Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7540-5884>

Anna S. Popenko, Cand. Sci. (Biol.), Bioinformatics, Nobias Technologies LLC; 14b, Bldg. 2, Berezovaya Alley, Moscow, 127273, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8957-1835>

Olesya V. Pervishko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>; ole-pervishko@yandex.ru

Victoria G. Larina, Resident of the Department of Pediatrics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9698-3942>

Marina M. Fedotova, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with the course of Pediatric Diseases of the Faculty of Medicine, Siberian State University; 2, Moskovsky Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>

Valeriya D. Prokopyeva, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics with the course of pediatric diseases of the Faculty of Medicine, Siberian State University; 2, Moskovsky Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0728-5825>

Lyudmila V. Shegai, Pediatrician of polyclinic No. 5, Children's City Hospital No. 2; 31, Krivaya St., Tomsk, 634003, Russia; kirika77@gmail.com

Maria V. Mozhukhina, Analyst at the Office for the Coordination of Scientific Research, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; rmapo@rmapo.ru

Клинический случай ранней амбулаторной стадии мышечной дистрофии Дюшенна

Н.Н. Мартынович^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5428-602X>, mn-07@bk.ru

О.Н. Малиновская³, stepales@mail.ru

Н.И. Шаховская⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3117-636X>, shachovskaya@yandex.ru

А.Ю. Власов⁴, <https://orcid.org/0009-0007-7199-7337>, amessis@yandex.ru

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

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

³ Солнечногорская больница; 141501, Россия, Московская область, Солнечногорск, ул. Дзержинского, д. 13

⁴ Психоневрологическая больница для детей с поражением центральной нервной системы с нарушением психики; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 1

Резюме

Мышечная дистрофия Дюшенна – орфанное заболевание, относящееся к группе тяжелых наследственных болезней с поражением в первую очередь скелетной мускулатуры, характеризующееся прогрессирующим инвалидизирующим течением. Это рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой и вызванное мутациями в гене *DMD*, приводящими к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. В течении заболевания выделяют стадии, для которых характерны патогномичные клинические ранние и поздние проявления, лабораторные маркеры – повышение активности креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы. Представленный в статье клинический случай демонстрирует позднюю диагностику ранней амбулаторной стадии мышечной дистрофии Дюшенна. Имеющаяся клиническая симптоматика: незначительное отставание в физическом развитии на первом году жизни, появление уплотнения в области икроножных мышц с возраста 2,5 года, длительное наблюдение у ортопеда и коррекция имеющейся эквино-вальгусной деформации стоп являются классическими клиническими маркерами ранней амбулаторной стадии течения заболевания. Присоединение в динамике моторной неловкости, использование приема Говерса при вставании, изменения осанки в виде умеренного кифоза и выраженного лордоза, походки с расширенной опорной базой, периодическая ходьба на носочках не послужили поводом для дальнейшего обследования мальчика в плане исключения мышечных дистоний, и только в 6-летнем возрасте при проведении диспансеризации в дошкольном учреждении неврологом была рекомендована сдача биохимических показателей крови, которые выявили увеличение креатинфосфокиназы в 200 раз, лактатдегидрогеназы – в 100 раз. В дальнейшем при проведении молекулярно-генетического обследования в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова обнаружена делеция экзонов 46–52 гена *DMD* (NM_004006.2:c.(6614+1_6615-1)_(7660+1_7661-1)del) в гомозиготном состоянии, что подтвердило диагноз миодистрофии Дюшенна. Начато патогенетическое лечение.

Ключевые слова: дети, мышечная дистрофия Дюшенна, псевдогипертрофия икроножных мышц, скелетные мышцы, креатинфосфокиназа, молекулярно-генетическое обследование, орфанное заболевание

Для цитирования: Мартынович НН, Малиновская ОН, Шаховская НИ, Власов АЮ. Клинический случай ранней амбулаторной стадии мышечной дистрофии Дюшенна. *Медицинский совет*. 2024;18(11):174–179. <https://doi.org/10.21518/ms2024-229>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case report of early outpatient stage of Duchenne muscular dystrophy

Natalya N. Martynovich^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5428-602X>, mn-07@bk.ru

Oksana N. Malinovskaya³, stepales@mail.ru

Nadezhda I. Shakhovskaya⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3117-636X>, shachovskaya@yandex.ru

Arkadiy Yu. Vlasov⁴, <https://orcid.org/0009-0007-7199-7337>, amessis@yandex.ru

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

² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

³ Solnechnogorsk Hospital; 13, Dzerzhinsky St., Solnechnogorsk, Moscow Region, 141501, Russia

⁴ Psychoneurological Hospital for Children with Damage to the Central Nervous System and Mental Disorders; 1, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

Abstract

Duchenne muscular dystrophy is an orphan disease that belongs to the group of severe hereditary diseases affecting primarily skeletal muscles, characterized by a progressive disabling course. Duchenne muscular dystrophy is an X-linked recessive disease caused by mutations in the *DMD* gene, resulting in the absence or insufficient function of dystrophin. The disease has several stages with early and late clinical manifestations, as well as characteristic laboratory markers – increased activity of creatine phosphokinase, ALT and AST. The clinical case presented in the article demonstrates the late diagnosis of the early outpatient stage of Duchenne muscular dystrophy. The existing clinical symptoms: a slight delay in physical development in the first year of life, the appearance of tightness in the calf muscles from the age of 2.5 years, long-term observation by an orthopedist and correction of the existing equinovagis deformity of the feet are classic clinical markers of the early outpatient stage of the disease. The addition of motor awkwardness in the dynamics, the use of the Gowers maneuver when standing up, changes in posture in the form of moderate kyphosis and pronounced lordosis, changes in gait with an expanded support base, periodic walking “on tiptoes” did not serve as a reason for further examination of the boy in terms of excluding muscular dystonia. Carrying out a clinical examination in a pre-school institution allowed the neurologist to diagnose increased levels of CPK by 200 times and LDH by 100 times. Subsequently, during a molecular genetic examination at the Research Centre for Medical Genetics, a deletion of exons 46–52 of the *DMD* gene (NM_004006.2:c.(6614+1_6615-1)_(7660+1_7661-1)del) in a hemizygous state was discovered, which confirmed the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. Pathogenetic treatment has been started.

Keywords: children, Duchenne muscular dystrophy, pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles, skeletal muscles, creatine phosphokinase, molecular genetic testing, orphan disease

For citation: Martynovich NN, Malinovskaya ON, Shakhovskaya NI, Vlasov AY. A case report of early outpatient stage of Duchenne muscular dystrophy. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):174–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-229>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – орфанное, наследственное, нервно-мышечное заболевание, имеющее высокую социальную значимость, обусловленную ранней инвалидизацией пациентов. Исторический экскурс показал, что клиническую картину впервые описал французский ученый Гийом Бенжамен Арман Дюшенн в 1868 г., а ген, вызывающий болезнь, установлен в 1989 г. И только в начале XX в. был установлен тип наследования – X-сцепленный рецессивный, при котором страдают преимущественно мальчики. Несмотря на активное развитие и использование молекулярно-генетических технологий, распространенность заболевания в Российской Федерации остается недостаточно изученной [1]. Известно, что в результате мутации в 21-м локусе короткого плеча X-хромосомы гена *DMD* нарушается производство белка дистрофина. При наличии мутации в этом гене белок дистрофин не синтезируется, происходит нарушение целостности сарколеммы, разрушение миоцитов с последующим замещением мышечной ткани на жировую и соединительную [2]. Большая часть мутаций наследуются по материнской линии, однако в 1/3 случаев это спонтанная мутация (*de novo*). Наиболее распространенные причины дистрофинопатии при МДД – крупные делеции (65% всех случаев) либо дупликации. Большая часть оставшихся случаев вызвана нонсенс- (50%) и миссенс-мутациями (2%) [3, 4].

В зависимости от дебюта заболевания и выраженности клинической картины с вовлечением различных групп скелетных мышц, поражением сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной системы традиционно выделяют следующие стадии:

- доклиническую;
- раннюю и позднюю амбулаторную;
- раннюю и позднюю неамбулаторную [5].

К *ранним* симптомам заболевания относятся:

- затруднения при подъеме и поворотах головы;
- отсутствие самостоятельной ходьбы к 16–18 мес.;
- трудности при ходьбе, беге или подъеме по ступенькам;
- задержка речевого развития, когнитивных навыков;
- псевдогипертрофия икроножных мышц.

К *поздним* симптомам заболевания относятся:

- использование приема Говерса при вставании с корточек или из положения лежа на спине;
- ходьба с широко расставленными ногами (походка на широкой базе, на цыпочках или вразвалку);
- изменение осанки (кифоз, сколиоз, гиперлордоз) [6].

Диагностика заболевания должна проводиться комплексно, включая анамнестические, клинические и лабораторные данные. Ранние маркеры в биохимическом анализе крови неспецифичны и представлены повышением уровня фермента креатинфосфокиназы (в десятки и сотни раз), активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы [1, 7]. На этапе стационарного обследования проводится морфологическое (биопсия мышечной ткани), ультразвуковое, МРТ-исследование (МРТ – магнитно-резонансная томография) мышц, электромиография (ЭМГ), электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография [8].

Молекулярно-генетическое исследование на первом этапе включает определение крупных делеций и дупликаций в гене *DMD* методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA). При отсутствии поломок необходимо провести секвенирование гена для обнаружения малых и точковых мутаций. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) используется реже – для выявления небольших точечных мутаций [9]. Секвенирование нового поколения (NGS), или секвенирование по Сенгеру, позволяет в 98% выявить мутации в гене *DMD* [3, 5, 9].

Для каждой из клинических стадий имеется четкий алгоритм схем терапии и проведения реабилитационных

программ для профилактики осложнений, сохранения качества и продолжительности жизни [10].

Лечение МДД включает симптоматическую и патогенетическую терапию. Основная роль в настоящее время отводится системной глюкокортикоидной (ГКС) терапии, являющейся золотым стандартом лечения детей, которая помогает замедлить прогрессирование ухудшения двигательных и легочных функций, уменьшает количество ортопедических осложнений, тем самым удлиняет период самостоятельной ходьбы на 2–3 года [11]. Системные ГКС в первую очередь усиливают пролиферацию миогенных стволовых клеток-предшественников, или миобластов, усиливая регенерацию и рост мышц, снижают скорость распада мышечных клеток, модифицируя транскрипцию или увеличивая синтез синергических молекул, таких как мышечные гликопротеины, дополняющих действие дистрофина, обладая иммунодепрессивной функцией, снижая количество Т-клеток. Значимым является и выраженное противовоспалительное действие ГКС, особенно в мышцах с низким уровнем дистрофина, что помогает сохранить способность к передвижению за счет задержки развития разрушения мышц [8, 12]. Также доказана эффективность назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для профилактики дилатационной кардиомиопатии [13]. Пациентам с МДД показано назначение витаминов группы В, левокарнитина, препаратов Са, витамина D [14]. Обязательным является проведение пассивных и активных растяжек, ношение туторов для профилактики образования контрактур, проведение лечебной физкультуры, массажа и физиотерапии [15, 16].

В настоящее время разрабатывается ряд новых методов лечения, направленных на восстановление синтеза или замещение дистрофина. Один из наиболее перспективных – метод пропуска экзонов (exon skipping), направленных на производство неполного, но частично функционального белка [17].

В 2020 г. в России был зарегистрирован первый таргетный препарат для лечения МДД аталурен, который подходит 10% пациентам с нонсенс-мутацией (стоп-кодоном). Препарат позволяет возобновить синтез белка дистрофина в организме, но требует пожизненного приема [11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик В., 6 лет, поступил во 2-е психоневрологическое отделение Психоневрологической больницы для детей с поражением центральной нервной системы с нарушением психики в декабре 2023 г. с жалобами на снижение толерантности к обычным физическим нагрузкам, нарушение походки. Из анамнеза жизни выяснено, что ребенок от 5-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды 3-и, плановые, оперативные (кесарево сечение, тазовое предлежание). Масса тела при рождении – 3730 г.

Раннее развитие с некоторой задержкой: голову держит с 2 мес., сидит с 7,5 мес., первые шаги с 1 года 2 мес., самостоятельно ходит с 1 г. 6 мес. Речевое развитие по возрасту. Вакцинация проведена по календарю.

Перенесенные заболевания: частые ОРВИ. Аллергоанамнез спокоен. Наследственность отягощена по материнской линии: мертворожденные в семье, рассеянный склероз, детский церебральный паралич.

Анамнез заболевания: с 3-летнего возраста родители стали обращать внимание на уплотнение в области икроножных мышц. Мальчик неоднократно консультировался ортопедом по поводу плоско-вальгусной деформации стоп. С 4–5-летнего возраста – повышенная утомляемость при обычной физической нагрузке, нарушение походки, с возраста 5,5 года – опора на перила при подъеме по лестнице и использование вспомогательных приемов при вставании с пола. В 6-летнем возрасте при проведении профилактического осмотра в детском саду неврологом констатированы: особенности походки (утиная, вразвалочку), моторная неловкость – часто спотыкается, может невысоко прыгать на двух ногах, не бегают, при приседаниях встает с усилием, при вставании с пола использует вспомогательные приемы, гипертрофия икроножных мышц. Осмотрен повторно неврологом по месту жительства, специалистом Детского центра орфанных заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства с результатами биохимии крови: креатинфосфокиназа 15 889 Ед/л, лактатдегидрогеназа 1412 Ед/л. Госпитализирован в специализированное отделение.

Объективно: рост 122 см, масса тела 20 кг, состояние средней степени тяжести, самочувствие страдает незначительно. Кожные покровы чистые, бледные, выражены тени интоксикации вокруг глаз. Стигмы дизэмбриогенеза (СДЭГ) – больше 20, в том числе лицевой дисморфизм, псевдогипертрофия жевательных мышц. Видимые слизистые бледные, чистые. Пальпируются подчелюстные лимфатические узлы, единичные, безболезненные, в диаметре 0,7 × 0,5 мм. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка несколько сдавлена в передне-заднем направлении. Нарушение осанки в виде асимметрии плечевых отростков, углов лопаток, крыловидные лопатки, сглаженность треугольников талии, асимметрия костей таза. Умеренный кифоз грудного отдела позвоночника, живот выпячен, лордоз поясничного отдела позвоночника. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Тоны сердца ритмичные, мягкий систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 94 в минуту. Язык обложен беловатым налетом. Живот мягкий, безболезненный, пупочная грыжа, печень +1,0 из-под края реберной дуги, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, обычного цвета, но периодически отмечается склонность к запорам. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Психоневрологический статус в динамике

В ясном сознании, к контакту доступен, от тактильного контакта не отстраняется, обращенную речь понимает, инструкции выполняет. Острой психотической симптоматики на момент осмотра не выявлено. Менингеальных знаков нет.

Черепная иннервация:

- I пара: обоняние сохранено;
- II пара: зрение: видит, взгляд фиксирует на молоточке, прослеживает; поля зрения ориентировочно сохранены;

■ III, IV, VI пары: движения глазных яблок – в полном объеме, конвергенция достаточная; зрачки округлые, $D = S$, реакции их на свет, аккомодацию и конвергенцию удовлетворительные;

■ V пара: точки выхода тройничных нервов безболезненны; корнеальный и конъюнктивальный рефлексы вызываются, $D = S$, выражены умеренно;

■ VII пара: лицо симметричное в покое и при мимических пробах, язык по средней линии;

■ VIII пара: слух сохранен, нистагма нет;

■ XI пара: повороты головы в полном объеме; поднятие плеч не затруднено.

■ IX, X, XII пары: язык – по средней линии, жевание и глотание не нарушено; фонация хорошая; мягкое небо подвижно; *uvula* по средней линии; симптомы орального автоматизма не вызываются.

Рефлекторно-двигательная сфера: голову держит хорошо. Отрывает голову от кушетки в положении лежа на спине. Поворачивается с живота на спину, со спины на живот. Садится сам. Сидит устойчиво, кифозируя спину. Проба Говерса положительная. Походка с расширенной базой опоры, периодически поднимается и ходит на носочках. Бегают. Прыгает на двух ногах, на одной ноге – плохо. По лестнице поднимается и спускается, держась за руку или перила.

Верхние конечности: движения в суставах в полном объеме. Функция кистей не нарушена. Мышечный тонус диффузно снижен. Сила мышц снижена до 4,5 балла в проксимальных отделах. Сухожильные рефлексы не вызываются.

Нижние конечности: эквино-вальгусная установка стоп. Псевдогипертрофия икроножных мышц. Движения в голеностопных суставах тугоподвижны. Сила мышц: снижена проксимально до 3,5–4 баллов. Сухожильные рефлексы: коленные не вызываются, ахилловы снижены, симметричные. Координация: в позе Ромберга устойчив. Пяточно-носовая, пяточно-коленная пробы удовлетворительные.

Чувствительность: нарушений не выявлено.

Данные лабораторной и инструментальной диагностики

Клинический анализ крови: эритроциты $5,57 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 128 г/л; тромбоциты $366 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты $7,9 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты 48,3%; скорость оседания эритроцитов 8 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет – желтый, прозрачность – полная, плотность – 1,030, эритроциты – пег, pH 5,5, глюкоза – пег, лейкоциты – 0–1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: железо 2,1; альбумин 43,1; аспартатаминотрансфераза 157,3; аланинаминотрансфераза 239,8; креатинкиназа 14 900 ед/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 80 в мин. Нормальное расположение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭМГ: при глобальной ЭМГ симметричных мышц верхних и нижних конечностей, межреберных мышц в состоянии покоя и мышечного напряжения переднероговой активности не определяется. Отмечается низкоамплитудная интерференция с дистальных мышц преимущественно

нижних конечностей. Регистрируется интерференционная активность с амплитудой осцилляций 100–400 мкВ с тенденцией к группировке в залпы, увеличение полифазных потенциалов. Полученные данные не противоречат миопатическому паттерну нарушений. Исследование потенциала двигательных единиц затруднено.

Результаты консультаций узких специалистов

Консультация логопеда: дислalia, пациент взят на логопедические занятия, по результатам которых отмечается небольшая положительная динамика в звукопроизношении.

Консультация врача – ортопеда-травматолога: по Международной классификации болезней 10-го пересмотра M95.8 Другие уточненные приобретенные деформации костно-мышечной системы. Нарушение осанки по кифотическому типу. Эквино-вальгусная деформация стоп. Тугоподвижность голеностопных суставов. R26.8 Вторичные нарушения походки. Z99.8 Зависимость от других вспомогательных механизмов и устройств.

Консультация психолога: неустойчивость внимания.

Консультация офтальмолога: H52 Гиперметропия слабой степени.

Реабилитационные шкалы в динамике:

1) шкала количественной оценки мышечной силы (MRC) – 4 балла при поступлении, без динамики.

2) индекс Ривермиды – 12 баллов при поступлении, 14 баллов в динамике.

Данные молекулярно-генетического обследования

В лаборатории Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова от 4 декабря 2023 г. обнаружена делеция экзонов 46–52 гена *DMD* (NM_004006.2:c.(6614+1_6615-1)(7660+1_7661-1)del) в гемизиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания, что подтверждает диагноз миодистрофии Дюшенна.

В стационаре проведено комплексное **реабилитационное лечение**, включающее:

- лечебную физкультуру;
- механотерапию на беговой дорожке и велотренажере;
- щадящий массаж нижних конечностей;
- укладки с целью коррекции тугоподвижности суставов;
- физиотерапевтическое лечение: компрессионный пневмомассаж нижних конечностей, магнитотерапию вдоль позвоночника;
- медикаментозное лечение;
- занятие с логопедом.

Лечение перенес хорошо, реабилитационные цели достигнуты: отмечена положительная динамика в виде улучшения мышечного тонуса в конечностях, паттерна ходьбы, звукопроизношения, увеличения толерантности к физическим нагрузкам.

Пациент выписан на амбулаторную паузу с рекомендациями по проведению комплекса дальнейшей реабилитации со следующим диагнозом.

Диагноз основной клинический: G 71.0 Прогрессирующая МДД (del 46–52 ex *DMD*), ранняя амбулаторная стадия.

Сопутствующие заболевания: М95.8 Другие уточненные приобретенные деформации костно-мышечной системы. Нарушение осанки по кифотическому типу. Эквино-вальгусная деформация стоп. Тугоподвижность голеностопных суставов. R26.8 Вторичные нарушения походки. Z99.8 Зависимость от других вспомогательных механизмов и устройств. Н52 Гиперметропия слабой степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай ярко демонстрирует позднюю диагностику ранней амбулаторной стадии миодистрофии Дюшенна. Для данного типа миодистрофии характерны ранние патогномоничные симптомы в виде повышенной утомляемости, гипертрофии икроножных мышц, возникающие в раннем возрасте. Прогрессирующие изменения скелетной мускулатуры, обусловленные мутацией

гена *DMD*, обеспечивающего структурную и механическую стабильность мышечных волокон при сокращении, в последующем приводят к изменению осанки в виде гиперлордоза, а также походки. Преобладание в популяции лиц мужского пола, безусловно, должно настораживать как педиатров, так и узких специалистов – неврологов при диагностике ранних маркеров тех или иных отклонений во время визуального осмотра пациентов в декретированные сроки при проведении диспансерных осмотров. Ранняя постановка диагноза, подтвержденная проведением молекулярно-генетического исследования мутации гена дистрофина, позволит своевременно начать патогенетическую терапию, тем самым оборвав прогрессирование патологического процесса, и кардинально изменить качество жизни маленького пациента и его родителей.



Поступила / Received 08.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2024

Принята в печать / Accepted 12.05.2024

Список литературы / References

- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482–491. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6).
- Ferlini A, Neri M, Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(1):4–14. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.09.002>.
- Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat.* 2015;36(4):395–402. <https://doi.org/10.1002/humu.22758>.
- Анисимова ИВ, Артемьева СБ, Белоусова ЕД, Вашакмадзе НД, Влодавец ДВ, Гремякова ТА и др. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера: клинические рекомендации. М.; 2023. 98 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/773_1.
- Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002;10(2):138–151. <https://doi.org/10.5435/00124635-200203000-00009>.
- Фельдман Е, Гризольд В, Рассел Дж, Лешер В. Атлас нервно-мышечных болезней: практическое руководство. М.: Практическая медицина; 2016. 392 с.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251–267. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3).
- Nallamilli BRR, Guraju N, Jump V, Liu R, Hegde M. Molecular Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy Using Single NGS-Based Assay. *Curr Protoc.* 2023;3(2):e669. <https://doi.org/10.1002/cpz1.669>.
- Emery AEH, Muntoni F, Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy*. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015. 320 p.
- Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia (Engl Ed).* 2019;34(7):469–481. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.01.001>.
- Marden JR, Freimark J, Yao Z, Signorovitch J, Tian C, Wong BL. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. *J Comp Eff Res.* 2020;9(3):177–189. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0170>.
- Грознова ОС, Влодавец ДВ, Артемьева СБ. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: особенности диагностики, наблюдения и лечения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2020;99(3):95–102. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-95-102>.
- Грознова ОС, Влодавец ДВ, Артемьева СБ. Cardiovascular system lesion caused by progressive Duchenne muscular dystrophy: peculiarities of diagnosis, observation and treatment. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2020;99(3):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-95-102>.
- Гремякова ТА, Суслов ВМ, Сакбаева ГЕ, Степанов АА. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2021;2(1):38–50. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50>.
- Гремякова ТА, Суслов ВМ, Сакбаева ГЕ, Степанов АА. Vitamin D in the prevention and treatment of comorbid conditions in Duchenne muscular dystrophy. *L.O. Badalyan Neurological Journal.* 2021;2(1):38–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50>.
- Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arg Neuropsiquiatr.* 2018;76(7):481–489. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180062>.
- Chen H. A Mini-Review on The Rehabilitation of Duchenne Muscular Dystrophy. *EPMR.* 2021;3(2):000560. Available at: <https://crimsonpublishers.com/epmr/pdf/EPMR.000560.pdf>.
- Влодавец ДВ. Новая таргетная терапия при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;(4):220. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/196/236>.
- Влодавец ДВ. New target therapy for progressive Duchenne muscular dystrophy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;(4):220. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/196/236>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Н. Мартынович

Написание текста – Н.Н. Мартынович, О.Н. Малиновская, Н.И. Шаховская, А.Ю. Власов

Обзор литературы – О.Н. Малиновская, Н.И. Шаховская

Редактирование – Н.Н. Мартынович

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalya N. Martynovich

Text development – Natalya N. Martynovich, Oksana N. Malinovskaya, Nadezhda I. Shakhovskaya, Arkadiy Yu. Vlasov

Literature review – Oksana N. Malinovskaya, Nadezhda I. Shakhovskaya

Editing – Natalya N. Martynovich

Согласие пациента на публикацию: законные представители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.
Basic patient privacy consent: patient's legal representatives signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Мартынович Наталья Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; заведующая кабинетом Детского центра орфанных заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; mn-07@bk.ru

Малиновская Оксана Николаевна, к.м.н., врач-невролог, Солнечногорская больница; 141501, Россия, Московская область, Солнечногорск, ул. Дзержинского, д. 13; stepales@mail.ru

Шаховская Надежда Ивановна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Психоневрологическая больница для детей с поражением центральной нервной системы с нарушением психики; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 1; shachovskaya@yandex.ru

Власов Аркадий Юрьевич, врач-невролог 2-го психоневрологического отделения, Психоневрологическая больница для детей с поражением центральной нервной системы с нарушением психики; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 1; amessis@yandex.ru

Information about the authors:

Natalya N. Martynovich, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Head of the Office of the Children's Center for Orphan Diseases, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; mn-07@bk.ru

Oksana N. Malinovskaya, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Solnechnogorsk Hospital; 13, Dzerzhinsky St., Solnechnogorsk, Moscow Region, 141501, Russia; stepales@mail.ru

Nadezhda I. Shakhovskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Psychoneurological Hospital for Children with Damage to the Central Nervous System and Mental Disorders; 1, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; shachovskaya@yandex.ru

Arkadiy Yu. Vlasov, Neurologist of the 2nd Psychoneurological Department, Psychoneurological Hospital for Children with Damage to the Central Nervous System and Mental Disorders; 1, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; amessis@yandex.ru

Диагностическая ценность серологических маркеров при целиакии у детей

Ю.А. Дмитриева^{1,2✉}, jadmitrieva@mail.ru, И.Н. Захарова^{1,2}, И.М. Османов^{2,4}, А.Д. Гостюхина^{1,2}, С.Е. Тесленко³, Е.Р. Радченко², А.Р. Миянова¹, Е.В. Скоробогатова^{1,2}

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

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

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

Резюме

Введение. Серологические методы исследования являются основным инструментом для проведения скрининга на целиакию. В качестве первичного исследования рекомендуется определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA (tTG-IgA) в сочетании с оценкой концентрации общего IgA сыворотки. Иные серологические маркеры, в частности антитела к деамидированным пептидам (DGP-IgG/IgA) и нативному глиадину (AGA-IgA/IgG), не рекомендованы к применению в процессе скрининга на целиакию у иммунокомпетентных пациентов.

Цель. Определить диагностическую ценность серологических маркеров при первичном обследовании на целиакию у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности антител tTG-IgA/IgG, DPG-IgA/IgG, AGA-IgA/IgG в группе 1 247 детей.

Результаты. В группе исследования целиакия была диагностирована у 101 пациента. Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA продемонстрировали максимально высокую чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность, составившие 98,02, 99,48, 94,29 и 99,82% соответственно. DPG-IgA/IgG, AGA-IgA по чувствительности и специфичности уступали tTG-IgA, положительная прогностическая ценность DGP-IgG и AGA-IgA составила 34,62 и 34,21% соответственно. Худшие показатели специфичности (40,3%) и положительной прогностической ценности (12,41%) продемонстрировали AGA-IgG.

Обсуждение. Низкая прогностическая ценность положительных результатов AGA IgA и DPG IgG определяет крайне высокий процент ложноположительных результатов данных тестов. Ни в одном случае изолированного повышения AGA- и DPG-антител диагноз целиакии не нашел подтверждения в условиях нормальной концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgA.

Выводы. Результаты нашего исследования полностью соответствуют позиции современных клинических рекомендаций, демонстрируя максимальную диагностическую ценность антител к тканевой трансглутаминазе IgA при обследовании на целиакию. Другие антитела не рекомендованы к использованию в процессе скрининга во избежание неоправданного направления пациентов на эндоскопическое исследование и в целях снижения затрат в системе здравоохранения.

Ключевые слова: целиакия, клинические рекомендации, скрининг, антитела, тканевая трансглутаминаза, глиадин, деамидированные пептиды глиадина, эндомиоз

Для цитирования: Дмитриева ЮА, Захарова ИН, Османов ИМ, Гостюхина АД, Тесленко СЕ, Радченко ЕР, Миянова АР, Скоробогатова ЕВ. Диагностическая ценность серологических маркеров при целиакии у детей. *Медицинский совет.* 2024;18(11):180–187. <https://doi.org/10.21518/ms2024-315>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic value of serological markers for celiac disease in children

Yulia A. Dmitrieva^{1,2✉}, jadmitrieva@mail.ru, Irina N. Zakharova^{1,2}, Ismail M. Osmanov^{2,4}, Anastasia D. Gostyukhina², Svyatoslav E. Teslenko³, Elena R. Radchenko², Aliya R. Miyanova¹, Ekaterina V. Skorobogatova²

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

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

³ Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

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

Abstract

Introduction. Serologic tests are the main tool to screen for celiac disease. The serologic tests for tissue transglutaminase (tTG-IgA) antibodies combined with the assessment of the total serum IgA concentration is recommended as a primary test. Other serological markers, in particular IgA and/or IgG antibodies against deamidated gliadin peptides (DGP-IgG/IgA) and native gliadin (AGA-IgA/IgG), are not recommended for use in diagnosing celiac disease in immunocompetent patients.

Aim. To determine the diagnostic value of serological markers during the initial examination for celiac disease in children.

Materials and methods. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of tTG-IgA/IgG, DPG-IgA/IgG, AGA-IgA/IgG were calculated for a group of 1247 children.

Results. Celiac disease was diagnosed in 101 patients of the study group. Tissue transglutaminase IgA antibodies demonstrated the highest sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of 98.02, 99.48, 94.29 and 99.82%, respectively. DPG-IgA/IgG, AGA-IgA were inferior in sensitivity and specificity to tTG-IgA, the positive predictive value of DGP-IgG and AGA-IgA was 34.62 and 34.21%, respectively. AGA-IgG showed the worst specificity (40.3%) and positive predictive values (12.41%).

Discussion The low predictive value of the positive results of AGA IgA and DPG IgG determines the extremely high percentage of false-positive results for these tests. In none of the cases of an isolated elevation in AGA and DPG antibodies the diagnosis of celiac disease was confirmed, if tissue transglutaminase IgA antibody concentrations were normal.

Conclusion. The results of our study are fully consistent with the position of modern clinical guidelines, demonstrating the maximum diagnostic value of tissue transglutaminase IgA antibody during examination for celiac disease. Other antibodies are not recommended for use in the screening process to avoid unnecessary referrals of patients for endoscopic examination and to reduce healthcare costs.

Keywords: celiac disease, clinical guidelines, screening, antibodies, tissue transglutaminase, gliadin, deamidated gliadin peptides, endomysium

For citation: Dmitrieva YuA, Zakharova IN, Osmanov IM, Gostyukhina AD, Teslenko SE, Radchenko ER, Miyanova AR, Scorobogatova EV. Diagnostic value of serological markers for celiac disease in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):180–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-315>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Действующие клинические рекомендации определяют целиакию как системное иммуноопосредованное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных лиц при регулярном употреблении глютена и характеризующееся наличием многообразия глютен-зависимых симптомов, повышением в сыворотке аутоантител, формированием атрофической энтеропатии и присутствием в генотипе HLA-DQ2/DQ8 гаплотипов [1–3]. Данное определение основано на понимании патогенеза заболевания; в нем заложены основные критерии диагностики целиакии, включающие специфические серологические маркеры и характерные гистологические изменения, выявляемые при исследовании биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки. Дополнительную роль в сложных диагностических случаях может иметь генетическое исследование.

Серологические методы исследования являются основным инструментом для проведения первичного скрининга в группах риска и среди пациентов, имеющих клинические проявления, настораживающие в отношении целиакии [1–3]. В настоящее время доступно определение различных типов антител – к тканевой трансглутаминазе (tTG), эндомизию (EMA), деамидированным пептидам (DPG) и нативному глиадину (AGA). Согласно действующим рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), в качестве первичного исследования рекомендуется определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA в сочетании с оценкой концентрации общего IgA сыворотки [3]. Результаты зарубежных исследований продемонстрировали, что у пациентов с нормальной концентрацией общего IgA сыворотки иные маркеры (DGP-IgG, DGP-IgA, AGA-IgA) не дополняют диагностическую ценность первичного серологического исследования [4]. Кроме того, повышение

антител к деамидированным пептидам и нативному глиадину у детей первых 4 лет жизни является распространенным преходящим явлением и не влияет на риск развития целиакии в последующем [5]. Антителам к эндомизию определена роль подтверждающего теста при выполнении протокола диагностики целиакии без биопсии. В качестве первичного диагностического теста исследование EMA не рекомендовано, в т.ч. потому, что в реальной клинической практике данный анализ менее доступен, а оценка титра EMA является достаточно субъективной и зависит от квалификации специалиста [1, 3, 4]. Антитела к глиадину, в особенности класса IgG, обладают крайне низкой специфичностью, что в целом не позволяет их использовать в процессе диагностики целиакии [1–4].

Несмотря на официальную позицию действующих российских и зарубежных клинических рекомендаций, исследование неспецифических антител при первичном обследовании на целиакию в России очень распространено, при этом изолированное повышение AGA и DPG часто становится основанием для направления пациентов на эндоскопическое исследование, что демонстрирует недостаточную приверженность педиатров и гастроэнтерологов к официальным протоколам диагностики целиакии и существенно увеличивает затраты в системе здравоохранения.

Цель работы – определение диагностической ценности различных серологических маркеров при первичном обследовании на целиакию у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для ретроспективного клинического исследования были отобраны истории болезни 1482 пациентов, проходивших стационарное обследование в ДГКБ им. З.А. Башляевой в период с 01.01.2023 г. по 31.12.2023 г. и имеющих данные о концентрации антител к тканевой

трансглутаминазе IgA. Из данной группы в последующем были исключены дети с ранее диагностированной целиакией ($n = 175$), имеющие селективный дефицит IgA ($n = 19$), а также пациенты, которым не проводилось эндоскопическое и гистологическое исследование ($n = 41$). В результате была сформирована группа из 1 247 пациентов. У 101 ребенка в ходе углубленного обследования был впервые установлен диагноз целиакии, у 1 146 детей были диагностированы другие заболевания. Диагноз целиакии у 99 пациентов был верифицирован на основании общепринятых критериев, включающих наличие gluten-зависимых симптомов, повышенной концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgA и гистологических изменений, соответствующих атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом в стадии Marsh 2–3 согласно классификации Marsh – Oberhuber. У двух детей диагноз целиакии установлен при отсутствии повышения антител при наличии характерных клинических проявлений и типичных морфологических изменений, в качестве дополнительного диагностического теста в обоих случаях проводилось генетическое исследование, подтвердившее наличие типичных генов предрасположенности к заболеванию. В качестве наиболее вероятной причины серонегативной целиакии у обоих пациентов рассматривалось ограничение употребления глютена на догоспитальном этапе. В исследуемой группе были выделены пациенты с известной концентрацией иных антител – AGA-IgA ($n = 233$), AGA-IgG ($n = 220$), DPG-IgA ($n = 90$), DPG-IgG ($n = 95$). По результатам серологических тестов проведен анализ чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости как отдельных маркеров, так и совместного определения нескольких показателей. Для статистического анализа были использованы Microsoft Office Excel 2021 и STATISTICA 10.0.1011.0. Проверка на нормальность распределения проведена при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для оценки параметров, имеющих ненормальное распределение, использовались медиана и значения 25-го и 75-го перцентилей величин, непараметрический критерий Краскела – Уоллиса для определения статистической значимости различий. Оценка корреляции проводилась с использованием метода Спирмена.

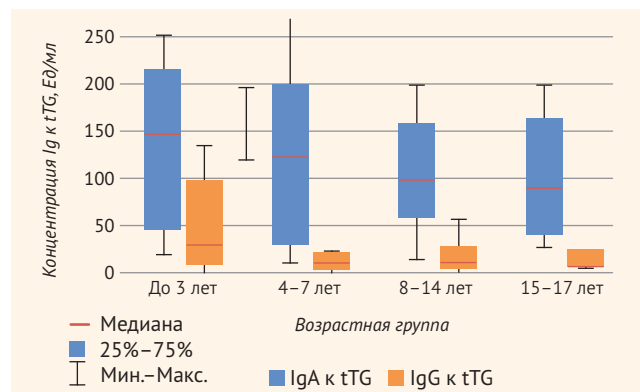
РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу исследования были включены пациенты в возрасте от 1 до 17 лет. Медиана возраста обследованных детей 8 лет (от 5 до 13 лет), доля мальчиков составила 38,81%, девочек – 61,19%.

В группе пациентов с впервые выявленной целиакией были выделены 99 пациентов с повышением tTG-IgA ($n = 99$). Положительный результат теста фиксировался при концентрации антител более 10 Ед/мл. Медиана концентрации антител составила 92,79 Ед/мл (40,95–170,72). У 50 детей в дебюте целиакии было определено повышение концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgG. Медиана уровня tTG IgG составила 23,88 Ед/мл (16,17–57,80). Статистически значимых

● **Рисунок 1.** Возрастная динамика концентрации антител к тканевой трансглутаминазе в дебюте целиакии

● **Figure 1.** Age-related features of the anti-tissue transglutaminase (anti-tTG) concentration at the onset of celiac disease



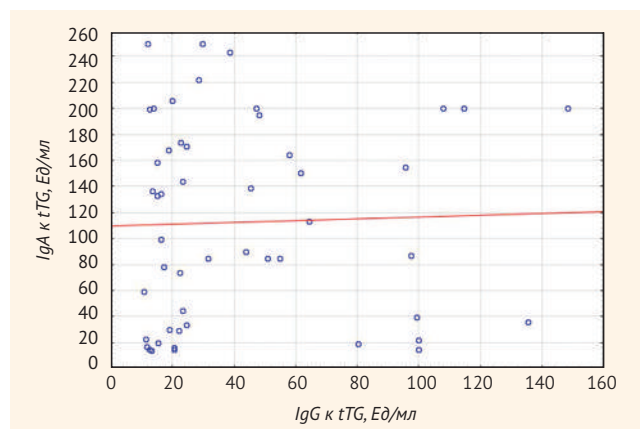
● **Таблица 1.** Возрастные особенности концентрации антител к тканевой трансглутаминазе в дебюте целиакии

● **Table 1.** Age-related changes in anti-tTG concentrations at the onset of celiac disease

Возрастная группа	Концентрация tTG-IgA, медиана [25–75%], Ед/мл	Концентрация tTG-IgG, медиана [25–75%], Ед/мл
1–3 года	128,76 [43,07–210,995]	80,4 [28,49–114,74]
4–7 лет	97,34 [29,38–199,55]	22,28 [18,99–64,45]
8–14 лет	96,05 [56,17–138,8]	23,24 [15,31–50,9]
>14 лет	70,72 [46,61–124,875]	18,83 [12,065–24,53]

● **Рисунок 2.** Возрастная динамика концентрации антител к тканевой трансглутаминазе в дебюте целиакии

● **Figure 2.** Correlation of the tTG-IgA and tTG-IgG antibody concentrations at the onset of celiac disease



различий концентрации антител у пациентов разных возрастных групп определено не было, однако была отмечена тенденция к более выраженному повышению концентрации tTG-IgA и IgG в дебюте целиакии у детей раннего возраста (рис. 1, табл. 1).

При проведении корреляционного анализа статистически значимой взаимосвязи между концентрацией tTG-IgA и IgG в дебюте заболевания у детей выявлено не было ($R = 0,1428$, $p = 0,3224$) (рис. 2).

Чувствительность, специфичность, а также прогностическая ценность положительного и отрицательного

результата исследования концентрации антител к тканевой трансглутаминазе представлены в *табл. 2*. Аналогичные параметры были рассчитаны в подгруппах пациентов с известной концентрацией антител к деамидированным пептидам и нативному глиадину.

Результаты анализа наглядно демонстрируют, что только антитела к тканевой трансглутаминазе IgA обладают одновременно высокой чувствительностью и специфичностью, что полностью соотносится с действующими рекомендациями использования данного маркера в качестве первичного диагностического теста при подозрении на целиакию. Обращает на себя внимание, что наименьшая чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного результата была определена для антител к глиадину, которые, однако, продолжают использоваться в клинической практике в процессе диагностики заболевания вопреки действующим протоколам.

Для оценки дополнительной диагностической ценности неспецифических аутоантител при их совместном определении с антителами к тканевой трансглутаминазе были проанализированы результаты лабораторных исследований 298 детей, у которых при первичном скрининге было выявлено повышение хотя бы одного серологического маркера. Количество серопозитивных результатов и их взаимосвязь с подтвержденными случаями целиакии представлены в *табл. 3*.

● **Таблица 2.** Чувствительность и специфичность серологических маркеров при целиакии

● **Table 2.** Sensitivity and specificity of serological markers in celiac disease

Маркеры	Чувствительность	Специфичность	«+» прогностическая ценность	«-» прогностическая ценность
tTG-IgA	98,02%	99,48%	94,29%	99,82%
tTG-IgG	53,19%	93,01%	39,37%	95,88%
DPG-IgA	77,78%	97,53%	77,78%	97,53%
DPG-IgG	90,00%	80,00%	34,62%	98,55%
AGA-IgA	72,22%	88,37%	34,21%	97,44%
AGA-IgG	89,47%	40,30%	12,41%	97,59%

● **Таблица 3.** Диагностическая ценность различных серологических маркеров при целиакии у детей

● **Table 3.** Diagnostic value of different serological markers for celiac disease in children

Маркеры	Изолированное повышение		Повышение совместно с tTG-IgA	
	Количество серопозитивных результатов	Диагностировано целиакии	Количество серопозитивных результатов	Диагностировано целиакии
tTG-IgG	55	0	50	50
DPG-IgA	2	0	7	7
DPG-IgG	6	0	10	9
AGA-IgA	2	0	15	15
AGA-IgG	81	0	17	17

Таким образом, полученные данные показали, что у иммунокомпетентных пациентов повышение антител к тканевой трансглутаминазе IgG, антител к деамидированным пептидам и нативному глиадину свидетельствует в пользу целиакии только тогда, когда сочетается с повышением tTG-IgA, в то время как изолированное повышение данных антител не является маркером заболевания. Соответственно, определение tTG-IgG, DPG-IgA/IgG-AGA IgA/IgG не дополняет ценности при первичной диагностике целиакии и не должно использоваться в целях сокращения затрат в системе здравоохранения и предотвращения неоправданных дальнейших инвазивных исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика целиакии основана на понимании патогенеза заболевания и регламентируется федеральными и зарубежными клиническими рекомендациями. В качестве первичного исследования при подозрении на глютеную энтеропатию рекомендовано исследование антител к тканевой трансглутаминазе IgA [1–4].

Трансглутаминазы представляют собой кальций-зависимые ферменты, которые экспрессируются повсеместно, катализируют перекрестное сшивание белков внеклеточного матрикса, а также могут превращать остатки глутамина в глутаминовую кислоту посредством гидролиза (деамидирования) [6]. Многочисленные исследования показали, что фермент не распространен во внеклеточной среде при нормальных условиях, а деамидирование, опосредованное внеклеточной tTG, индуцируется лишь во время воспаления тканей [7]. В патогенезе целиакии тканевая трансглутаминаза играет важную роль в преобразовании глиадина на уровне слизистой оболочки тонкой кишки, в результате чего в пептидах формируются отрицательно заряженные участки, повышающие их аффинность (сродство) к связывающим участкам молекул HLA-DQ2 и HLA-DQ8 [8]. Пептиды глиадина являются чрезвычайно хорошими субстратами для тканевой трансглутаминазы, позволяя образовывать прочные комплексы tTG-глиадин, что вызывает активацию tTG-специфичных В-клеток и, как следствие, образование tTG-специфичных аутоантител [9–11]. Собственная пластинка слизистой оболочки тонкой кишки содержит самую большую популяцию плазматических клеток во всем организме. Большинство этих клеток секретируют Ig класса A [10]. Используя поверхностную экспрессию В-клеточного рецептора плазматическими клетками, были проведены исследования, показавшие, что на тканевую трансглутаминазу отвечают 10–20% этих клеток, в то время как лишь 1% реагирует на деамидированные пептиды глиадина [12–14]. Таким образом, идентификация антигенспецифических плазматических клеток указывает на то, что реакция В-клеток в собственной пластинке слизистой оболочки при целиакии сильно смещена в сторону образования антител именно против тканевой трансглутаминазы, а не против деамидированных пептидов и нативного глиадина. Кроме того, было показано, что

сывороточные IgA вырабатываются кишечными плазматическими клетками, в то время как сывороточные IgG не секретируются IgG-плазматическими клетками кишечника и, вероятно, экспрессируются в дренирующих тонкую кишку мезентериальных лимфатических узлах, которые также подвергаются действию пептидов глиадина и тканевой трансглутаминазы [12]. Эти иммунологические аспекты и определяют максимальную чувствительность и специфичность tTG-антител класса A при целиакии. При этом, учитывая, что с целиакией в 5–10% случаев ассоциирован селективный дефицит иммуноглобулина A, концентрация общего IgA должна обязательно определяться при первичном серологическом обследовании [1–4]. Метаанализ, опубликованный в 2022 г., продемонстрировал, что исследование антител к тканевой трансглутаминазе IgA при целиакии имеет чувствительность 90,7% у взрослых и 97,7% у детей. Специфичность этого метода несколько ниже и была определена на уровне 87,4% у взрослых и 70,2% у детей [15]. В ходе нашего исследования tTG-IgA-антитела продемонстрировали максимальную чувствительность (98,02%) и специфичность (99,48%) при использовании в детской популяции, что полностью соотносится с рекомендациями применения данного теста в качестве скринингового при подозрении на целиакию. Стоит отметить, что, по нашим данным, максимальная концентрация антител к тканевой трансглутаминазе в дебюте целиакии была определена у детей раннего возраста, что противоречит ранее высказанным суждениям о недостаточной эффективности использования данного серологического теста у детей первых лет жизни [1]. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в концентрации tTG в дебюте целиакии у детей разных возрастных групп, тенденция к максимально высокой концентрации антител у детей 1–3 лет определяет данную возрастную группу как наиболее перспективную для применения протокола диагностики целиакии без выполнения биопсии согласно критериям ESPGHAN 2012/2020 г. [3, 4].

В клинической практике антитела к тканевой трансглутаминазе IgA часто оцениваются вместе с антителами класса IgG. Согласно действующим клиническим рекомендациям оценка концентрации tTG-IgG показана при выявлении у пациентов селективного дефицита IgA [1–4, 16]. Чувствительность и специфичность данного теста при гипоглA-состоянии достаточно высоки и варьируются в пределах 84–97 и 91–93% соответственно. Однако повышение tTG-IgG у иммунокомпетентных пациентов обладает довольно низкой прогностической ценностью положительного результата и не должно расцениваться как показание к выполнению эндоскопического исследования. Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали, что эффективность исследования tTG-IgG при диагностике целиакии у пациентов с неуточненным иммунологическим статусом не превышает 3% [17]. Повышение концентрации tTG-IgG может отмечаться у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, ревматологическими заболеваниями, аутоиммунными эндокринопатиями (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит), онкологическими заболеваниями [17].

По результатам нашего исследования прогностическая ценность положительного результата исследования антител к тканевой трансглутаминазе IgG не превысила 40%, при этом изолированное повышение показателя у иммунокомпетентных детей не позволило выявить ни одного случая заболевания в условиях нормальной концентрации tTG-IgA.

Антитела к эндомизию в качестве своего субстрата также имеют тканевую трансглутаминазу, расположенную в межклеточном веществе, окружающем гладкомышечные элементы собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. ЕМА определяются методом непрямой иммунофлуоресценции. Метод полуколичественный, имеет высокую чувствительность и специфичность, однако требует специального оборудования, а оценка результатов исследования является субъективной и зависит от квалификации специалистов [1, 2]. Результаты исследований продемонстрировали, что чувствительность ЕМА-IgA несколько уступает аналогичным показателям tTG-IgA и составляет 88,0% у взрослых и 94,5% у детей, в то время как специфичность метода существенно выше – 99,6% у взрослых и 93,8% у детей [15]. Именно поэтому в настоящее время антителам к эндомизию отводится роль подтверждающего теста при диагностике целиакии без проведения биопсии. Согласно действующим рекомендациям пациентам с симптомами, характерными для целиакии, в случае выявления значительного повышения содержания антител к тканевой трансглутаминазе IgA (более чем в 10 раз превышающего верхнюю границу нормы) рекомендовано дополнительное определение содержания антител IgA к эндомизию. В случае положительного результата проведение эндоскопического исследования с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки для постановки диагноза не требуется, хотя может индивидуально обсуждаться с пациентами и выполняться при подозрении на сопутствующую гастроэнтерологическую патологию [4, 18, 19]. Исследование титра ЕМА-IgA также может быть рекомендовано при низких концентрациях tTG-IgA при первичном обследовании (менее чем трехкратное повышение относительно верхней границы нормы) во избежание неоправданного проведения биопсии. В случае позитивного результата ЕМА ребенка следует направить на эзофагогастродуоденоскопию с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. При нормальной концентрации ЕМА-IgA возможно продолжить наблюдение за пациентом на глютеносодержащей диете с контролем антител к тканевой трансглутаминазе через 3 мес. [4, 9, 18].

В нашем исследовании оценка диагностической ценности антител к эндомизию не проводилась ввиду малой доступности данного метода на амбулаторном и стационарном этапах обследования.

С учетом крайне низкой чувствительности и специфичности определение концентрации антител к нативному глидину при диагностике целиакии не рекомендуется [3, 4, 18]. В настоящее время убедительно показано, что антитела к глидину могут определяться у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, пищевой

аллергией, инфекционной патологией, а также у части здоровых людей при активном употреблении глютеносодержащих продуктов [4, 9, 20, 21]. В европейском многоцентровом плацебо-контролируемом интервенционном исследовании у младенцев с генетическим риском развития целиакии участникам с 4-месячного возраста регулярно выполнялось исследование антител к тканевой трансглутаминазе и глиадину IgA, аналогичные антитела класса G исследовались при выявлении дефицита Ig A. Биопсия выполнялась детям, у которых отмечалось стойкое повышение tTG-IgA, высокая концентрация AGA-IgA, нарастающая в динамике, или симптомы, настораживающие в отношении целиакии независимо от результатов серологического исследования. Все IgA-компетентные дети с гистологически подтвержденным диагнозом целиакии имели повышение концентрации tTG-IgA. В то же время 17 пациентов с нормальным уровнем tTG-IgA, которым биопсия была выполнена на основании наличия симптомов или положительных результатов антиглиадиновых антител, имели нормальную структуру слизистой. Транзиторное повышение антиглиадиновых антител наблюдалось у трети младенцев и не определяло риск дебюта целиакии в последующем [5]. В другом исследовании была проведена оценка дополнительной диагностической ценности AGA-IgA при совместном исследовании с антителами к тканевой трансглутаминазе у детей в возрасте до 2 лет [22]. Было протестировано 4 122 ребенка, повышение концентрации tTG-IgA или EMA-IgA было выявлено у 312 (8%) пациентов, 85 участников имели изолированное повышение AGA-IgA. Клинические данные были доступны в отношении 63 участников, результаты биопсии двенадцатиперстной кишки — у 33 детей с повышением антиглиадиновых антител. Диагноз целиакии был установлен пятерым, в то время как у 57 пациентов были выявлены заболевания, отличные от целиакии [22].

Более специфичным маркером целиакии, по сравнению с антиглиадиновыми антителами, рассматривались антитела к деамидированным пептидам глиадина. По мнению экспертов, они могут дополнить ценность серологической диагностики, особенно у детей младше 2 лет, в случае дефицита общего IgA и отрицательного результата теста на tTG-IgA [1–4, 18, 19], однако позиция действующих рекомендаций ESPGHAN указывает на то, что исследование антител к деамидированным пептидам глиадина крайне редко дополняет диагностическую ценность

исследования антител к тканевой трансглутаминазе у иммунокомпетентных пациентов и не рекомендуется в качестве метода первичного скрининга на целиакию [4]. По результатам нашего исследования AGA-IgA и DPG-IgG, несмотря на чувствительность и специфичность, превосходящие 72%, продемонстрировали крайне низкую прогностическую ценность положительного результата, не достигающую 35%, что демонстрирует крайне высокий процент ложноположительных результатов данных тестов. Обращает на себя внимание, что худшие показатели специфичности и положительной прогностической ценности нами были определены для антиглиадиновых антител класса IgG, которые продолжают часто использоваться при обследовании пациентов в государственных и частных лабораториях. Нами было продемонстрировано, что ни в одном случае изолированного повышения антител к нативному глиадину и деамидированным пептидам диагноз целиакии не нашел подтверждения в условиях нормальной концентрации антител к тканевой трансглутаминазе Ig A. Кроме того, ни один серологический маркер не позволил дополнить диагностическую ценность исследования tTG-IgA.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования полностью соответствуют позиции современных российских и международных клинических рекомендаций и демонстрируют максимальную диагностическую ценность антител к тканевой трансглутаминазе IgA при первичном обследовании на целиакию. Другие антитела не рекомендованы к использованию в процессе скрининга на целиакию во избежание неоправданного направления пациентов на эндоскопическое исследование и в целях снижения затрат в системе здравоохранения. Стоит отметить, что обязательным требованием является проведение серологической диагностики на фоне употребления обычного количества глютеносодержащих продуктов. Ограничение количества глютена в рационе может привести к довольно быстрому снижению титра специфических антител, что сделает дальнейший диагностический поиск затруднительным, а иногда и невозможным.



Поступила / Received 02.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 16.07.2024

Принята в печать / Accepted 28.07.2024

Список литературы / References

1. Боровик ТЭ, Захарова ИН, Потапов АС, Бельмер СВ, Хавкин АИ, Ревнова МО и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. 2015. 22 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/107.html>.
2. Парфенов АИ, Маев ИВ, Баранов АА, Бакулин ИГ, Сабельникова ЕА, Крумс ЛМ и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):661–688. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>. Parfenov AI, Mayev IV, Baranov AA, Bakulin IG, Sabelnikova YeA, Krums LM et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):661–688. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>.
5. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1304–1315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404172>.

6. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:47–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634>.
7. Abadie V, Kim SM, Lejeune T, Palanski BA, Ernest JD, Tastet O et al. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease. *Nature.* 2020;578(7796):600–604. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2003-8>.
8. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta.* 2022;528:74–83. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.01.022>.
9. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (EESCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>.
10. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:47–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634>.
11. Jabri B, Sollid LM. T Cells in Celiac Disease. *J Immunol.* 2017;198(8):3005–3014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601693>.
12. Iversen R, Snir O, Stensland M, Kroll JE, Steinsbø Ø, Korponay-Szabó IR et al. Strong Clonal Relatedness between Serum and Gut IgA despite Different Plasma Cell Origins. *Cell Rep.* 2017;20(10):2357–2367. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.036>.
13. Lindeman I, Zhou C, Eggesbø LM, Miao Z, Polak J, Lundin KEA et al. Longevity, clonal relationship, and transcriptional program of celiac disease-specific plasma cells. *J Exp Med.* 2021;218(2):e20200852. <https://doi.org/10.1084/jem.20200852>.
14. Steinsbø Ø, Henry Dunand CJ, Huang M, Huang M, Mesin L, Salgado-Ferrer M et al. Restricted VH/VL usage and limited mutations in gluten-specific IgA of coeliac disease lesion plasma cells. *Nat Commun.* 2014;5:4041. <https://doi.org/10.1038/ncomms5041>.
15. Sheppard AL, Elwenspoek MMC, Scott LJ, Corfield V, Everitt H, Gillett PM et al. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(5):514–527. <https://doi.org/10.1111/apt.16729>.
16. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003;52(11):1567–1571. <https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1567>.
17. Absah I, Rishi AR, Gebrail R, Snyder MR, Murray JA. Lack of Utility of Anti-tTG IgG to Diagnose Celiac Disease When Anti-tTG IgA Is Negative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):726–729. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001351>.
18. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):229–241. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318216f2e5>.
19. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemm M, Heilig G et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017;153(4):924–935. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.002>.
20. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–676. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>.
21. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2015;351:h4513. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4513>.
22. Hojsak I, Mozer-Glassberg Y, Segal Gilboa N, Weinberger R, Hartman C, Shamir R. Celiac disease screening assays for children younger than 3 years of age: the performance of three serological tests. *Dig Dis Sci.* 2012;57(1):127–132. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1857-x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Захарова, И.М. Османов, Ю.А. Дмитриева

Написание текста – Ю.А. Дмитриева

Сбор и обработка материала – Ю.А. Дмитриева, А.Д. Гостюхина, Е.Р. Радченко, Е.В. Скоробогатова, А.Р. Миянова

Обзор литературы – Ю.А. Дмитриева, С.Е. Тесленко

Анализ материала – Ю.А. Дмитриева, А.Д. Гостюхина, С.Е. Тесленко, А.Р. Миянова

Статистическая обработка – С.Е. Тесленко

Редактирование – И.Н. Захарова, И.М. Османов

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова, И.М. Османов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Zakharova, Yulia A. Dmitrieva

Study concept and design – Irina N. Zakharova, Ismail M. Osmanov, Yulia A. Dmitrieva

Text development – Yulia A. Dmitrieva

Collection and processing of material – Yulia A. Dmitrieva, Anastasia D. Gostyukhina, Elena R. Radchenko, Ekaterina V. Skorobogatova, Aliya R. Miyanova

Literature review – Yulia A. Dmitrieva, Svyatoslav E. Teslenko

Material analysis – Yulia A. Dmitrieva, Anastasia D. Gostyukhina, Svyatoslav E. Teslenko, Aliya R. Miyanova

Statistical processing – Svyatoslav E. Teslenko

Editing – Irina N. Zakharova, Ismail M. Osmanov

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova, Ismail M. Osmanov

Информация об авторах:

Дмитриева Юлия Андреевна, 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; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>; jadmitrieva@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-педиатр, гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rampo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедтагирович, д.м.н., профессор, главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; главный внештатный специалист – педиатр Департамента здравоохранения города Москвы, директор Университетской педиатрической клиники, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovim@zdrav.mos.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; врач-педиатр, гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

Тесленко Святослав Евгеньевич, студент факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1439-7363>; svyatoslav.teslenko@mail.ru

Радченко Елена Равильевна, врач-гастроэнтеролог педиатрического отделения, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-5717-7171>; elen.radchenko@list.ru

Миянова Алиа Ренатовна, 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/0009-0006-3184-1701>; miyanova@yandex.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующая педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0003-9227-9378>; katrinscor@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Dmitrieva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>; jadmitrieva@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Paediatrician, Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Chief External Paediatrician of Moscow Healthcare Department, Director of the University Paediatric Clinic, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovim@zdrav.mos.ru

Anastasia D. Gostyukhina, Postgraduate Student of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Paediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

Svyatoslav E. Teslenko, Student of Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1439-7363>; svyatoslav.teslenko@mail.ru

Elena R. Radchenko, Gastroenterologist, of Pediatrics Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5717-7171>; elen.radchenko@list.ru

Aliya R. Miyanova, Postgraduate Student of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-3184-1701>; miyanova@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Pediatrics Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-9227-9378>; katrinscor@mail.ru

Орфанные заболевания у детей: опыт применения отечественного энтерального питания

Е.П. Тропина[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2917-7451>, tep_1962@mail.ru

В.А. Змановская, <https://orcid.org/0000-0002-1742-1907>, 9798603@mail.ru

О.Н. Живаева, <https://orcid.org/0009-0009-7138-0841>, olia.patrina@yandex.ru

Е.Н. Гусева, <https://orcid.org/0009-0001-2895-4127>, evgeniaguseva68890@gmail.com

В.С. Аникина, <https://orcid.org/0009-0004-8039-1845>, doc_vsa@mail.ru

Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2

Резюме

Введение. Повышенные потребности в белке и энергии, а также симптомы интоксикации у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), спинально-мышечной атрофией (СМА) и муковисцидозом (МВ) определяют необходимость использования в их питании специализированного белкового детоксикационного питания.

Цель. Оценить переносимость и клиническую эффективность применения отечественного специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания – «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» (жидкая смесь) у детей с орфанными заболеваниями старше 2 лет.

Материалы и методы. Наблюдали 18 детей с редкими заболеваниями, возраст от 2 лет 11 мес. до 16 лет (средний $10,7 \pm 3,6$ года). Шесть детей – с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, 10 – со спинально-мышечной атрофией, 2 – с муковисцидозом. Все дети получали «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» 2 раза в день: дети с 3 до 7 лет – по ½ порции (100 мл), а с 8 до 16 лет – по 1 порции (200 мл). Длительность наблюдения составила 1 мес.

Результаты. Высоко оценили вкусовые качества продукта все пациенты. Отказов от продукта не было. Аллергических, диспептических и других побочных явлений за время наблюдения не отмечалось. У всех пациентов была выявлена положительная динамика нутритивного статуса, повышение уровня общего белка и альбумина в крови, снижение маркеров интоксикации и воспаления, улучшение качества жизни, повышение выносливости, физической активности и улучшение психоэмоционального фона.

Обсуждение. Полученные нами результаты хорошо коррелируются с данными авторов по исследованию клинической эффективности, безопасности и значительных экономических преимуществ применения данного питания.

Выводы. Использование отечественного специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» в диетотерапии детей с ЗНО, СМА и МВ является эффективным для коррекции их нутритивного статуса и повышения качества жизни.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, спинально-мышечная атрофия, муковисцидоз, дети, специализированный пищевой продукт, лечебное питание, белково-энергетическая недостаточность, нутритивный статус

Для цитирования: Тропина ЕП, Змановская ВА, Живаева ОН, Гусева ЕН, Аникина ВС. Орфанные заболевания у детей: опыт применения отечественного энтерального питания. *Медицинский совет.* 2024;18(11):188–201. <https://doi.org/10.21518/ms2024-323>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Orphan diseases in children: experience in the use of oedematous enteral nutrition

Elena P. Tropina[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2917-7451>, tep_1962@mail.ru

Vera A. Zmanovskaya, <https://orcid.org/0000-0002-1742-1907>, 9798603@mail.ru

Olga N. Zhivaeva, <https://orcid.org/0009-0009-7138-0841>, olia.patrina@yandex.ru

Evgeniya N. Guseva, <https://orcid.org/0009-0001-2895-4127>, evgeniaguseva68890@gmail.com

Vera S. Anikina, <https://orcid.org/0009-0004-8039-1845>, doc_vsa@mail.ru

Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavanskaya St., Tyumen, 625043, Russia

Abstract

Introduction. Increased protein and energy requirements, as well as intoxication symptoms in patients with malignant neoplasms (MN), spinal muscular atrophy (SMA) and cystic fibrosis (CF) determine the need to use specialized protein detoxification nutrition in their diet.

Aim. To evaluate the tolerability and clinical efficacy of the domestic specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition Protein detoxification cocktail NUTRIO (liquid mixture) in children with orphan diseases, over 2 years old.

Materials and methods. We observed 18 children with rare diseases, aged from 2 years 11 months to 16 years. 6 children had a confirmed diagnosis of MN, 10 – SMA, 2 – CF. All children received the NUTRIO Detox Protein Cocktail twice a day: children aged 3 to 7 years old – ½ serving (100 ml), and aged 8 to 16 years – 1 serving (200 ml). The observation period was 1 month.

Results. It was found that all patients (100% of patients) highly rated the taste of the product. There were no refusals from the product. No allergic, dyspeptic or other side effects were noted during the observation period. All patients showed positive dynamics of nutritional status, an increase in the level of total protein and albumin in the blood, a decrease in markers of intoxication and inflammation, an improvement in the quality of life, increased endurance, physical activity and an improvement in the psycho-emotional background.

Discussion. The results we obtained correlate well with the authors' data on the clinical efficacy, safety and significant economic benefits of using this diet.

Conclusions. The use of the domestic specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition Protein detoxification cocktail NUTRIO in diet therapy of children with malignant neoplasms, SMA and CF is effective for correcting their nutritional status and improving the quality of life.

Keywords: malignant neoplasms, spinal muscular atrophy, cystic fibrosis, children, specialized food product, therapeutic nutrition, protein-energy deficiency, nutritional status

For citation: Tropina EP, Zmanovskaya VA, Zhivaeva ON, Guseva EN, Anikina VS. Orphan diseases in children: experience in the use of oedematous enteral nutrition. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(11):188–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-323>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения пищевого статуса при злокачественных новообразованиях (ЗНО), спинально-мышечной атрофии (СМА) и муковисцидозе (МВ) обусловлены алиментарным дефицитом за счет изменения пищевого поведения, метаболическими нарушениями, характерными для данных заболеваний, возможными побочными эффектами от терапии, что снижает качество жизни пациентов, повышает летальность. Метаболические нарушения затрагивают все звенья белкового, жирового, углеводного обмена. Происходят потеря массы тела, истощение соматических и висцеральных пулов белка, повреждение ферментативных и структурных функций. Дефицит белка снижает гуморальный и клеточный иммунитет, что снижает эффективность лечения, повышает риски инфекционных и трофических осложнений.

Системная воспалительная реакция, развивающаяся при многих видах злокачественных опухолей, приводит к потере аппетита, снижению массы тела и может способствовать прогрессированию опухоли [1, 2]. У большинства детей с солидными опухолями, в отличие от острого лимфобластного лейкоза, нутритивная недостаточность имеет место уже при постановке диагноза и является серьезной проблемой [3]. Опухолевая интоксикация, осложнения лучевой и химиотерапии, стероидной терапии в виде поражения органов пищеварения (мукозиты, гастриты, энтероколиты, панкреатиты, токсический гепатит и т.д.), инфекционных осложнений; нарушений пищевого восприятия и поведения, психологических проблем (стресс, тревога, депрессия), таких симптомов, как боль, тошнота, рвота, диарея, метеоризм и пр. способствуют формированию нутритивной недостаточности, требуя максимально раннего начала адекватной нутритивной поддержки [2, 4].

Роль диетотерапии и энтерального питания

Цель энтерального питания у больных с ЗНО, по данным Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN), – улучшение функционального состояния и результатов лечения путем профилактики и лечения недостаточности питания, усиления эффекта противоопухолевого лечения, уменьшения побочных эффектов противоопухолевой терапии, улучшения качества жизни [5].

У больных с СМА наблюдаются различной степени выраженности атрофия мышечной ткани с преимущественным вовлечением проксимальных групп мышц и поражением нижних конечностей. Клиническая картина СМА в целом включает в себя разнообразные проявления, но всегда сопровождается избирательной дегенерацией двигательных нейронов спинного мозга в сочетании со сложным комплексом сопутствующих проявлений, что указывает на важную системную роль белка SMN. К клиническим проявлениям СМА относятся бульбарные нарушения: ослабленный крик у детей, фасцикуляции языка; нарушения дыхания; нарушения вегетативной регуляции сердца и врожденные пороки сердца; гастроэзофагеальный рефлюкс; запор, потеря массы тела; контрактуры суставов; снижение или отсутствие глубоких рефлексов; атрофия мышц, их слабость и гипотония; у ряда пациентов может наблюдаться грубый постуральный тремор – мини-полимиоклонус [6].

У больных с СМА часто развиваются следующие метаболические нарушения: метаболический ацидоз, нарушение обмена жирных кислот, гиперлипидемия, гипер- или гипогликемия, мышечная митохондриальная дисфункция, нарушение метаболизма глюкозы, потеря веса или ожирение.

В настоящее время не существует методов лечения СМА, способных изменить течение заболевания [7, 8]. Есть препараты, которые за счет различных механизмов увеличивают продукцию белка, отвечающего за работу мышц, но пока нет способа восстановить утраченные мотонейроны. На сегодняшний день существует 3 препарата генетической терапии для лечения СМА: нусинерсен («Спинраза»), ридислам («Эврисди») и онасемноген абепарвовек (Золгенсма). Как отмечают авторы [9], генетическая терапия сопровождается нежелательными явлениями (гипертермией, снижением аппетита, тошнотой, рвотой), зарегистрированными у всех пациентов с разной степенью выраженности. При этом отмечается повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза от верхней границы нормы (было отмечено у 78% пациентов), что говорит о повышении уровня эндогенной интоксикации у больных. Исследователи отмечают, что у больного СМА довольно часто развивается интоксикация [10].

Защита мышц от атрофии – это еще одно направление в лечении больных с СМА. Так как низкий уровень белка SMN негативно влияет на функцию мотонейронов и на работу мышц, цель терапии – защитить мышцы от атрофии, увеличить мышечную массу, восстановить мышечную функцию. Такая терапия может замедлить или остановить прогрессию СМА [11]. Поэтому в поддерживающей терапии больных с СМА особое внимание уделяется диетотерапии и лечебной физкультуре [7]. Силовые упражнения и питание независимо активируют инициацию реакций, участвующих в процессах синтеза белков в мышцах [12]. Применение белкового питания приводит к полной активации метаболизма, связанного с синтезом белков в мышцах [13]. Стратегия использования факторов питания для усиления анаболических процессов, регулирующих синтез мышечных белков в условиях применения силовых физических нагрузок, основана на оптимизации этих процессов за счет рационального подбора ряда условий. Важное значение имеют источники белков, их аминокислотный состав, скорость переваривания белков и скорость адсорбции аминокислот, а также наличие в рационе других нутриентов, улучшающих усвоение белков в организме, таких как легкоусвояемые углеводы, витамины, минералы и пищевые волокна [14]. В клинических рекомендациях при СМА не рекомендуется применять рутинно смеси на основе аминокислот или высокого гидролиза белка [6, 15].

Для улучшения нутритивного статуса рекомендовано применение лечебных белковых продуктов с преимущественным содержанием цельного белка коровьего молока. Такие специализированные белковые продукты для энтерального питания должны быть сбалансированы по составу основных питательных веществ – белков, жиров, углеводов, содержать витамины, макро- и микронутриенты и содержать пищевые волокна [6].

Муковисцидоз (МВ) – одно из моногенно наследуемых заболеваний, обусловлен мутациями гена трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). В этом гене, ответственном за продукцию секретов желез внешней секреции, описаны более 2000 мутаций, что приводит к нарушению соотношения водной и электролитной фракций секретов в сторону увеличения последней [16]. Полиорганность поражений при МВ и ранняя инвалидизация больных определяют необходимость непрерывного проведения лечебных мероприятий и диспансерного наблюдения [17]. Факторами, способствующими развитию хронической недостаточности питания у больных МВ, являются экзокринная недостаточность поджелудочной железы, мальдигестия жира, белка, β -каротина, полиненасыщенных жирных кислот и других важных нутриентов, а также увеличенная частота дыхания, кашель, большая нагрузка на дыхательную мускулатуру и, как следствие, повышенные энергозатраты [17, 18].

В связи с увеличением продолжительности жизни больных МВ в последние десятилетия возрастает и частота осложнений со стороны гепатобилиарной системы (холестатический гепатит, портальная гипертензия, цирроз печени), которая, по данным различных авторов, составляет от 20 до 80%. Наиболее выраженные изменения печени и желчного пузыря свойственны детям

с умеренной легочной симптоматикой и преимущественно кишечной формой заболевания. Факторы риска поражения печени при МВ – панкреатическая недостаточность, «тяжелая» мутация, мужской пол, меконияльный илеус в анамнезе и ранний возраст при выставлении диагноза. В настоящее время нет эффективных методов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных с МВ, поэтому диетотерапия больных с МВ должна быть направлена не только на купирование белково-энергетической недостаточности (БЭН), но и на улучшение функционального состояния печени [19].

Таким образом, диетотерапия больных с ЗНО, СМА и МВ с использованием специализированных продуктов с клинически доказанной эффективностью в отношении оптимизации белкового метаболизма, снижении интоксикации будет способствовать повышению эффективности лечения и качества жизни пациентов.

Выбор лечебного и диетического питания

К таким продуктам относится специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО», т.к. содержит все необходимые основные питательные вещества: качественные полноценные биологически ценные белки, полезные жиры, сложные и простые углеводы, витамины, минералы, пищевые волокна, биологически активные вещества для оптимизации метаболизма, снижения БЭН, интоксикации и улучшения общего состояния больных.

Цель – оценить переносимость и клиническую эффективность применения отечественного специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» у детей старше 2 лет с ЗНО, СМА и МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования представлен в *табл. 1*.

Злокачественные новообразования

В исследование были включены 6 паллиативных пациентов от 7 до 13 лет (средний возраст $10,1 \pm 2,2$ года) с ЗНО.

Критерии включения:

1. Дети мужского и женского пола в возрасте 3–18 лет.
2. Подтвержденный диагноз ЗНО.
3. Наличие информированного согласия пациента (либо лиц, ухаживающих за пациентом, родителя).

Критерии исключения:

1. Несоблюдение протокола исследования.
2. Факт нежелательных явлений во время приема специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» или отказ от его приема.
3. Отсутствие информированного согласия.

Пациентам проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия. Питание по основному столу стандартной диеты. Период исследования составил 30 дней.

Характеристика больных приведена в *табл. 2*.

● **Таблица 1.** План исследования
● **Table 1.** Study plan

Обследование	Поступление	14-й день приема продукта	30-й день приема продукта
Критерии включения / невключения	X		
Общий анализ крови (расширенный с лейкоцитарной формулой)	X	X	X
Биохимические анализы крови (билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), холестерин, щелочная фосфатаза, клиренс креатинина, мочевины, общий белок, альбумины, глюкоза крови, С-реактивный белок (СРБ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ))	X	X	X
Оценка органолептических свойств продукта	X	X	X
Оценка эффективности лечения по анкетированию		X	X
Оценка нутритивного статуса	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X
Сопутствующая терапия	X	X	X

Спинально-мышечная атрофия

В исследование было включено 10 больных от 2 лет 11 мес. до 16 лет (средний возраст $10,7 \pm 4,2$ года) с СМА I–III типов. У 7 детей от 7 лет 7 мес. до 16 лет (средний возраст $11,3 \pm 3,6$ года) был сколиоз, у 1 ребенка 14 лет – вторичная кардиомиопатия, у 4 детей от 2 лет 11 мес. до 14 лет (средний возраст $9,9 \pm 5,1$ года) – БЭН и у 1 ребенка 7 лет 7 мес. – функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, что также ухудшало белковый обмен, и еще у 1 ребенка было ожирение. Двое детей были включены в исследование после оперативного вмешательства на позвоночнике. У большинства больных состояние расценивалось как средней тяжести. Один ребенок (ID №1) (табл. 3) имел тяжелое состояние и признаки персистирующей инфекции, что выражалось в десятикратном превышении показателей СОЭ согласно данным общего анализа крови. Одна из пациенток получала питание через гастростому.

Критерии включения:

1. Дети мужского и женского пола, в возрасте от 2 до 16 лет включительно (средний возраст 9 ± 7 лет).
2. Наличие диагноза СМА, тип I, II, III.
3. Готовность пациента принимать дополнительно специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» производства компании «ЛЕОВИТ нутрио».

Критерии исключения:

1. Наличие у пациента серьезного сопутствующего заболевания, которое, по мнению исследователей, может помешать адекватной оценке проводимой терапии.
2. Нежелание соблюдать требования протокола исследования.
3. Онкологические заболевания.

Больным проводилась стандартная симптоматическая и физиотерапия, назначен рацион питания в соответствии с основным вариантом стандартной диеты (ОВД)

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов со злокачественными новообразованиями, принимающих специализированный пищевой продукт «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО»

● **Table 2.** Characteristics of cancer patients who receive a specialized nutrition product NUTRIO protein detox cocktail

ID пациента	Возраст	Пол
Подгруппа с 3 до 7 лет		
Б.	7	М
Подгруппа с 8 до 18 лет		
М.	8	Ж
Ю.	11	М
К.	11	М
Л.	11	М
Ми.	13	М

(столом №15 по М.И. Певзнеру). Шестеро получали ридиплам и двое – нусинерсен. Больные занимались ЛФК, им проводились курсы физиотерапии.

Характеристика пациентов по полу, возрасту, типу СМА и сопутствующим заболеваниям представлена в табл. 3. Оценку моторных функций больных проводили с использованием шкалы Хаммерсмит.

Муковисцидоз

На период исследования в клинике под наблюдением было 2 пациента в возрасте 8 и 16 лет (средний возраст $12 \pm 5,6$ года).

Критерии включения:

1. Дети от 3 до 18 лет, имеющие диагноз муковисцидоз.
2. Индекс массы тела $\text{кг/м}^2 \leq 50$ перцентиля.
3. Подписание информированного согласия.

● **Таблица 3.** Характеристика обследованных пациентов

● **Table 3.** Characteristics of the examined patients

ID пациента / Параметры	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Возраст	2 года 11 мес.	15 лет	13 лет	8 лет	16 лет	7 лет 7 мес.	8 лет	12 лет 11 мес.	11 лет	14 лет
Пол	М	М	М	М	М	Ж	М	М	Ж	М
Тип СМА	I	II	II	II	III	II	III	III	II	II
Другие заболевания и состояния	БЭН	Сколиоз	Сколиоз	Сколиоз	Сколиоз	Сколиоз, ФНЖКТ	Сколиоз, ожи- рение	Сколиоз, БЭН	БЭН	БЭН, вторич- ная кардио- миопатия

Критерии исключения:

1. Несоблюдение протокола исследования.
2. Факт нежелательных явлений во время приема специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» или отказ от его приема.

Все пациенты с МВ получали базисное лечение: таргетную терапию, антибактериальную, ферментозаместительную, кинезиотерапию, необходимое симптоматическое лечение [17].

Все пациенты с ЗНО, СМА и МВ получали специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» в качестве энтерального питания: дети с 3 до 7 лет по ½ порции (100 мл) 2 раза в день и дети с 8 до 18 лет по 1 порции (200 мл) 2 раза в день. Специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» является многокомпонентным, в его состав входят качественные белки (животные и растительные), витамины С, В3, Е, В2, А, В6, кальций, натрий, цинк, марганец, селен, экстракты граната, зеленого чая, лимонника, корня лопуха, одуванчика, янтарная кислота, кофеин, таурин, растительное масло, пищевые волокна (инулин, гуаровая камедь), сахароза, мальтодекстрин, лецитин соевый.

Проведено анкетирование всех пациентов до и после 30 дней применения лечебного коктейля с целью оценки органолептических свойств, эффективности лечения и качества жизни. Органолептические свойства специализированного лечебного продукта оценивались по 4 параметрам (запах, цвет, вкус, консистенция) и 5-балльной шкале, где 1 – это минимальный балл, а 5 – максимальный.

Оценку динамики показателей общеклинического и биохимического анализа крови проводили на автоматическом анализаторе Sysmex XT-2000i.

В динамике исследованы основные показатели крови: гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, СОЭ, общий белок, альбумин, глюкоза, билирубин, холестерин, ферменты – АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, кальций сыворотки крови, СРБ. Оценка динамики показателей метаболических нарушений функции печени, включая биосинтетические и секреторные (активность АСТ и АЛТ, содержание общего билирубина) проводилась

на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab PRIME 30i (ThermoFisherScientific); также проведена оценка динамики спектра липидов крови по содержанию общего холестерина, а также уровня глюкозы крови натощак. Оценку уровня интоксикации проводили по показателям индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) до и после исследования [20] при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. ИЛСОЭ = лейкоциты СОЭ/100. Снижение этого показателя свидетельствовало о снижении уровня интоксикации, а повышение – о наличии интоксикации, связанной с аутоиммунным процессом [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети с ЗНО, СМА и МВ положительно отнеслись к приему специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» и высоко оценили органолептические свойства продукта: вкус и запах на «отлично» и «хорошо». Отказов от продуктов не было на протяжении всего периода исследования. Все больные выразили готовность принимать «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» и в дальнейшем.

На фоне использования специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» у всех пациентов было отмечено улучшение общего самочувствия в целом.

Ввиду того что состояние пациентов с ЗНО было тяжелым, описание больных представлены в виде серии клинических случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Б. 7 лет с диагнозом «Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль задней черепной ямки, Grade IV. Состояние после удаления опухоли. Продолженный рост опухоли от 19.10.2018. MOR + стадия. Состояние после комплексного лечения. Стабилизация. Прогрессирование от 01.06.2020. Метастазирование по оболочкам спинного мозга от 01.06.2020, 28.07.2020. Метастатическая химиотерапия (ХТ) с 20.01.2021–07.12.2022. Клиническая группа III, состояние тяжелое». Пациент не может ходить без посторонней помощи, только ползает. Аппетит отсутствует, плохо спит. Со стороны желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) выраженные расстройства стула в виде запоров. При прогрессировании онкологических заболеваний у пациента наблюдается БЭН, значительно снижается уровень общего белка и альбумина, растет уровень мочевины и креатинина, развивается инсулинорезистентность. На фоне приема специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» уровень общего белка не только не упал, но к 30-му дню практически восстановился, а показатель альбумина вырос на 14,7%. После 30 дней приема лечебного коктейля уровень глюкозы в крови снизился на 17,2%, а мочевины на 12,3%. Уровень гемоглобина к 30-му дню исследования вырос на 26,1%, а уровень гематокрита – на 4,3%, что свидетельствует об уменьшении проявления анемии. Важнейший маркер воспаления СОЭ у больного снизился на 46,7% к 30-му дню приема продукта, вероятно за счет снижения интоксикации и улучшения функции иммунной системы организма. До начала проведения клинического исследования у пациента Б. наблюдалось снижение аппетита и расстройство стула в виде запора. По данным анкетирования на 30-й день исследования у пациента появилось желание есть, аппетит улучшился и пациент за время исследования поправился на 1 кг, стул нормализовался. В результате применения у данного пациента специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» заметно улучшилось общее состояние и качество жизни, он стал более активный и коммуникабельный, стал передвигаться по коридору.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка М. 8 лет включена в исследование с диагнозом «Двусторонняя нефробластома, стадия V, бластный вариант строения. Группа высокого риска. Состояние после комбинированного лечения (3 курса неoadъювантной полихимиотерапии (нПХТ) в режиме AV). Состояние после оперативного лечения от 05.10.2018 в объеме резекции левой почки, 17.10.2018 резекция правой почки, 11 курсов ПХТ. Продолженный рост опухоли. Осложнения: зависимость от искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Хронический канюленоситель. Хроническая болезнь почек, стадия С3б. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца = 39 мл/мин». Сопутствующие заболевания: Структурная эпилепсия. Энцефалопатия тяжелой степени смешанного генеза (метаболическая, гипертоническая, постгипоксическая). Постоянно находится на ИВЛ. Получала энтеральное питание – специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» через зонд в течение 30 дней исследования. Применение специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» обеспечило купирование БЭН. После 30 дней применения лечебного коктейля уровень общего белка остался на прежнем уровне, а показатель альбумина вырос на 11,4%; уровень АЛТ и АСТ

понижился к концу исследования на 40 и 13% соответственно, что показывает улучшение антитоксической функции печени; показатель мочевины снизился на 73% от исходного, а важнейший маркер воспаления СРБ снизился почти в 2 раза; уровень гемоглобина вырос на 12%, гематокрита – на 7,1%, эритроцитов – на 4,1%, что свидетельствует об уменьшении проявления анемии; важнейший маркер воспаления СОЭ у пациентки М. снизился на 46,7%, что подтверждает иммунные свойства лечебного коктейля. По данным анкетирования у больной на фоне приема лечебного коктейля значительно улучшился аппетит, снизилась тошнота, уменьшились диспепсические проявления, метеоризм. Отмечалось уменьшение частоты нарушения сознания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Ю. 11 лет включен в исследование с диагнозом Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль желудка (АМККО) IRS 1, группа высокого риска. Состояние после удаления опухоли желудка от 16.12.2019. Системный рецидив от февраля 2021. Метастатическое поражение печени, легких, диафрагмы, селезенки, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, подвздошного и парааортального лимфоузлов (л/у) слева, канцероматоз брюшины. Биопсия опухоли от 24.08.2021. Специфическое лечение по протоколу WS-2009, ветвь для первично-метастатических форм non-RMS-like с 03.09.2021 (9 курсов). Торакотомия справа, удаления очагов правого и левого гемоторакса от 16.03.2022. Противорецидивная терапия по схеме Yirtem с 20.04.2022 по 02.01.2023 (13 курсов). Прогрессирование заболевания. Состояние после 2 курсов полихимиотерапии (ПХ), 30 конформной на область конгломерата л/у брюшной полости в режиме гиперфракционирования до Сод 36 гр, дальнейшее прогрессирование (новый очаг в печени). Состояние после 2-го курса 4-й линии ХТ, продолженный рост очагов в легких, с12 NOMO IA стадия; клиническая группа IV». Получал энтеральное питание – специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» в течение 30 дней исследования. На фоне приема специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» уровень альбумина в крови вырос на 16,6%, а общего белка остался на прежнем уровне. После 30 дней приема лечебного коктейля уровень маркера воспаления СРБ снизился на 57%. По данным анкетирования у пациента улучшился аппетит, прибавка массы тела за 30 дней приема продукта составила 700 г, что очень существенно при раке желудка. Снизилась слабость и улучшилось пищеварение, снизилась частота нарушений стула.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Пациент К. 11 лет включен в исследование с диагнозом «Глиальная опухоль мозолистого тела с распространением в паравентрикулярные отделы полушарий большого мозга с массивным обызвествлением большей части

опухоли. Слияние генов SPECC1L/NTRK2 опухоли. IDH 1 дикий тип, MGMT неметилированная. Состояние на фоне приема препарата энтректиниб с 19.05.2021». Сопутствующие заболевания: структурная фокальная лобная эпилепсия, уверенный спастический тетрапарез, тяжелое течение. Эпилептические приступы 3–4 раза в нед. Получал энтеральное питание – специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» в течение 30 дней исследования.

На фоне приема специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» было выявлено повышение уровня общего белка в крови на 8,9% и альбумина на 26%, что подтверждает высокую усвояемость лечебного коктейля. Уровень АЛТ и АСТ понизился к концу исследования на 25 и 7,3% соответственно, что обусловлено высоким антиоксидантным действием продукта. При онкологических заболеваниях значительно повышается уровень щелочной фосфатазы, после приема «Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО» у пациента К. 11 лет снизился уровень щелочной фосфатазы на 25%, а важнейший маркер воспаления СРБ – на 18%. По данным анкетирования у пациента улучшился аппетит, снизилась тошнота и уменьшился метеоризм, что вероятно обусловлено детоксикационным действием продукта. Пациент К. перешел на постоянный прием лечебного детоксикационного коктейля НУТРИО, т.к. на фоне его приема приступы эпилепсии снизились до 1–2 раз в нед.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 5

Пациент Л. 11 лет включен в исследование с диагнозом «Злокачественное новообразование сетчатки – монокулярная форма ретинобластомы правого глазного яблока, группа Е, стадия T3N0M0. Последствие комбинированного лечения (6 курсов ИХТ 23.03.2016–18.08.2016, 4 курса СИАХТ в правую глазную артерию 13.05.2016–16.09.2016, 5 курсов ИВХТ 16.09.2016–03.11.2016, транспупиллярная терматерапия от 02.03.2017) в виде центральной дистрофии правого глаза. Гиперметропия слабой степени обоих глаз. Получал энтеральное пероральное питание – специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» в течение 30 дней исследования. После завершения исследования в общем анализе крови заметно повысился уровень гемоглобина на 45%, что свидетельствует о снижении уровня анемии, а также уменьшилась воспалительная реакция – отмечено снижение СОЭ на 75% и лейкоцитов на 47,9%. На фоне приема специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» в биохимическом анализе крови произошло значительное снижение билирубина на 27%. Уровень глюкозы крови уменьшился на 9,1%. Уровень АЛТ и АСТ понизился к концу исследования на 6,8 и 11% соответственно, что обусловлено высоким

антиоксидантным действием продукта. После приема «Коктейля белкового детоксикационного» значительно снизился уровень щелочной фосфатазы – на 41%, а показатель СРБ – на 20%. По данным анкетирования у больного значительно снизились утомляемость и слабость. Со стороны желудочно-кишечного тракта произошло уменьшение метеоризма, расстройства стула, прошли спастические боли, перестала беспокоить тошнота.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 6

Пациент Ми. 13 лет включен в исследование с диагнозом «Анапластическая эпендиома 4-го желудочка головного мозга. Рецидив. Состояние после удаления опухоли от 29.11.2013. Состояние после лучевой терапии (ЛТ). На фоне метродомной химиотерапии (МХТ). Темодал. Стабилизация болезни. Состояние после 12 курсов ХТ. Рецидив от 25.05.2017. Состояние после стереотаксической радиохирургии (СРХ) на аппарате гамма-нож 06.07.2017, 30.05.2022. Состояние после удаления опухоли. Ремиссия 2 кл.гр. Осложнения: Парез лицевого нерва по периферическому типу, умеренный слева. Гипоакузия слева. Вестибуло-атактический синдром выраженной интенсивности. Легкий левосторонний гемипарез, более выраженный в руке. Атрофия зрительных нервов обоих глаз. Рубцовый оперированный заворот нижнего века левого глаза, частичный симблефарон нижнего века левого глаза (исход синдрома Стивенса – Джонсона). Дистихиаз слева. Синдром сухого глаза, дисфункция мейбомиевых желез. Смешанный астигматизм правого глаза. Сложный гиперметропический астигматизм левого глаза. Синдром Иценко – Кушинга неуточненный. Экзогенный кушингоидный синдром. Гипотиреоз. Инсулинозависимый сахарный диабет». Из лечения из-за осложнений дополнительно получал гормоны. Получал энтеральное пероральное питание – специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» в течение 30 дней исследования. На фоне нутритивной поддержки лечебным коктейлем уровень гемоглобина к 30-му дню исследования вырос на 29,9%, а уровень гематокрита – на 22,1%, что свидетельствовало об уменьшении проявления анемии. На фоне приема специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» уровень общего белка остался на прежнем уровне. Уровень АЛТ и АСТ понизился к концу исследования на 52,9 и 15% соответственно, что показывает улучшение антиоксидантной функции печени. После приема «Коктейля белкового детоксикационного» снизился уровень щелочной фосфатазы на 10,9%, мочевины и креатинина – на 24,6 и 25,5% соответственно, а важнейший маркер воспаления СРБ снизился на 59,8%. По данным анкетирования у пациента появилась физическая активность, снизились слабость, метеоризм, спастические боли, уменьшилось количество эпизодов нарушения сознания. Пациенту для лечения сахарного диабета 1-го типа применялся инсулин короткого действия перед приемом

пищи 8–10 ед. На фоне приема специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» уменьшилось назначение дозы инсулина до 4–6 ед. перед каждым приемом пищи, в результате чего стабилизировался гликемический профиль. На фоне приема других продуктов энтерального питания у пациента наблюдались побочные эффекты желудочно-кишечного тракта. При применении специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО» у пациента побочных эффектов зафиксировано не было. Рекомендовано перевести пациента Ми. 13 лет исключительно на продукт «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» компании ЛЕОВИТ нутрио.

Таким образом, все пациенты с ЗНО положительно отреагировали на применение энтерального питания – специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» в составе комплексной терапии. У всех пациентов по данным анкетирования и анализов крови улучшились показатели СРБ, альбумина и появилась энергия, у большей части повысились физическая активность, аппетит, в ОАК повысилось количество эритроцитов, гематокрита, гемоглобина. Некоторые жалобы и показатели остались без изменений, что является значительным результатом, учитывая тяжелый, прогрессирующий характер болезни.

У 9 пациентов с СМА, участвующих в исследовании, на момент начала состояние расценивалось как средней тяжести. Исключение составлял один из пациентов, состояние которого было осложнено персистирующей инфекцией неясной этиологии, что было подтверждено и результатами клинического анализа крови, в которых обнаружено превышение нормы уровня СОЭ в 10 раз.

До начала применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» по результатам проведенного анкетирования у больных выявлялись жалобы на потерю веса, быструю утомляемость, общую слабость, снижение физической активности, нарушение сна, уменьшение аппетита, дискомфорт в животе, метеоризм, расстройства стула (поносы / запоры), спастические боли, тошноту, рвоту.

После применения специализированного лечебного энтерального продукта «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» в составе комплексной терапии в течение 30 дней было отмечено:

- купирование потери массы тела. У 100% пациентов отмечено снижение жалоб на снижение массы тела и отсутствие прогрессирования потери веса в течение 30 дней применения лечебного питания;
- снижение повышенной утомляемости. У 90% больных отмечено снижение утомляемости на 1–2 балла и отсутствие прогрессирования повышенной утомляемости на фоне приема лечебного питания;
- повышение физической активности. У 70% больных отмечено повышение физической активности на 1–3 балла

или отсутствие снижения физической активности после курса применения лечебного питания;

- уменьшение общей слабости. У 90% больных отмечено снижение общей слабости или отсутствие ее прогрессирования после приема лечебного питания;

- улучшение сна. У 80% больных отмечено снижение нарушений сна на 1–4 балла или отсутствие прогрессирования нарушений сна;

- улучшение аппетита. У 50% аппетит улучшился на 2 балла или остался на максимальном уровне;

- купирование дискомфортных ощущений в животе. У 66,6% пациентов, имеющих жалобы на дискомфортные ощущения в верхней трети живота, было отмечено их снижение на 1–4 балла к моменту окончания исследования. У 90% пациентов повышения жалоб на дискомфорт в животе при приеме лечебного питания в течение 30 дней выявлено не было;

- снижение расстройств стула (запоры / поносы). У 90% детей было отмечено снижение расстройств стула на 1–2 балла или отсутствие прогрессирования незначительных нарушений;

- уменьшение и устранение эпизодов спастической боли. У 75% пациентов, испытывающих спастические боли до начала исследования, было отмечено их снижение на 1–2 балла и устранение после приема лечебного питания в течение 1 мес., а у 25% – спастические боли не прогрессировали;

- уменьшение и устранение тошноты. У 100% пациентов, имеющих жалобы на рвоту в начале исследования, отмечено снижение или купирование тошноты после 30 дней приема лечебного питания;

- уменьшение и устранение рвоты. У 66,6% пациентов, имеющих жалобы на тошноту в начале исследования, отмечено уменьшение рвоты на 2–4 балла после 30 дней приема лечебного питания. У 33,4% таких пациентов жалобы на рвоту не увеличились к моменту окончания исследования;

- повышение энергии у 100% пациентов на 1–5 баллов.

Оценка моторных функций больных до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» представлена в *табл. 4*. После применения лечебного питания у некоторых больных значительно улучшились моторные функции.

Исследование концентрации общего белка и альбумина в крови обследуемых пациентов после приема продуктов лечебного питания показало, что у 78% пациентов отмечено повышение уровня белка до 7,4% на 14-й день приема лечебного питания и до 13,7% на 30-й день приема лечебного питания (67% пациентов) или купирование процесса потери белка (11% пациентов) – к 14-му дню приема продукта уровень общего белка в крови снизился на 3,1%, а к 30-му дню приема лечебного питания повысился на 2,8%. Уровень альбумина является одним из ключевых предикторов нутритивной поддержки. У всех детей отмечался рост показателей уровня альбумина в крови после 14 дней приема лечебного питания

● **Таблица 4.** Оценка моторных функций пациентов до и после применения специализированного пищевого продукта питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО»

● **Table 4.** Motor function measurement in patients before and after the use of the specialized nutrition product NUTRIO protein detox cocktail

Возможность сидеть						
Тип СМА	Тип I		Тип II		Тип III	
Период оценки	До	После	До	После	До	После
Нет	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)			
Сидит с поддержкой			5 (50%)	1 (10%)	2 (20%)	
Сидит без поддержки				5 (50%)		2 (20%)
Оценка ходьбы						
Не ходит	1 (10%)	1 (10%)	6 (60%)	4 (40%)	1 (10%)	
Ходит с поддержкой				2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)
Ходит без поддержки						1 (10%)

от 2,4 до 153,7%. А после 30 дней приема уровень альбумина в крови почти у всех детей (за исключением одного ребенка) увеличился от 2,5 до 213,2%. Учитывая вышеизложенное, можно сказать, что применение «Коктейля детоксикационного НУТРИО» приводит к купированию БЭН у больных с СМА, улучшению белкового обмена и повышению уровня белка и альбумина в крови. Это объясняется не только наличием биологически ценного белка в составе «Коктейля детоксикационного НУТРИО», но и наличием в нем биологически активных компонентов, повышающих усвоение белка в организме больных: органических кислот, фруктозы, глюкозы, пищевых волокон, пребиотиков, витаминов, минералов [22, 23].

Исследование показало, что применение лечебного энтерального продукта «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» улучшает показатели общего анализа крови. Так, у 83,3% пациентов с СМА, у которых на начало исследования отмечался уровень гемоглобина ниже нормы, уровень гемоглобина к 14-му дню приема лечебного питания повысился до 5,8%, а к 30-му дню до 12,7%, а у 16,7% таких пациентов уровень гемоглобина на 14-й день приема снизился до 1,7%. Уровень гематокрита у 83,3% пациентов с СМА, у которых на начало исследования отмечался уровень гематокрита ниже нормы, на 14-й день приема лечебного коктейля повысился до 8,1%, а у 16,7% таких пациентов он снизился на 8,9%, но к 30-му дню приема лечебного питания повысился на 23%, поэтому после 30-го дня приема лечебного питания уровень гематокрита повысился у 100% вышеуказанных пациентов до 33,7%. Уровень эритроцитов в крови у 100% пациентов, у которых уровень эритроцитов в крови был на нижней границе нормы до начала исследования, на фоне приема лечебного питания вырос к 14-му дню приема до 10,0%, а через 30 дней применения лечебного питания – до 13,9%. Все вышеизложенное свидетельствует об уменьшении проявления анемии у пациентов с СМА.

Показатели лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов при приеме лечебного

детоксикационного коктейля находились в пределах нормальных значений, что свидетельствует об отсутствии токсического действия и развития аллергических реакций [24].

Специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания обладает свойствами иммунного питания, т.к. оказывает влияние на выраженность воспалительного процесса и состояние иммунитета у большинства пациентов, участвующих в исследовании [25]. У 100% пациентов с СМА, у которых уровень СОЭ на момент начала исследования был повышен, отмечено снижение уровня СОЭ от 5,5 до 75% после приема лечебного питания в течение 14 дней и от 3,3 до 75% после приема лечебного питания в течение 30 дней. Прием лечебного коктейля в течение 30 дней способствовал снижению уровня важного маркера воспаления – С-реактивного белка от 12,5 до 100%.

Анализ показателей ИЛСОЭ некоторых пациентов, по которым можно судить о наличии интоксикации, показал: у 71,5% пациентов, у которых было достаточно данных для расчета ИЛСОЭ, отмечалось снижение показателя уровня интоксикации ИЛСОЭ до 46,7% после 14 дней применения лечебного питания и до 65,2% после 30 дней применения; у 28,5% этот показатель повысился, что говорит об интоксикации, связанной с аутоиммунным процессом, для снижения которой требуется более длительный период применения детоксикационного питания.

Применение лечебного энтерального питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» приводит к улучшению углеводного и липидных обменов у пациентов с СМА. Так, у 100% пациентов, имеющих на начало исследования уровень глюкозы в крови выше референтных значений, было отмечено снижение уровня глюкозы в крови до 38% после 14 дней применения лечебного питания и до 36,1% после применения лечебного питания в течение 30 дней. После применения лечебного коктейля уровень показателей глюкозы в крови у больных с СМА, имеющих изначально нормальный уровень

глюкозы в крови, находился в пределах референсных значений. Известно, что холестерин – важнейший компонент липидного обмена. Он используется для построения мембран клеток, участвует в синтезе витамина D, а в печени – предшественник желчи [26]. Применение лечебного коктейля детоксикационного НУТРИО у 100% пациентов, имеющих на начало исследования показатели уровня общего холестерина в крови ниже референсных значений, обеспечило повышение уровня общего холестерина в крови до 22,9% после 14 дней его применения и до 19,9% после 30 дней применения.

Анализ влияния рациона с включением энтерального питания «Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО» на общехимические показатели, характеризующие метаболические процессы в организме пациентов с СМА, показал, что применение лечебного энтерального питания положительно влияет не только на уровень общего билирубина в крови, но и на концентрацию в крови важнейших ферментов антиоксидантной защиты печени – АЛТ и АСТ. Так, у 100% больных, имеющих изначально повышенный уровень АЛТ и АСТ в крови, после приема лечебного коктейля в течение 30 дней уровень АЛТ снизился до 63,3% у 75% пациентов, а у 25% пациентов повышение купировалось и было незначительным – до 2,1%, тогда как уровень АСТ снизился после применения лечебного коктейля в течение 30 дней у 100% таких пациентов до 63,4%.

Мочевина крови – показатель функции почек и печени, отражающий состояние белкового обмена. Результаты исследования этого показателя на фоне приема лечебного продукта «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» показали его увеличение у пациента с очень низким изначально уровнем: к 14-му дню приема – на 191%, а к 30-му дню приема – на 227%.

При анализе показателя уровня креатинина до начала исследования было выявлено, что у всех пациентов с СМА этот показатель находился на минимальном уровне и ниже, что говорит о снижении мышечной массы и атрофии мышц. Применение лечебного энтерального продукта «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» позволило значительно уменьшить снижение этого показателя и повысить его до нормальных значений. После применения лечебного питания в течение 30 дней у 77,8% пациентов уровень креатинина повысился от 3 до 171%. Таким образом, применение лечебного «Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО» обеспечило повышение мышечной массы пациентов с СМА, что хорошо коррелирует с повышением энергии и физической активности детей, улучшением моторных функций больных и максимальной оценкой врачей эффективности лечения с использованием лечебного продукта.

Кальций – один из самых важных минералов для больных детей с СМА. Он необходим для сокращения скелетных мышц и сердца, для передачи нервного импульса, а также для нормальной свертываемости крови, для построения каркаса костей и зубов. У 100% пациентов с СМА, имеющих уровень кальция ниже нормы в начале исследования, на фоне приема специализированного «Коктейля

детоксикационного НУТРИО» отмечен рост уровня кальция в крови: при приеме лечебного коктейля в течение 14 дней – до 20,9%, после приема в течение 30 дней – до 43,5% по сравнению с уровнем в начале исследования.

Дети с СМА, включенные в клиническое исследование, высоко оценили органолептические свойства специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО». В анкетах практически всех пациентов основной группы отмечены приятный вкус, аромат и цвет – 4–5 баллов по 5-балльной шкале. Учитывая категорию «дети», данный показатель считаем важным и существенным для практического здравоохранения. Если ребенку не понравился продукт, то его практически невозможно заставить его принимать, что отразится на эффективности лечения. Все пациенты без исключения выразили желание продолжить прием продукта и в дальнейшем. Не было отмечено случаев проявления непереносимости и аллергических реакций.

Таким образом, применение сбалансированного специализированного продукта «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» способствует улучшению показателей крови, уменьшению воспалительных процессов в организме пациентов с СМА, снижению интоксикации и влияния факторов окислительного стресса.

У пациентов с МВ также была выявлена БЭН.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 7

Пациент П. 8 лет. Муковисцидоз (генотип Fdel508/Fdel508), смешанная форма. Дата постановки диагноза 07.12.2015. Хроническая стафилококковая инфекция. ДН 0-I. Потовая проба положительная 127 ммоль/л. С 4 мес. принимает глицин. Меконияльного илеуса не было. Анамнез заболевания: с 4 мес. отказ от груди, от прикорма, в 6 мес. лечение в АРО, детском отделении ОКБ с обезвоживанием, БЭН. Заподозрен МВ, назначена терапия, 03.12.2015 ПЦР на диагностику МВ. С июля 2022 г. получает таргетную терапию. Принимал специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания в течение 30 дней. Отказов от приема не было. Аллергических реакций и побочных эффектов не выявлено. После 30 дней применения специализированного лечебного «Коктейля детоксикационного НУТРИО» отмечено улучшение белково-энергетического состояния больного, так, уровень общего белка в крови повысился на 9,8%, а альбумина – на 18,7%, уровень ГГТ – индикатора аминокислотного резерва организма улучшился на 23,5%. К концу курса лечебного питания прибавка массы тела у больного П. составила – 700 г. У ребенка после курса лечебного питания уровень креатинина повысился на 15,3%, что говорит о повышении мышечной массы, и снизился уровень глюкозы в крови на 4,4%, что свидетельствует об улучшении углеводного обмена. Также к концу исследования уменьшилось воспаление, уровень СРБ снизился в 15 раз. По данным анкетирования у ребенка возросла физическая активность. Не было отмечено ни одного эпизода интеркуррентного заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 8

Пациент Г. 16 лет. Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Дата постановки диагноза – 05.11.2007. Хронический высев MSSA, *Pseudomonas Aeruginosa*, тип генной мутации delF508/W1310X. Неонатальный скрининг положительный. Потовая проба положительная (более 70 ммоль/л). Был меконияльный илеус. После рождения находился на лечении в отделении патологии новорожденных, где заподозрили МВ, на основании ДНК-диагностики подтвержден. Регулярно наблюдается в РДКБ г. Москвы. С июня 2022 г. получает таргетную терапию. Принимал специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания в течение 30 дней. Отказов от приема не было. Аллергических реакций и побочных эффектов не выявлено. После 30 дней применения специализированного лечебного «Коктейля детоксикационного НУТРИО» уровень общего белка в крови повысился на 7,3%, а альбумина – на 15,6%, уровень ГГТ – индикатора аминокислотного резерва организма улучшился на 12%, улучшились маркеры интоксикации. К концу курса лечебного питания прибавка массы тела у пациента П. составила – 1,5 кг. По данным анкетирования у ребенка возросла физическая активность. Не было отмечено ни одного эпизода интеркуррентного заболевания. Улучшились показатели оценки дыхательной функции.

Таким образом, у пациентов с МВ после 30-дневного курса приема лечебного питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» повысился уровень общего

белка и альбумина в крови, улучшились показатели маркеров интоксикации и воспаления, больные набрали массу тела (700 г и 1,5 кг), в т.ч. мышечную массу, что видно по уровню креатинина в крови и повышению физической активности. Все это значительно улучшило показатели физического развития детей, при этом недостаточность питания была полностью устранена. У детей не было отмечено ни одного эпизода интеркуррентного заболевания, хотя они относятся к группе часто болеющих ОРЗ на фоне основного орфанного заболевания (МВ), сопровождающегося выраженными дыхательными расстройствами. Также отмечена значительная эффективность лечения с применением лечебного коктейля врачом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость адекватной организации и контроля нутритивной поддержки пациентов с орфанными заболеваниями. Наш опыт лечения пациентов с ЗНО, СМА и МВ показал, что нутритивная поддержка таких больных должна быть направлена не только на купирование белково-энергетической недостаточности, повышение уровня белка и альбумина в крови, улучшение усвоения белка в организме, но и на снижение интоксикации, которая всегда сопровождает эти заболевания.

Проведенное нами открытое неконтролируемое проспективное исследование с однозначными результатами показало высокую клиническую эффективность и безопасность применения специализированного пищевого

● **Таблица 5.** Расчет стоимости 30-дневного курса лечебного энтерального питания

● **Table 5.** Estimated costs for a 30-day therapeutic enteral nutrition course

№	Наименование	Производитель	Цена за уп., руб. с НДС	Кол-во упак. на курс	Стоимость курса, руб. с НДС	Отклонение от минимальной цены, руб./%
1	Специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» (жидкая смесь), 200 мл	ЛЕОВИТ нутрио, Россия	260,00	60	15 600,00	0%
2	Специализированный пищевой продукт детского диетического лечебного питания «ПедиаШур, Здоровейка» («PediaSure Здоровейка») со вкусом ванили для питания детей от 1 года до 10 лет (жидкая смесь), 200 мл	Abbott Laboratories B.V, Нидерланды	424,00	60	25 440,00	+9840 руб/ +63,1%
3	Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше 1 года, жидкая, готовая к употреблению, высококалорийная смесь для энтерального питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» (NutriniDrink Multi Fibre) с нейтральным вкусом, 200 мл	Danone Tikvesli Gida ve Icecek San. Ve Tic. A.S., Турция	380,00	60	22 800,00	7200 руб/ +46,2%
4	Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания с ароматом ванили или со вкусом банана «Пептамен Юниор 1.5» (Peptamen Junior 1.5) для детей от 3 до 10 лет (жидкая смесь), 200 мл	Nestle Health Science France, Франция	378,5	60	22 710,00	7110 руб/ +45,6%
5	Специализированный пищевой продукт для диетического лечебного питания (энтеральное питание) «Фребини Энергия напиток с пищевыми волокнами» со вкусом ванили для детей в возрасте от 1 года до 12 лет (жидкая смесь), 200 мл	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Германия	1 039,25	60	62 355,00	46755,00/ 300%

продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» у пациентов с орфанными заболеваниями: 100% больных высоко оценили вкусовые качества продукта, отказов от продукта не было (а при применении зарубежного энтерального питания, как показывает наш опыт, отказы детей мы встречаем часто), нежелательных, аллергических и побочных явлений за время наблюдения не отмечалось; у всех пациентов были выявлены положительная динамика нутритивного статуса, повышение уровня общего белка и альбумина в крови, улучшение аппетита, нормализация массы тела, купирование дискомфорта в животе и нормализация стула, снижение маркеров интоксикации и воспаления, улучшение качества жизни, повышение выносливости, физической активности и улучшение психоэмоционального фона. Важно отметить, что отечественное лечебное питание – специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» (производства ООО «ЛЕОВИТ нутрио») оказалось не только более эффективным, но и более экономически целесообразным, что подтверждает расчет стоимости отечественного и зарубежного питания

на 30-дневный курс (табл. 5). Полученные нами результаты хорошо коррелируют с данными авторов [27] по исследованию клинической эффективности, безопасности и значительных экономических преимуществ применения «Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО».

ВЫВОДЫ

Использование отечественного специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т.ч. энтерального питания «Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО» при орфанных заболеваниях ЗНО, СМА и МВ в диетотерапии детей разного возраста с 2 до 18 лет экономически эффективно и оказывает существенно наиболее выраженный эффект, в т.ч. у паллиативных пациентов, заключающийся в повышении уровня белка, улучшении показателей крови, существенном влиянии на повышение качества жизни и может быть рекомендовано для широкого использования в клинической практике.



Поступила / Received 02.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 16.07.2024

Принята в печать / Accepted 16.07.2024

Список литературы / References

1. Рыков МЮ, Севрюков ДД, Вилкова АС. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(5):370–382. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1801>.
Rykov MYu, Sevryukov DD, Vilkova AS. Malignant neoplasms in children: clinical manifestations and diagnosis. *Current Pediatrics*. 2017;16(5):370–382. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1801>.
2. Цейтлин ГЯ, Литвинов ДВ, Коновалова МВ, Вашура АЮ, Васильева ЕС, Сидоренко ЛВ и др. Организационные и методические проблемы клинического питания в детской онкологии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014;(1):32–36. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-1-32-36>.
Tseitlin GYA, Litvinov DV, Kononova MV, Vashura AYU, Vasilyeva YeS, Sidorenko LV et al. Clinical nutrition in pediatric oncology: organizational and methodical problems. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2014;(1):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-1-32-36>.
3. Полевиченко ЕВ. Нутритивные аспекты лечения злокачественных новообразований у детей. *РМЖ*. 2009;22:1512. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Nutritivnye_aspekty_lecheniya_zlokachestvennyh_novoobrazovaniy_u_detey/.
Polevichenko EV. Nutritional aspects of the treatment of malignant neoplasms in children. *RMJ*. 2009;22:1512. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Nutritivnye_aspekty_lecheniya_zlokachestvennyh_novoobrazovaniy_u_detey/.
4. Дайхес НА, Пилат ТЛ, Буркин АВ, Виноградов ВВ, Решульский СС, Федорова ЕБ, Ханферьян РА. Эффективность детоксикационного специализированного питания при онкологических заболеваниях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):59–66. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906159>.
Daikhes NA, Pilat TL, Burkin AV, Vinogradov VV, Reshulsky SS, Fedorova EB, Khanferyan RA. The effectiveness of specialized detoxification nutrition for cancers. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906159>.
5. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006;25(2):245–259. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.020>.
6. Анисимова ИВ, Артемьева СБ, Белоусова ЕД, Влодавец ВД, Вольский ГБ, Германенко ОЮ и др. *Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации*. 2023. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/13/1309_kr23G12MZ.pdf.
7. Шаймурзин МР. Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинико-инструментальной диагностики. *Международный неврологический журнал*. 2019;(4):73–80. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174056>.
Shaymurzin MR. Spinal muscular atrophies in children: epidemiology, phenotypic features and modern opportunities of early clinical and instrumental diagnosis. *International Neurological Journal*. 2019;(4):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174056>.
8. Zabnenkova VV, Dadali EL, Spiridonova MG, Zinchenko R, Polyakov AV. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. In: *American Society of Human Genetics (ASHG 2016)*. 2016. P. 2476W. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16245.60642>.
9. Артемьева СБ, Папина ЮО, Шидловская ОА, Монахова АВ, Влодавец ДВ. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2022;12(1):29–38. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38>.
Artemyeva SB, Papina YuO, Shidlovskaya OA, Monakhova AV, Vlodavets DV. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2022;12(1):29–38. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38>.
10. Лаптева НМ, Корнеев ВГ, Медведев АВ, Жилина СВ, Беляшова ЕЮ. Клинический случай спинальной мышечной атрофии в практике врача-педиатра. *Оренбургский медицинский вестник*. 2016;4(1):44–47. f. Lapteva NM, Korneev VG, Medvedev AV, Zhilina SV, Belyashova EU. The case of spinal muscular atrophy in practice of pediatrician. *Orenburg Medical Bulletin*. 2016;4(1):44–47. (In Russ.) f.
11. Германенко ОЮ, Савва НН. *Спинальная мышечная атрофия: что дальше?* М.: Издательство «Проспект»; 2018. 32 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_009958000/.
12. Yamada AK, Verlengia R, Bueno Junior CR. Mechanotransduction pathways in skeletal muscle hypertrophy. *J Recept Signal Transduct Res*. 2012;32(1):42–47. <https://doi.org/10.3109/10799893.2011.641978>.
13. Jewell JL, Russell RC, Guan KL. Amino acid signaling upstream of mTOR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(3):133–139. <https://doi.org/10.1038/nrm3522>.
14. 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>.
15. Corsello A, Scatigno L, Pascuzzi MC, Calcaterra V, DiIorio D, Vizzuso S. Nutritional, Gastrointestinal and Endo-Metabolic Challenges in the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Nutrients*. 2021;13(7):2400. <https://doi.org/10.3390/nu13072400>.
16. Липов ДС, Скворцов ВВ, Лукина МА, Горшенина МВ, Луговкина АА, Салтовская ТА. Муковисцидоз. *Медицинская сестра*. 2017;(4):26–30. Режим доступа: <https://medsestrajournal.ru/ru/25879979-2017-04-05>.

- Lipov DS, Skvortsov VV, Lukina MA, Gorshenina MV, Lugovkina AA, Saltovskaya TA. Cystic fibrosis. *Meditsinskaya Sestra*. 2017;(4):26–30. (In Russ.) Available at: <https://medsestrajournal.ru/25879979-2017-04-05>.
17. Бушуева ТВ, Боровик ТЭ, Рославцева ЕА, Симонова ОИ, Буркина НИ, Лябина НВ и др. Нутритивная поддержка при муковисцидозе: опыт применения отечественных специализированных смесей энтерального питания. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(1):13–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vxrefj>.
Bushueva TV, Borovik TEH, Roslavtseva EA, Simonova OI, Burkina NI, Lyabina NV et al. Nutritional support for cystic fibrosis: the experience of the introduction of domestic specialized enteral nutrition mixtures. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(1):13–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vxrefj>.
 18. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):153–195. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>.
Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, Avdeev SN, Polevichenko EV, Belevskiy AS et al. Modern Approaches in Management of Children with Cystic fibrosis. *Pediatric Pharmacology*. 2022;19(2):153–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>.
 19. Кондратьева ОВ, Рылова НВ. Состояние гепатобилиарной системы у детей с муковисцидозом. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(1):123–125. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/owgnkj>.
Konratieva OV, Rylova NV. The condition of the hepatobiliary system in children with cystic fibrosis. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(1):123–125. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/owgnkj>.
 20. Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Гуревич КГ, Ханферьян РА, Радыш ИВ, Безрукавникова ЛМ и др. *Нутрициологическая профилактика и реабилитация*. М.; 2019. С. 35. Режим доступа: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/800/8008a0f32035871c0c61a6f6062c5182.pdf>.
 21. Дякин ЕВ, Лучихина МЮ, Храбрая АА, Дедина МС. Структурно-прогностический анализ использования интегральных гематологических показателей при перитоните. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2012;2(1):19–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-prognosticheskiy-analiz-ispolzovaniya-integralnyh-gematologicheskikh-pokazateley-pri-peritonite>.
 22. <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-prognosticheskiy-analiz-ispolzovaniya-integralnyh-gematologicheskikh-pokazateley-pri-peritonite>.
Dyabkin EV, Luchikhina MYu, Khrabraya AA, Dedina MS. Structural and prognostic analysis of the use of integral hematological parameters in peritonitis. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2012;2(1):19–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-prognosticheskiy-analiz-ispolzovaniya-integralnyh-gematologicheskikh-pokazateley-pri-peritonite>.
 23. 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>.
 24. Строев ЕА, Макарова ВГ, Песков ДД. (ред.) *Патобиохимия*. М.: ГОУ ВУНМЦ; 2002. 234 с.
 25. Коляскина ММ, Соркина НС, Безрукавникова ЛМ, Анварул НА, Ларкин АА. Изучение клинической эффективности применения комплексной программы питания «ДЕТОХ» («ДЕТОКС»). М.; 2019. 22 с. Режим доступа: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/481/481a95b36f3aaecf8ac7f1f154f626c4.pdf>.
 26. Пилат ТЛ, Мороз ЕВ, Фатеев АВ. Лечебное восстанавливающее питание при сочетанной травме. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2023;(3):48–58. <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2023-4-3-48-58>.
Pilata TL, Moroz EV, Fateev AV. Therapeutic restorative nutrition for associated trauma. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2023;(3):48–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2023-4-3-48-58>.
 27. Ингерлейб МБ. *Медицинские анализы: самый полный современный справочник*. М.: Изд-во АСТ; 2019. 416 с. Режим доступа: <https://www.litres.ru/book/mihail-ingerleyb/medicinskie-analizi-samyi-polnyy-sovremennyy-spravochnik-35440963/>.
 28. Лоскутова ЕЕ, Курашов ММ, Радыш ИВ, Галкина ГА, Савастенко АЛ, Ключкова СВ. Клинико-экономический анализ применения продуктов для энтерального питания. *Медицинский совет*. 2023;17(22):102–109. <https://doi.org/10.21518/ms2023-445>.
Loskutova EE, Kurashov MM, Radysh IV, Galkina GA, Savastenko AL, Klochkova SV. Clinical and economic evaluation of the use of enteral nutrition products. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-445>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.П. Тропина, В.А. Змановская
 Концепция и дизайн исследования – Е.П. Тропина
 Написание текста – В.С. Аникина, О.Н. Живаева, Е.Н. Гусева
 Сбор и обработка материала – В.С. Аникина, О.Н. Живаева, Е.Н. Гусева
 Обзор литературы – В.С. Аникина, О.Н. Живаева, Е.Н. Гусева
 Анализ материала – Е.П. Тропина
 Статистическая обработка – Е.Н. Гусева
 Редактирование – Е.П. Тропина
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.А. Змановская

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena P. Tropina, Vera A. Zmanovskaya
 Study concept and design – Elena P. Tropina
 Text development – Vera S. Anikina, Olga N. Zhivaeva, Evgeniya N. Guseva
 Collection and processing of material – Vera S. Anikina, Olga N. Zhivaeva, Evgeniya N. Guseva
 Literature review – Vera S. Anikina, Olga N. Zhivaeva, Evgeniya N. Guseva
 Material analysis – Elena P. Tropina
 Statistical processing – Evgeniya N. Guseva
 Editing – Elena P. Tropina
 Approval of the final version of the article – Vera A. Zmanovskaya

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

Basic patient privacy consent: patients 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:

Тропина Елена Павловна, руководитель Центра паллиативной медицинской помощи детям, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; tep_1962@mail.ru

Змановская Вера Анатольевна, к.м.н., врач-невролог, главный внештатный специалист по реабилитационной помощи детям ДЗТО Тюменской области, главный врач, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; 9798603@mail.ru

Живаева Ольга Николаевна, врач-педиатр Центра паллиативной медицинской помощи детям, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; olia.patrina@yandex.ru

Гусева Евгения Николаевна, врач-педиатр Центра паллиативной медицинской помощи детям, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; evgeniaguseva68890@gmail.com

Аникина Вера Сергеевна, врач-педиатр Центра паллиативной медицинской помощи детям, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; doc_vsa@mail.ru

Information about the authors:

Elena P. Tropina, Head of the Center for Palliative Medical Care for Children, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; tep_1962@mail.ru

Vera A. Zmanovskaya, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Chief Freelance Specialist in Rehabilitation Care for Children of the Tyumen region, Chief Physician, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; 9798603@mail.ru

Olga N. Zhivaeva, Pediatrician of the Center for Palliative Medical Care for Children, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; olia.patrina@yandex.ru

Evgeniya N. Guseva, Pediatrician of the Center for Palliative Medical Care for Children, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; evgeniaguseva68890@gmail.com

Vera S. Anikina, Pediatrician at the Center for Palliative Medical Care for Children, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; doc_vsa@mail.ru

Факторы риска ухудшения функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной шейной локализации

Г.А. Полев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>, drpolev@gmail.com

Н.С. Грачев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, nick-grachev@yandex.ru

Р.С. Оганесян¹, <https://orcid.org/0000-0002-1698-2956>, raisaoganesyan@gmail.com

Е.Ю. Яременко¹, <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, selvaggio@yandex.ru

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

² Ильинская больница; 143421, Россия, Московская область, Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Резюме

Введение. Улучшение и прогнозирование функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией головы и шеи, включая внеорганную шейную локализацию, остается важной социально-экономической проблемой. На момент публикации данной статьи не было обнаружено научных работ, посвященных комплексному анализу причинно-следственных связей изменения функционального состояния данной группы пациентов.

Цель. Выявить причинно-следственные связи изменения функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной шейной локализации и создать прогностическую модель ухудшения их функционального состояния.

Материалы и методы. В ходе ретроспективного выборочного исследования выполнен комплексный анализ функционального состояния 115 пациентов детского и подросткового возраста от 1 мес. до 17 лет с медианой возраста 2,1 (0,4; 5,5) года, перенесших хирургическое лечение и (или) склеротерапию лимфатической мальформации внеорганной шейной локализации в условиях Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в период с мая 2012 по декабрь 2022 г. включительно согласно шкале Cologne Disease Score в зависимости от гистологического типа лимфатических мальформаций (микро-, макроцистный или смешанный) и стадии по классификации de Serres.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что переменные «смешанный тип лимфатической мальформации», «V стадия по классификации de Serres» и «необходимость хирургического лечения» являлись клинически и статистически значимыми прогностическими факторами ухудшения функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной шейной локализации, снижая показатели шкалы CDS на 0,976–4,514 балла соответственно, что позволило создать прогностическую модель ухудшения функционального состояния данной группы пациентов.

Заключение. Сформулированная в ходе исследования прогностическая модель ухудшения функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной шейной локализации учитывает влияние гистологического типа, локализации, а также метода лечения и может быть рекомендована для применения в клинической практике специализированных лечебных учреждений.

Ключевые слова: лимфатическая мальформация, внеорганная локализация, шея, дети, факторы риска, лимфангиома, Cologne Disease Score, классификация de Serres

Для цитирования: Полев ГА, Грачев НС, Оганесян РС, Яременко ЕЮ. Факторы риска ухудшения функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной шейной локализации. *Медицинский совет.* 2024;18(11):202–209. <https://doi.org/10.21518/ms2024-247>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors for functional state deterioration in patients with lymphatic malformation occurring in the neck region

Georgiy A. Polev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>, drpolev@gmail.com

Nikolai S. Grachev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, nick-grachev@yandex.ru

Raisa S. Oganessian¹, <https://orcid.org/0000-0002-1698-2956>, raisaoganesyan@gmail.com

Ekaterina Yu. Yaremenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, selvaggio@yandex.ru

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Masha St., Moscow, 117997, Russia

² Ilyinskaya Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestie St., Glukhovo Settlement, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia

Abstract

Introduction. The improvement and prediction of functional status in patients with lymphatic malformations of the head and neck, particularly in neck masses, remains a pressing socio-economic concern. As of the publication of this article, no comprehensive scientific studies have explored the cause-and-effect relationships that impact the functional status of this specific patient demographic.

Aim. To elucidate the cause-and-effect relationships impacting the functional status of patients with cervical lymphatic malformations and to develop a predictive model for their functional decline.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted, involving a detailed analysis of the functional status of 115 paediatric and adolescent patients aged 1 month to 17 years, treated for cervical lymphatic malformations at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, from May 2012 to December 2022. The analysis utilised the Cologne Disease Score (CDS), varying according to the histological type of the lymphatic malformations (microcystic, macrocystic, or mixed) and the staging of the de Serres classification.

Results and discussion. The study involved 115 patients with a median age of 2.1 years (ranging from 0.4 to 5.5 years). It was determined that the 'Mixed lymphatic malformations type,' 'Stage V of the de Serres classification,' and 'Need for surgical treatment' were clinically and statistically significant prognostic factors for the deterioration of functional status in these patients, reducing the CDS scores by 0.976 to 4.514 points, respectively. These findings supported the development of a predictive model for worsening functional status in this group.

Conclusion. The predictive model formulated during this research accounts for the histological type, location, and treatment modality, and is recommended for clinical application within specialised medical institutions.

Keywords: lymphatic malformation, neck masses, children, risk factors, lymphangioma, Cologne Disease Score, de Serres classification

For citation: Polev GA, Grachev NS, Oganessian RS, Yaremenko EYu. Risk factors for functional state deterioration in patients with lymphatic malformation occurring in the neck region. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-247>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лимфатическая мальформация (ЛМ) – врожденная непролиферативная мальформация лимфатических дренажных путей (уст. – лимфангиома) [1]. Несмотря на ряд выявленных мутаций, ассоциированных с развитием ЛМ, отсутствует понимание точных этиологических и патогенетических механизмов их развития [1, 2]. Частота встречаемости ЛМ составляет от 1 на 6000 живых новорожденных до 1 на 16 000, или 6,4–6,9 случая ЛМ на 100 000 здоровых детей в отсутствие половых и расовых различий, представляя собой редкую нозологию сосудистых мальформаций [1, 3, 4].

Выделяют простые и сложные (ассоциированные с иными сосудистыми мальформациями или синдромальные формы, при которых также отмечены дополнительные симптомы, не связанные с сосудистой мальформацией) ЛМ [2, 5, 6]. По классификации сосудистых образований ISSVA 2018 (International Society for the Study of Vascular Anomalies) выделяют три гистологических типа простых форм ЛМ:

- макроцистные (диаметр кист – более 1 см);
- микроцистные (диаметр кист – менее 1 см);
- смешанный тип.

Несмотря на наиболее частую локализацию ЛМ в области головы и шеи (до 75% всех случаев) [6, 7], недостаточное внимание уделяется внеорганный шейной локализации (ВШЛ) ЛМ. Так, в наиболее широко применяемой классификации локализации ЛМ головы и шеи, предложенной L.M. de Serres et al., выделяют 5 стадий, учитывающих локализацию по отношению к срединной линии и подъязычной кости и долю развития осложнений, не учитывая наличие билатеральной инфрахиоидальной локализации:

- I стадия – унилатеральная инфрахиоидальная;
- II стадия – унилатеральная супрахиоидальная;

- III стадия – унилатеральная супра- и инфрахиоидальная;
- IV стадия – билатеральная супрахиоидальная;
- V стадия – билатеральная супра- и инфрахиоидальная [8].

Расположение ЛМ в области ВШЛ с выходом за пределы шеи и без него может быть ассоциировано со стойкими косметическими дефектами и функциональными нарушениями: дисфагия, дыхательная недостаточность, нарушение речи [9]. Значимый вклад в оценку функционального состояния пациентов с ЛМ головы и шеи внесли C. Wittekindt et al., предложив в 2006 г. шкалу CDS (Cologne Disease Score), выделяющую функциональное состояние средней тяжести (7–10 баллов), тяжелое (4–6 баллов) и крайне тяжелое (0–3 балла) [10].

В условиях сохраняющейся проблемы отсутствия широко принятых стандартизированных подходов к терапии ЛМ с локализацией в области головы и шеи, включая ВШЛ, проблема прогнозирования, сохранения и улучшения функционального состояния пациентов остается острой [3, 6, 7, 11, 12].

Целью исследования является анализ данных пациентов детского и подросткового возраста с ЛМ ВШЛ для выявления причинно-следственных связей изменения их функционального состояния и создание прогностической модели ухудшения этого функционального состояния.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является ретроспективным выборочным с количественной методологией описания данных с неслучайным методом включения пациентов. Катамнестические данные пациентов собирались динамически путем телефонного опроса, а также очного посещения пациентами Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии

и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ). В исследование включены 115 пациентов в возрасте от 1 мес. до 17 лет, перенесшие хирургическое лечение и (или) склеротерапию ЛМ ВШЛ в условиях НМИЦ ДГОИ в период с мая 2012 по декабрь 2022 г. включительно. Во всех случаях был определен гистологический тип мальформации (микро-, макроцистный или смешанный). Также все пациенты были стадированы согласно классификации de Serres [8] и шкале CDS [10]. Проводился статистический анализ данных анамнеза, клинических и катанестических данных, а также анатомо-топографических особенностей ЛМ в зависимости от гистологического типа и стадии по классификации de Serres. В случае наличия пропущенных данных пациент исключался из исследования.

Статистические методы анализа данных. Во всех случаях проводилась комплексная проверка соблюдения необходимых условий применения статистических критериев. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05 (при сравнении двух групп), по показаниям применялась поправка Бонферрони: при сравнении трех групп за уровень значимости исследования было принято 0,017, при сравнении четырех групп за уровень значимости принималось значение 0,0085. По показаниям применялись критерии Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, двусторонний критерий Фридмана, критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, а также точный двусторонний критерий Фишера и множественный линейный регрессионный анализ. Применялся статистический пакет IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были проанализированы данные 115 пациентов (50 девочек и 65 мальчиков) с ЛМ ВШЛ. Медиана возраста на момент инициальной находки новообразования составила 2,0 (0,0; 726,0) суток жизни: пренатальная диагностика была представлена в 17,4% ($n = 20$) случаев. Медиана возраста пациентов на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ составила 2,1 (0,4; 5,5) года. Более подробно данные пациентов и топографо-анатомические особенности ЛМ, в том числе в зависимости от гистологического типа, представлены в *табл. 1*.

При анализе особенностей ЛМ ВШЛ было выявлено, что выход за пределы шейной области представлен в 68,7% ($n = 79$) случаев. Согласно классификации de Serres [8], наиболее часто встречаемой стадией являлась II (32,4%; $n = 36$) – унилатеральное супрахиоидальное расположение, а также III (33,3%; $n = 37$) – унилатеральное супра- и инфрахиоидальное расположение. Также был выявлен 1 (0,87%) случай билатеральной инфрахиоидальной локализации ЛМ. Микроцистный тип ЛМ встречался наиболее редко и был представлен в 13,0% ($n = 15$) случаев, макроцистный – в 45,2% ($n = 52$), смешанный тип – в 41,7% ($n = 48$). Медиана предоперационного объема ЛМ при первичном поступлении пациента в НМИЦ ДГОИ составила 76,0 (28,0; 168,0) см³, при этом, несмотря на клинически значимо наименьшую медиану объема смешанных ЛМ (55,3 см³ против 95,7 и 99,8 см³

для смешанного, микро- и макроцистного типов соответственно), отсутствовали статистически значимые различия объема ЛМ вне зависимости от гистологического типа ($N = 1,262$; $p = 0,532$).

При оценке влияния гистологического типа ЛМ на функциональное состояние пациентов, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий на момент первичного поступления в НМИЦ ДГОИ ($N = 2,383$, $p = 0,304$, $\chi^2_{(4)} = 6,585$, $p = 0,160$), отмечались статистически значимые различия после первой операции в НМИЦ ДГОИ ($N = 9,531$, $p = 0,009$) и на момент последнего наблюдения ($N = 2,383$, $p = 0,304$), что также отражено в *табл. 1* и на *рис. 1*.

Важно отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий функционального состояния пациентов на предоперационном этапе в зависимости от гистологического типа мальформации, смешанные ЛМ обладали наименее благоприятными показателями на каждом этапе наблюдения пациентов, что наглядно отражено на *рис. 1*. Так, медианное значение, соответствующее тяжелому функциональному состоянию (CDS 4–6 баллов) на предоперационном этапе было представлено только в группе смешанных ЛМ ВШЛ: 6,0 (4,3; 7,0) против 7,0 (5,0; 7,0) и 7,0 (5,3; 7,0) для смешанных, микро- и макроцистных ЛМ соответственно. При этом, несмотря на клинически и статистически значимое улучшение функционального состояния пациентов (Friedman test $\chi^2_{(2)} = 134,745$, $p < 0,001$), как после первой операции ($U_{\text{смеш-макро}} = 843,500$, $p = 0,004$), так и на момент последнего наблюдения ($U_{\text{смеш-макро}} = 775,00$, $p < 0,001$) сохранялись клинически и статистически значимо наименее благоприятные показатели у пациентов со смешанным гистологическим типом по сравнению с макроцистным.

При анализе функционального состояния пациентов в зависимости от локализации ЛМ по классификации de Serres, напротив, имели место клинически и статистически значимые различия до начала терапии ($N = 41,238$, $p < 0,001$), при этом наименее благоприятные показатели отмечались при V стадии, а наиболее благоприятные – при I ($p < 0,0085$ во всех случаях апостериорного сравнения с I и V стадией, согласно поправке Бонферрони при сравнении 4 групп, исключая IV стадию), что отражено на *рис. 2*. На момент последнего наблюдения сохранялась та же клинически и статистически значимая тенденция ($N = 32,802$, $p < 0,001$), исключением из которой являлось апостериорное сравнение I и II стадии, которое не выявило статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони ($U_{I-II} = 268,000$, $p = 0,015$ при $p > 0,0085$).

Единственный случай билатеральной инфрахиоидальной локализации ЛМ не представлен на *рис. 2*, он имел 6 баллов по шкале CDS на всех этапах наблюдения (ввиду наличия продолженного роста).

Порядка 1/3 всех пациентов (27,8%, $n = 32$) имели эпизод первичного хирургического вмешательства по месту жительства, предшествующий лечению в НМИЦ ДГОИ. Наиболее частым методом лечения в НМИЦ ДГОИ служила склеротерапия в отсутствие хирургического лечения (52,2%, $n = 60$), однако важно отметить, что в 13,3% ($n = 8$)

● **Таблица 1.** Результаты сравнительного анализа показателей пациентов в зависимости от гистологического типа лимфатической мальформации внеорганной шейной локализации

● **Table 1.** Results of a comparative analysis of patient parameters according to the histological type of lymphatic malformation occurring in the neck region

Изучаемый признак		Выборочная совокупность (n = 115)	Группа А (n = 15)	Группа Б (n = 48)	Группа В (n = 52)	Результаты статистического анализа
Возраст инициальной находки, Ме [Q ₁ ; Q ₃] (min – max), сутки от рождения		2,0 [0,0; 726,0] (-141,0...6319,0)	7,0 [-20,0; 980,0] (-31,0...3968,0)	0,0 [-13,5; 361,5] (-141,0...3005,0)	291,0 [0,0; 1635,3] (-141,0...6319,0)	H = 10,138, p = 0,006; U_(A-B) = 342,500, p = 0,775; U_(A-B) = 274,000, p = 0,076; U_(B-B) = 808,000, p = 0,002
Период дебюта, n (%)	Пренатальный	20 (17,4)	4 (26,7)	13 (27,1)	3 (5,8)	$\chi^2_{(6)} = 15,261, p = 0,018$
	Неонатальный (0–28 суток)	41 (35,7)	6 (40,0)	17 (35,4)	18 (34,6)	
	От 1 мес. до 1 года	13 (11,3)	0 (0,0)	6 (12,5)	7 (13,5)	
	Старше 1 года	41 (35,7)	5 (33,3)	12 (25,0)	24 (46,2)	
Пол, n (%)	Женщины	50 (43,5)	5 (33,3)	23 (47,9)	22 (42,3)	$\chi^2_{(2)} = 1,056, p = 0,590$
	Мужчины	65 (56,5)	10 (66,7)	25 (52,1)	30 (57,7)	
Возраст на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ, Ме [Q ₁ ; Q ₃] (min – max), годы		2,1 [0,4; 5,5] (0,1–17,7)	3,3 [0,3; 8,6] (0,2–15,6)	1,4 [0,3; 3,8] (0,1–16,6)	2,1 [0,7; 7,3] (0,1–17,7)	H = 3608,0, p = 0,165
Классификация de Serres*	I	22 (19,8)	4 (28,6)	6 (13,0)	12 (23,5)	$\chi^2_{(6)} = 8,706, p = 0,191$
	II	36 (32,4)	5 (35,7)	17 (37,0)	14 (27,5)	
	III	37 (33,3)	2 (14,3)	14 (30,4)	21 (41,2)	
	V	16 (14,4)	3 (21,4)	9 (19,6)	4 (7,8)	
Выход ЛМ за пределы шеи, n (%)		79 (68,7)	10 (66,7)	40 (83,3)	29 (55,8)	$\chi^2_{(2)} = 9,206, p = 0,010$
Шкала CDS до лечения в НМИЦ ДГОИ, Ме [Q ₁ ; Q ₃] (min – max), балл		7,0 [5,0; 7,0] (0,0–9,0)	7,0 [5,0; 7,0] (4,0–7,0)	6,0 [4,3; 7,0] (0,0–9,0)	7,0 [5,3; 7,0] (0,0–8,0)	H = 2,383, p = 0,304
Интерпретация шкалы CDS по Wittekindt до операции/склерозирования	Moderate	57 (49,6)	8 (53,3)	19 (39,6)	30 (57,7)	$\chi^2_{(4)} = 6,585, p = 0,160$
	Advanced	47 (40,9)	7 (46,7)	23 (47,9)	17 (32,7)	
	Severe	11 (9,6)	0 (0,0)	6 (12,5)	5 (9,6)	
Наличие хирургического вмешательства по месту жительства, n (%)		32 (27,8)	5 (33,3)	15 (31,3)	12 (23,1)	$\chi^2_{(2)} = 1,099, p = 0,577$
Предоперационный объем новообразования по данным МРТ при первичном поступлении в НМИЦ ДГОИ, Ме [Q ₁ ; Q ₃] (min – max), см ³		76,0 [28,0; 168,0] (1,9–1417,0)	95,7 [29,3; 215,7] (8,2–693,0)	55,3 [23,1; 156,6] (6,0–1417,0)	99,8 [35,3; 160,5] (1,9–659,0)	H = 1,262, p = 0,532
Объем терапии в НМИЦ ДГОИ, n (%)	Хирургическое лечение	34 (29,6)	5 (33,3)	12 (25,0)	17 (32,7)	$\chi^2_{(4)} = 2,739, p = 0,602$
	Склеротерапия**	60 (52,2)	6 (40,0)	29 (60,4)	25 (48,1)	
	Хирургия + склеротерапия	21 (18,3)	4 (26,7)	7 (14,6)	10 (19,2)	

Примечание. Группа А – микроцистный тип; группа Б – смешанный тип; группа В – макроцистный тип; НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; ЛМ – лимфатическая мальформация; МРТ – магнитно-резонансная томография.

* Также были отмечены 2 (1,7%) случая IV стадии (билатеральное супрахиоидальное расположение) в группе Б и 1 (0,89%) – в группе А, а также 1 случай билатерального инфрахиоидального расположения в группе Б.

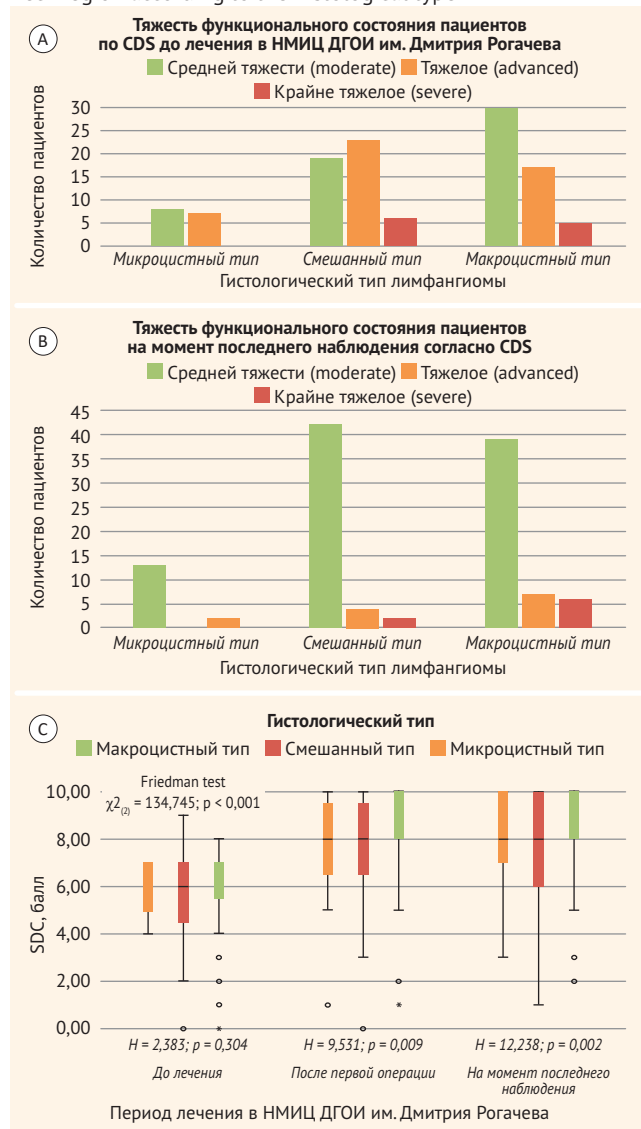
** В 13,3% (n = 8) данных случаев выполнялось хирургическое лечение по месту жительства, предшествующее склеротерапии, проведенной в НМИЦ ДГОИ.

данных случаев по месту жительства выполнялось хирургическое лечение, предшествующее склеротерапии, проведенной в условиях нашего центра. Хирургическое лечение в отсутствие склеротерапии отмечено

в 29,6% (n = 34) случаев, хирургическое лечение со склеротерапией представлено в 18,3% (n = 21) случаев. Объем терапии не зависел от гистологического типа ЛМ ВШЛ ($\chi^2_{(4)} = 2,739, p = 0,602$), что позволяет провести

● **Рисунок 1.** Сравнительный анализ тяжести функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной локализации в зависимости от гистологического типа

● **Figure 1.** Comparative analysis of the severity of functional state of patients with lymphatic malformation occurring in the neck region according to the histological type



НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

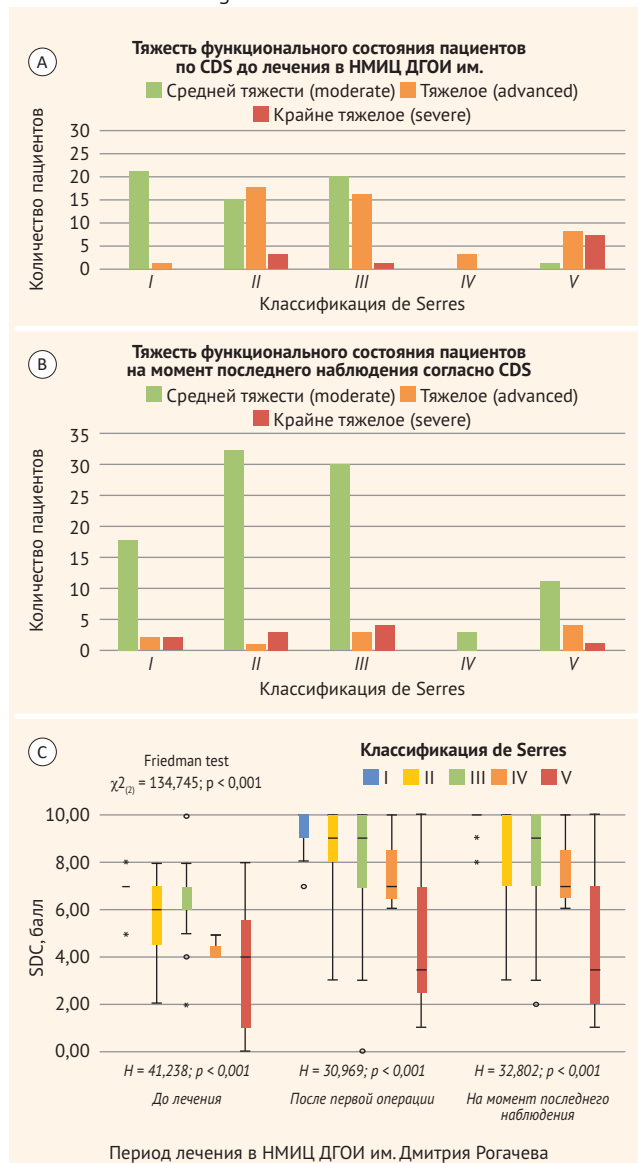
А – до лечения в НМИЦ ДГОИ; В – на момент последнего наблюдения в НМИЦ ДГОИ; С – в период лечения в НМИЦ ДГОИ.

дальнейший сравнительный анализ результатов лечения, представленный на рис. 3. Медиана продолжительности катамнестического наблюдения от первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ до последнего наблюдения составила 6,5 (1,0; 21,5) мес. Более подробно об алгоритме выбора метода лечения и его результатах можно прочитать в следующей статье данной серии, посвященной методам лечения ЛМ ВШЛ.

Так, согласно данным, представленным на рис. 3, отмечалось клинически (состояние пациентов изменилось от тяжелого при поступлении до средней тяжести после первой операции и на момент последнего наблюдения) и статистически значимое улучшение показателей согласно шкале CDS (Friedman test $\chi^2_{(2)} = 134,745, p < 0,001$).

● **Рисунок 2.** Сравнительный анализ тяжести функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной локализации в зависимости от ее локализации согласно классификации de Serres

● **Figure 2.** Comparative analysis of the severity of functional state of patients with cervical lymphatic malformation based on location according to de Serres classification



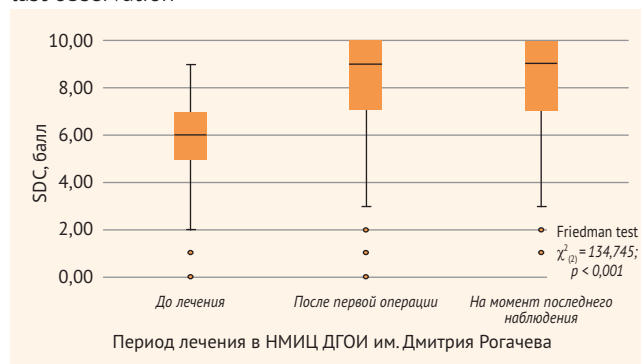
НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

А – до лечения в НМИЦ ДГОИ; В – на момент последнего наблюдения в НМИЦ ДГОИ; С – в период лечения в НМИЦ ДГОИ.

Дальнейшее апостериорное сравнение выявило статистически значимое улучшение показателей после первой операции ($-9,132, p < 0,001$), а также при последнем наблюдении по сравнению с поступлением в НМИЦ ДГОИ ($-9,165, p < 0,001$), но не выявило различий в период между первой операцией и последним наблюдением ($-0,033, p = 0,974$), что может быть ассоциировано с наличием 17,4% ($n = 20$) случаев, рефрактерных к проводимой терапии ЛМ ВШЛ, при которых отмечался продолженный рост вне зависимости от объема проводимой терапии. Важно отметить, что, несмотря на их наличие, медианные показатели функционального состояния пациентов составили

● **Рисунок 3.** Результаты сравнительного анализа результатов лечения или изменения функционального состояния пациентов от поступления в НМИЦ ДГОИ до последнего наблюдения

● **Figure 3.** Results of a comparative analysis of treatment outcomes or changes in the functional state of patients from admission to the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology to the last observation



НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

● **Таблица 2.** Наиболее значимая прогностическая модель ухудшения функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной шейной локализации

● **Table 2.** The most significant prediction model for functional state deterioration in patients with lymphatic malformation of cervical localization

Признак	b	95% ДИ для b		В (стандарт. b)	p
		нижний	верхний		
Блок 1					
Константа (b 0)	10,141	9,343	10,939	–	<0,001
Выход ЛМ за пределы шеи	–0,541	–1,306	0,223	–0,104	0,164
Смешанный тип ЛМ	–0,845	–1,545	–0,146	–0,173	0,018
V стадия по класси- фикации de Serres	–4,334	–5,381	–3,287	–0,587	<0,001
Необходимость хирургического лечения	–1,089	–1,819	–0,360	–0,206	0,004
Блок 2					
Константа (b 0)	9,832	9,162	10,502	–	<0,001
Смешанный тип ЛМ	–0,976	–1,654	–0,297	–0,199	0,005
V стадия по класси- фикации de Serres	–4,514	–5,534	–3,493	–0,611	<0,001
Необходимость хирургического лечения	–1,069	–1,802	–0,337	–0,202	0,005

Примечание. ЛМ – лимфатическая мальформация; R^2 (коэффициент детерминации) = 0,454 для блока 1 ($p = 0,001$); для блока 2 $\Delta R^2 = -0,009$ ($p = 0,164$); adjusted R^2 (скорректированное по формуле Стейна значение коэффициента детерминации) для блока 1 = 0,413; для блока 2 = 0,523, что говорит о том, какую долю вариальности функционального состояния пациентов объясняла бы эта модель, если бы она была построена на данных всей популяции, из которой была извлечена выборка; метод ввода переменных – Backward (метод последовательного исключения).

6,0 (5,0; 7,0) балла на момент поступления (до лечения), 9,0 (7,0; 10,0) – после первой операции и 9,0 (7,0; 10,0) – на момент последнего наблюдения соответственно (Friedman test $\chi^2_{(2)} = 134,745$, $p < 0,001$), что в совокупности свидетельствует

о возможности клинически и статистически значимого улучшения функционального состояния пациентов вне зависимости от гистологического типа и стадии de Serres ЛМ ВШЛ.

С целью объективизации анализа дифференциальной диагностики функционального состояния пациентов после перенесенного лечения в условиях специализированного лечебного учреждения был выполнен поиск прогностических факторов снижения показателя CDS и определения конфаундинг-эффекта (выявление дополнительно вмешивающихся факторов, влияющих на факторы риска и переменную исхода). Наиболее значимая прогностическая модель ухудшения функционального состояния пациентов после проведенной терапии представлена в табл. 2.

Согласно представленным в табл. 2 данным, переменная «выход ЛМ за пределы шеи» не оказывала статистически значимого влияния на функциональное состояние пациентов с ЛМ ВШЛ и была исключена из прогностической модели согласно критерию шагового отбора исключения из модели при значении вероятности переменной 0,01 и менее. При этом переменные «смешанный тип ЛМ», «V стадия по классификации de Serres» и «необходимость хирургического лечения» являлись клинически и статистически значимыми прогностическими факторами ухудшения функционального состояния пациентов с ЛМ ВШЛ, снижая показатели шкалы CDS на 0,976–4,514 балла соответственно. Данная модель способна объяснить более половины случаев вариальности функционального состояния пациентов, если бы она была построена на данных всей популяции, из которой была извлечена изучаемая выборочная совокупность, что отражает высокую репрезентативность данной модели и позволяет рекомендовать ее для использования в клинической практике специализированных лечебных учреждений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значимой особенностью ЛМ ВШЛ является высокий риск функционального дефицита даже при наличии образования относительно малых размеров [4]. В качестве основной цели любого метода хирургического лечения сосудистых мальформаций является достижение оптимальных функциональных и эстетических показателей. Однако радикальное хирургическое удаление ЛМ может быть затруднено или невозможно ввиду инфильтративного характера распространения данной мальформации (в особенности смешанного и микроцистного гистологических типов) и высокой склонности ЛМ к развитию продолженного роста, а также стремления врачей к сохранению и повышению функционального состояния пациента [6, 7, 11–13]. Отсутствие стандартизированных алгоритмов выбора оптимального метода лечения дополнительно затрудняет прогнозирование функционального состояния пациентов.

В ходе проведенного обзора литературы не было выявлено статей, посвященных прецизионной оценке ассоциации между гистологическим типом, локализацией согласно стадии de Serres и функциональным состоянием пациентов с ЛМ ВШЛ с распространением за пределы шеи или без него. Однако в ходе данного поиска была выявлена статья, анализирующая ассоциацию данных

показателей у пациентов с ЛМ головы и шеи, среди которых отмечено 47,2% ($n = 68$) пациентов с локализацией ЛМ в области шеи [13]. Так, при сравнении результатов исследования S. Wiegand et al. и текущего исследования было подтверждено, что смешанный гистологический тип ЛМ во всех случаях ассоциирован с наименее благоприятным функциональным состоянием пациентов [13]. При этом в ходе текущего исследования также подтвердилось предположение S. Wiegand et al., отметивших V стадию de Serres (CDS 4,26) в качестве клинически и статистически значимо наименее благоприятной стадии и I стадию (CDS 9,13) – в качестве наиболее благоприятной в послеоперационном периоде [13]. Важно отметить, что в рамках иных исследований функциональное состояние пациентов прямо зависело от стадии по классификации de Serres [8, 13–16], однако в условиях НМИЦ ДГОИ функциональное состояние пациентов с II–IV стадией по классификации de Serres было сопоставимо с показателями I стадии.

Так, для нашего исследования медианные показатели для I–V стадий по классификации de Serres на момент последнего наблюдения составили 10 (10,0; 10,0), 10 (7,0; 10), 9 (7,0; 10), 7,0 (6,0; 9,0), 3,5 (2,0; 7,0) балла соответственно, что свидетельствует, с одной стороны, о сохранении статуса V стадии как наименее благоприятной по классификации de Serres, однако, с другой стороны, говорит о клинически менее значительном влиянии стадии de Serres на функциональное состояние пациентов, перенесших лечение в условиях НМИЦ ДГОИ, несмотря на относительно высокую долю смешанного типа ЛМ (41,7%, $n = 48$) в изучаемой выборочной совокупности.

Несмотря на ретроспективный характер данного исследования, мы постарались исключить *ограничения* исследования, которые отмечали S. Wiegand et al.:

■ все пациенты были стадированы согласно гистологическому типу, классификациям de Serres и CDS;

■ пациенты с пропущенными данными исключались из исследования;

■ катamnестическое наблюдение проводилось преимущественно в рамках одного лечебного учреждения: медиана наблюдения составила 6,5 (1,0; 21,5) мес.

Также важно отметить, что сама выборочная совокупность обладала низкой гетерогенностью. Кроме того, на момент написания данной статьи нами представлен анализ наиболее крупной описанной выборочной совокупности ЛМ ВШЛ. В целом это значительно повышает репрезентативность результатов данного исследования и позволяет не только выявить наличие ассоциации между гистологическим типом, локализацией ЛМ и функциональным состоянием пациентов, как отметили S. Wiegand et al. [13], но и построить прогностическую модель ухудшения функционального состояния пациентов с ЛМ ВШЛ, которая отражает высокую вариабельность популяционных показателей и подтверждает наличие причинно-следственной связи между гистологическим типом ЛМ, локализацией согласно классификации de Serres и функциональным состоянием пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования крупной репрезентативной выборочной совокупности пациентов детского и подросткового возраста с ЛМ ВШЛ были выявлены клинически и статистически значимые причинно-следственные связи гистологического типа, локализации и функционального состояния данной группы пациентов. Построенная в ходе исследования прогностическая модель ухудшения функционального состояния пациентов может быть рекомендована для применения в клинической практике специализированных лечебных учреждений.



Поступила / Received 13.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2024
Принята в печать / Accepted 05.06.2024

Список литературы / References

- Chandra SR, Nair A, Nair S. Terminology and Classifications of Vascular Lesions Based on Molecular Identification. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2024;36(1):35–48. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2023.09.010>.
- Kunimoto K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2358. <https://doi.org/10.3390/ijms23042358>.
- Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(4):418–424. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.11.018>.
- Harsha WJ, Perkins JA, Lewis CW, Manning SC. Pediatric admissions and procedures for lymphatic malformations in the United States: 1997 and 2000. *Lymphat Res Biol.* 2005;3(2):58–65. <https://doi.org/10.1089/lrb.2005.3.58>.
- Wang MX, Kamel S, Elsayes KM, Guillermin RP, Habiba A, Heng L et al. Vascular Anomaly Syndromes in the ISSVA Classification System: Imaging Findings and Role of Interventional Radiology in Management. *Radiographics.* 2022;42(6):1598–1620. <https://doi.org/10.1148/rq.2012034>.
- Kamhiieh Y, Mitra R, Burnett T, Jones H, Roblin G, Hall A. Sirolimus for Pediatric Cervicofacial Lymphatic Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2024;134(5):2038–2047. <https://doi.org/10.1002/lary.31091>.
- Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Luo QF, Fan XD, Su LX et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol.* 2011;47(12):1105–1109. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.001>.
- De Serres LM, Sie KC, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(5):577–582. <https://doi.org/10.1001/archotol.1995.01890050065012>.
- Kulungowski AM, Patel M. Lymphatic malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(5):150971. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150971>.
- Wittekindt C, Michel O, Streppel M, Roth B, Quante G, Beutner D, Guntinas-Lichius O. Lymphatic malformations of the head and neck: introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(7):1205–1212. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.12.013>.
- Wu C, Song D, Guo L, Wang L. Refractory Head and Neck Lymphatic Malformation in Infants Treated With Sirolimus: A Case Series. *Front Oncol.* 2021;11:616702. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.616702>.
- Adams MT, Saltzman B, Perkins JA. Head and neck lymphatic malformation treatment: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(4):627–639. <https://doi.org/10.1177/0194599812453552>.
- Wiegand S, Wichmann G, Dietz A, Werner JA. Association between malformation type, location and functional deficits in lymphatic malformations of the head and neck in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(5):2535–2540. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07844-x>.
- Wang S, Du J, Liu Y, Zhang J, Ge W, Zhang Y et al. Clinical analysis of surgical treatment for head and neck lymphatic malformations in children: a series of 128 cases. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(8):713–719. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1616818>.
- Hamoir M, Plouin-Gaudon I, Rombaux P, Francois G, Cornu AS, Desuter G et al. Lymphatic malformations of the head and neck: a retrospective review and a support for staging. *Head Neck.* 2001;23(4):326–337. <https://doi.org/10.1002/hed.1039>.
- Khanwalkar A, Valika T, Maddalozzo J. Long-term symptom control following resection of cervical lymphatic malformations: a case series. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00415-8>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.А. Полев, Н.С. Грачев

Концепция и дизайн исследования – Г.А. Полев, Н.С. Грачев

Написание текста – Г.А. Полев

Сбор и обработка материала – Г.А. Полев, Р.С. Оганесян

Обзор литературы – Г.А. Полев

Анализ материала – Г.А. Полев

Статистическая обработка – Г.А. Полев, Е.Ю. Яременко

Редактирование – Г.А. Полев, Н.С. Грачев

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.А. Полев, Н.С. Грачев, Р.С. Оганесян, Е.Ю. Яременко

Contribution of authors:

Concept of the article – Georgiy A. Polev, Nikolai S. Grachev

Study concept and design – Georgiy A. Polev, Nikolai S. Grachev

Text development – Georgiy A. Polev

Collection and processing of material – Georgiy A. Polev, Raisa S. Oganessian

Literature review – Georgiy A. Polev

Material analysis – Georgiy A. Polev

Statistical processing – Georgiy A. Polev, Ekaterina Yu. Yaremenko

Editing – Georgiy A. Polev, Nikolai S. Grachev

Approval of the final version of the article – Georgiy A. Polev, Nikolai S. Grachev, Raisa S. Oganessian, Ekaterina Yu. Yaremenko

Информация об авторах:

Полев Георгий Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; руководитель Центра хирургии головы и шеи, Ильинская больница; 143421, Россия, Московская область, Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2; drpolev@gmail.com

Грачев Николай Сергеевич, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института детской хирургии и онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; nick-grachev@yandex.ru

Оганесян Раиса Суреновна, врач – детский хирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; raisaoganesyan@gmail.com

Яременко Екатерина Юрьевна, лаборант группы хирургии головы и шеи с реконструктивно-пластической хирургией, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; selvaggio@yandex.ru

Information about the authors:

Georgiy A. Polev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; Director of the Head and Neck Surgery Center, Ilyinskaya Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestie St., Glukhovo Settlement, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia; drpolev@gmail.com

Nikolai S. Grachev, Dr. Sci. (Med.), Deputy General Director, Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; nick-grachev@yandex.ru

Raisa S. Oganessian, Pediatric Surgeon of the Department of Oncology, Head and Neck Surgery and neurosurgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; raisaoganesyan@gmail.com

Ekaterina Yu. Yaremenko, Laboratory Assistant of the Group of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; selvaggio@yandex.ru

Анорекия младенца: как не ошибиться в диагнозе?

И.В. Бережная^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Л.В. Гончарова², <https://orcid.org/0000-0002-6482-010X>, doct-goncharova@mail.ru

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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. Баженовой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Капризы в еде, отказ от некоторых продуктов, избирательность в еде ребенка – проблемы, с которыми часто обращаются к педиатру родители. За несколько минут на приеме трудно разобраться в причинах проблемы. Но наибольшие трудности в диагностике возникают, когда родители жалуются, что не могут накормить ребенка первых месяцев жизни как на грудном, так и на искусственном вскармливании. Анорекия у детей раннего возраста может иметь психологический и/или органический генез. Наиболее сложные и ранние формы часто имеют смешанную этиологию. При сборе анамнеза часто отмечаются случаи насильственного кормления, частая смена смесей, эмоциональная неустойчивость мамы. В статье приводятся несколько клинических случаев с разными причинами отказа от еды детей, с которыми обращались родители к врачу. Первый клинический случай: мальчик Н., 11 лет, с жалобами на отсутствие прибавки массы тела – вес не превышал 6,8 кг, крайне низкие темпы роста. У ребенка выявлена умеренная эозинофильная инфильтрация пищевода эозинофилами до 10–12 в поле зрения. Второй клинический пример: девочка М., 7 мес., с жалобами на снижение аппетита, отказ от еды, отсутствие пищевого интереса и жажды, срыгивания на фоне кормления. Эозинофильная инфильтрация в двенадцатиперстной кишке до 50 эозинофилов в поле зрения. В желудке до 5 эозинофилов в поле зрения. Третий пример: мальчик Я. с жалобами на беспокойство, больше в вечернее и ночное время, часто просыпается ночью, появились срыгивания, икота, периоды вздутия живота. В зависимости от причины анорексии в статье приведены современные возможности использования специализированных продуктов питания для этой категории детей.

Ключевые слова: дети, младенческая анорекия, пищевая аллергия, эозинофильный гастрит, эозинофильный эзофагит, аминокислотные смеси, недостаточность питания

Для цитирования: Бережная ИВ, Гончарова ЛВ, Захарова ИН. Анорекия младенца: как не ошибиться в диагнозе? *Медицинский совет*. 2024;18(11):210–218. <https://doi.org/10.21518/ms2024-306>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infantile anorexia: how to avoid diagnostic errors?

Irina V. Berezhnaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Liudmila V. Goncharova², <https://orcid.org/0000-0002-6482-010X>, doct-goncharova@mail.ru

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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

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

Abstract

Food whims, some food refusals, food selectivity are issues for which parents often seek advice from a paediatrician. It is difficult to identify the reasons of the issues for just a few minutes of a visit. But the greatest challenges in the diagnosis arise when parents complain that they fail to feed both breastfed and non-breastfed young infants. Anorexia in young infants may be of a psychological and/or organic origin. The most complex and early forms often have a mixed etiology. A detailed history taking reveals cases of forced feeding, frequent changes of formula, and mother's emotional instability. The article presents several clinical cases with different reasons for food refusals in children for which parents sought advice from a doctor. The first clinical case: a 11-year-old boy with complaints about lack of weight gain, as his weight did not exceed 6.8 kg, extremely slow growth rates. The child was diagnosed with moderate eosinophilic infiltration of the esophagus with eosinophils up to 10–12 per high-power field (hpf). Second clinical case: a 7-month-old girl M. with complaints about decreased appetite, food refusal, lack of interest in food and thirst, regurgitation during feeding. The examination showed eosinophilic infiltration of the duodenum up to 50 eosinophils per hpf. In the stomach there were up to 5 eosinophils per hpf. Third case: a boy Ya. with complaints about restlessness, more in the evening and at night, waking up frequently at night, regurgitation, hiccups, and periods of bloating. The article presents modern options for using specialized food products for this category of children according to the cause of anorexia.

Keywords: children, infantile anorexia, food allergy, eosinophilic gastritis, eosinophilic esophagitis, amino acid-based formulas, malnutrition

For citation: Berezhnaya IV, Goncharova LV, Zakharova IN. Infantile anorexia: how to avoid diagnostic errors? *Meditinskii Sovet*. 2024;18(11):210–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-306>.

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

ВВЕДЕНИЕ

«Ребенок ничего не ест!» – говорит мама на приеме у педиатра. Примерно каждая третья мама считает, что ребенок ест плохо, мало, избирательно, отказывается от правильных продуктов. Причины отказа от еды могут иметь органическую природу и/или психологическую. Расстройства пищевого поведения (РПП) у детей не имеют общепринятого определения. РПП обычно проявляются в виде отказа от пищи или уменьшения объема порции, чем необходимо по возрасту, и могут быть связаны с проблемами поведения и воспитания и/или органическим заболеванием. Эта ситуация касается в основном детей раннего и младшего возраста и значительно отличается от РПП у подростков и взрослых (нервная анорексия или булимия).

По литературным данным, от 10 до 25–50% родителей здоровых детей младше 3 лет беспокоятся в связи с РПП и от 1 до 5–10% младенцев и детей младшего возраста страдают от серьезных проблем с кормлением, приводящих к задержке развития, недостаточности питания и задержке роста [1–3]. Особая группа детей с РПП – это недоношенные и дети с серьезными неврологическими диагнозами. Эксперты оценивают, что проблемы с питанием возникают у 30% недоношенных детей и у 80% пациентов с неврологическими нарушениями или пороками развития, что приводит к развитию соматических заболеваний [4–6].

ДЕТСКОЕ РАССТРОЙСТВО ПИТАНИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

Международная классификация функционирования, инвалидности и здоровья (МКФ) определяет детское расстройство питания (ДРП) как нарушение перорального приема пищи, которое не соответствует возрасту и связано с медицинскими, пищевыми, психосоциальными дисфункциями и/или навыками кормления. В течение последних десятилетий данной проблемой занимаются педиатры, психологи, психиатры, гастроэнтерологи, неврологи, педагоги. В результате исследований предложены различные концепции по диагностике и коррекции расстройств кормления. Навыки приема пищи у ребенка возникают постепенно, при созревании центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), осознанности взаимодействия с мамой и четко связаны с возрастом ребенка. Период введения прикорма от 4,5 до 6,5 мес. приходится на исчезновение рефлекса выталкивания ложки языком, появление пищевого интереса и адекватное состояние ферментных систем пищеварения [7].

Детские расстройства питания (ДРП) предложено условно разделить на острые с продолжительностью менее трех месяцев и хронические с продолжительностью более трех месяцев [8]. Причины ДРП, связанные с поражением органов и систем организма, в англоязычной литературе определяются как медицинские: недостаточность калорийности и питательности рациона (пищевые

факторы), нарушение приема пищи или отрицательные факторы кормления и психосоциальные факторы влияния (табл. 1) [9].

В физиологических условиях у здоровых младенцев и детей раннего возраста длительность приема пищи должна занимать около 20–30 мин без дискомфорта для мамы и ребенка. Промежуток времени между приемами пищи должен составлять не менее 2,5–3,5 ч, чтобы ребенок успел проголодаться и осознать чувство голода и ритма кормления [17, 18].

Наибольшие трудности в диагностике РПП возникают у педиатра, когда необходимо разграничить проблемы ребенка и проблемы мамы (родителей, опекунов) (табл. 2) [19].

Наиболее часто РПП рассматривают психологи и психиатры, которые на данный момент создали диагностические критерии ARFID («Расстройства избегания/ограничения потребления пищи»), подчеркивая измененное пищевое поведение, особенно избирательность, плохой аппетит и отвращение к еде, одновременно уменьшая роль медицинских или психологических сопутствующих заболеваний в проблемах питания. В некоторых обзорах приводятся новые определения, основанные на трех клинических проявлениях: отсутствии аппетита, чувствительности и посттравматическом отвращении к пище, которые могут возникать в любой возрастной период [20–22]. В литературе описано, что РПП (ARFID) представляют собой большую коморбидную психиатрическую патологию: расстройства настроения, тревожные расстройства, обсессивные расстройства, посттравматические стрессовые расстройства и нарушения нервного развития, среди которых аутистический спектр и синдром дефицита внимания с гиперактивностью [23]. При этом внимание к соматическим заболеваниям у детей с РПП ослаблено. Клинические проявления могут выглядеть как сильная эмоциональная реакция, крик, особенно при введении новой пищи или предложении еды, которая им не нравится, например, отталкивание еды, поворот головы, вставание из-за стола, бросание еды и агрессивное поведение. Однако именно данные варианты РПП могут быть проявлением серьезного заболевания у ребенка: целиакии, пищевой аллергии, эозинофильного поражения органов ЖКТ как у неврологически здоровых, так и у детей с поражением ЦНС.

Представлены клинические случаи, родители пациентов подписали добровольное информированное согласие на обработку данных и их публикацию.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик Н., 11 лет (рис. 1). Жалобы при обращении на недостаточность питания – вес 4 800 г. Подкожно-жировой слой фактически отсутствует. SDS роста – 9,29, SDS веса – 25,34, BMI SDS – 7,4.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности (первый ребенок здоров), протекавшей на фоне ОРВИ в I триместре, ЖДА во II–III триместре, многоводия по результатам УЗИ в III триместре.

● **Таблица 1.** Обобщенные критерии для диагностики детского расстройства питания [10–16]

● **Table 1.** Generalized criteria for diagnosing eating disorders in children [10–16]

Причины	Проявления
Медицинские	- Аномалии или заболевания ЖКТ. Аномалии ротоглотки и гортани могут нарушить механику нормального жевания и глотания. Воспалительные заболевания пищевода: ГЭРБ с эзофагитом, эозинофильный эзофагит. Воспалительные заболевания желудка: гастрит, эозинофильный гастрит, аутоиммунный гастрит, болезнь Крона и др. Патологии двенадцатиперстной и тонкой кишки, в т.ч. СИБР, целиакия, энтеропатия и др. Хронические колиты: ВЗК, постинфекционный колит, эозинофильный колит и др. - Заболевания дыхательных путей и легких являются другими компонентами «аэрогигиестивной болезни» и также могут приводить к ДРП. Состояние легких у недоношенных часто вызывает учащенное дыхание и одышку, которые влияют на приобретение навыков глотания и кормления. Проблема выражена особенно у маленьких детей с хроническим тахипноэ, у которых координация сосания-глотания-дыхания особенно затруднена. Аспирация, возникающая в результате ДРП, может проявляться в виде пневмонии, но часто может быть случайной находкой у детей с отказом от еды в младенчестве. - Патология сердца и сосудов: дети с рожденными пороками сердца с длительной госпитализацией с интенсивными медицинскими вмешательствами могут задержать и/или потерять уже приобретенные навыки кормления. Операции на сердце могут сопровождаться редким, но тяжелым осложнением: рецидивирующее повреждение гортанного нерва с параличом левой голосовой связки и нарушением защиты дыхательных путей. Хроническая гипоксия и возможное повреждение блуждающего нерва могут проявляться рвотой, дисфагией и уменьшением объема питания. - Нейрогенная дисфагия может проявиться как в раннем возрасте, так и позже, являясь вторичной по отношению к церебральному параличу, и может приводить к частым инфекциям и даже смертности от острой и хронической аспирации. - Расстройства аутистического спектра часто связаны с ДРП. - Вторичное снижение аппетита у некоторых детей связано с расстройством сигнальных механизмов аппетита, вызывающим ДРП
Недостаточность калорийности рациона	- Недоедание и недостаточная калорийность рациона затрагивают от 25 до 50% детей с ДРП и часто распространены среди детей с медицинскими причинами. - Исключение целых групп продуктов: фруктов и овощей – может привести к дефициту микроэлементов, несмотря на адекватное потребление калорий. Вегетарианство/веганство родителей не редко проецируется на детей, которые в своем рационе не получают достаточного количества белков и жиров. Избыточное употребление детских продуктов, напитков или пищевых добавок может приводить к токсичности (глутамат натрия, ортофосфорная кислота, красители, консерванты, простые сахара и др.) и ожирению
Нарушение приема пищи или отрицательные факторы кормления	- Изменение привычных правил кормления из-за болезни, травмы может привести к нарушению или потере приобретенных уже навыков кормления и/или извращению вкуса, что влечет за собой отказ от еды. - Нарушение сенсорной функции полости рта препятствует/ограничивает восприятие и переносимость текучести и текстуры пищи. Это может быть связано с конкретными характеристиками пищи: вкусом, температурой, размером ложки, вязкостью, текстурой, запахом или внешним видом. Часто гиперчувствительность сопровождается рвотными движениями при использовании более плотных кусочков, длительным жеванием, держанием пищи во рту и затем выплевыванием. Эти дети обычно предпочитают мягкий вкус, мелкозернистую текстуру, небольшие порции пищи и пищу комнатной температуры. - Неэффективное пероральное питание может проявляться в виде увеличения продолжительности приема пищи (более 30 мин) и уменьшения объема съеденной пищи за каждое кормление
Психосоциальные факторы влияния	- Факторы задержки развития ребенка, приводящие к задержкам моторики, речи, социализации и познания, могут способствовать развитию ДРП. То есть возникает несоответствие между возможностями ребенка по кормлению и ожиданиями взрослых лиц, осуществляющих уход за ребенком. Например, если ожидания мамы относительно того, что должен есть ребенок, не совпадают с тем, что ребенок может есть, развивается негативный опыт кормления, приводящий к ДРП (насилованное кормление). - У ребенка неуправляемый темперамент, расстройства настроения, тревожность или расстройство мышления могут увеличить частоту деструктивного пищевого поведения, что приводит к стрессу родителей, и изменить взаимодействие с ребенком во время приема пищи. - Факторы окружающей среды могут способствовать развитию ДРП – это использование телевизора или других электронных гаджетов во время еды или кормление ребенка в темной комнате во время сна и т.д.

● **Таблица 2.** Основные проблемы ребенка и родителей при расстройстве пищевого поведения

● **Table 2.** The main issues of a child and parents in eating disorders

Проблемы со стороны ребенка		Проблемы со стороны мамы
Физические	Психологические	Психологические
- Боль при глотании - Боль в животе во время или после еды - Дискомфорт во время приема определенной пищи	- Страх кормления - Страх при введении новых продуктов - Привычные рвоты, особенно при стрессе - Неофобия - Аносмия и агевзия - Насилие со стороны родителей во время кормления	- Чувство вины - Страх перед началом кормления ребенка - Беспокойство - Стресс и раздражение, когда ребенок отказывается от еды - Насильственное кормление

От вторых срочных родов (39–40 нед.) путем КС (выпадение петель пуповины). Апгар 5/6 баллов. Вес 3 100 г, длина 51 см.

Крайне тяжелое течение неонатального периода: Острая асфиксия в родах. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Судорожный синдром. Отек вещества головного мозга.

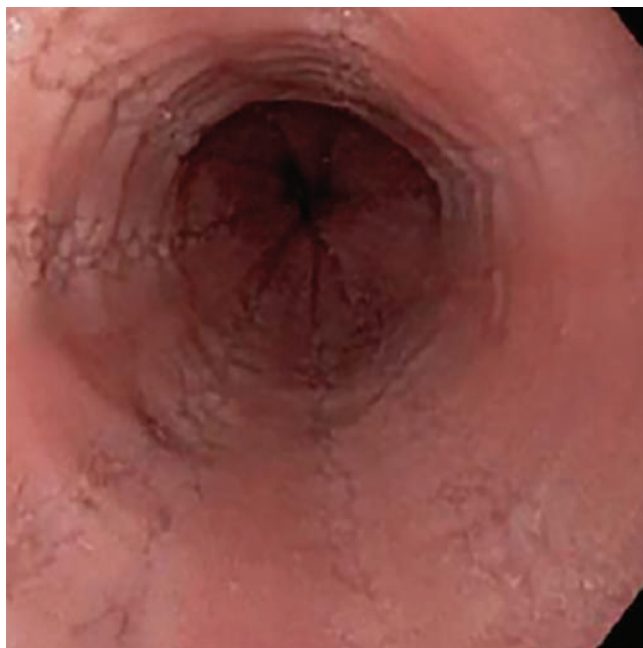
С рождения наблюдается неврологом с тяжелым органическим поражением ЦНС. ДЦП: двойная гемиплегия, бульбарно-псевдобульбарный синдром. Грубая задержка ПМР.

Анамнез заболевания. С раннего возраста жалобы на отсутствие прибавки массы тела – вес не превышал 6,8 кг, крайне низкие темпы роста, не сидит, не ползает,

- **Рисунок 1.** Мальчик Н., 11 лет
- **Figure 1.** A 11-year-old boy N.



- **Рисунок 2.** Эзофагогастродуоденоскопия, мальчик Н., 11 лет
- **Figure 2.** Esophagogastroduodenoscopic findings in a 11-year-old boy.



не переворачивается, активной речи нет, аппетит сохранен, однако объем питания снижен, не более 600 мл/сут.

Коррекция питания. В анамнезе неоднократно предпринимались попытки коррекции питания с применением высокобелковых, высококалорийных смесей (Клинутрен, Нутрини), на этом фоне – снижение веса, снижение аппетита, отказ от еды, крик.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): недостаточность кардии. Умеренная деформация просвета пищевода (вероятно, за счет деформации позвоночника). Бульбит. Дуоденит (рис. 2). По данным морфологии – эозинофильная инфильтрация в средней и нижней трети пищевода до 10–12 в поле зрения.

Рекомендации по терапии и питанию. Рекомендовано продолжить зондовое кормление аминокислотной смесью, увеличив разовое кормление до 120 мл, суточный объем – до 900 мл = 900 ккал/сут. Показана постановка гастростомы и оформление паллиативного статуса.

КОММЕНТАРИИ

Ребенок. Ограничивающие факторы кормления у ребенка – это серьезная неврологическая симптоматика, отсутствие навыков приема пищи, невозможность есть из ложки. В связи с патологией ЦНС ребенок питается через соску или через зонд. С раннего возраста нарастает белково-энергетическая недостаточность, которая усугубляется с возрастом.

Мама. Отсутствие навыков кормления ребенка с органическим поражением ЦНС, недостаточность знаний в потребностях макро- и микронутриентов у детей с ДЦП.

Педиатр. Недооценка соматического статуса ребенка с органическим поражением ЦНС и рисков осложнений, отсутствия эффективности применения высококалорийных специализированных продуктов в питании ребенка.

При проведении обследования у ребенка выявлена умеренная эозинофильная инфильтрация пищевода эозинофилами до 10–12 в поле зрения, что не является диагностически достаточным для постановки диагноза «эозинофильный эзофагит». Критерии диагностики эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) – инфильтрация выше 15 эозинофилов в поле зрения [24, 25].

Однако, учитывая ограниченный и безмолочный рацион ребенка и периодическое использование глюкокортикоидов, количество эозинофилов может быть ниже порогового значения.

Эозинофильное поражение пищевода на данный момент расценивается как поздний вариант атопического марша наряду с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и пищевой аллергией [26].

В рационе ребенку введена аминокислотная смесь для детей старше года – Неокейт Джуниор, что является клинически эффективным вариантом лечения детского ЭоЭ [27].

Суточный объем смеси 900 мл = 900 ккал/сут, что является недостаточным для полной коррекции нутритивной и микроэлементной недостаточности. При этом через 4 мес. прибавка в массе 1 кг, поставлена гастростома.

Дополнительно будесонид 1 000 мкг/сут в 2 приема на носители (сироп агавы) – курс 12 нед.

Эффекты коррекции терапии и питания. Через год вес 12,5 кг, стал более спокойным, при предложении питания открывает рот, при глотании не беспокоится, ребенок стал улыбаться на обращение к нему родителей (рис. 3).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка М., 7 мес. Жалобы на снижение аппетита, отказ от еды, отсутствие пищевого интереса и жажды (со слов мамы, не просит даже воду), срыгивания на фоне кормления, употребления воды и сосания соски, эпизоды отрыжки во время еды.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза I триместра, гипотиреоза и приема левотироксина, железодефицитной анемии. Роды срочные, самостоятельные, вторые, без осложнений. Масса при рождении 3 370 г, рост 53 см, оценка по Апгар 8/9 баллов.

- **Рисунок 3.** Мальчик Н. через год после лечения
- **Figure 3.** Boy N. a year after treatment



Анамнез заболевания. Со слов мамы, с первой недели жизни ребенок плохо берет грудь, сосание вялое, во время сосания выгибается, плачет, бросает грудь. Мама перевела ребенка на искусственное вскармливание самостоятельно. Смесь молочная стандартная, однако ребенок от смеси отказывался, мама кормила только во сне. В кале появилась слизь и кровь периодически, в копрограмме белок +++, скрытая кровь +++.

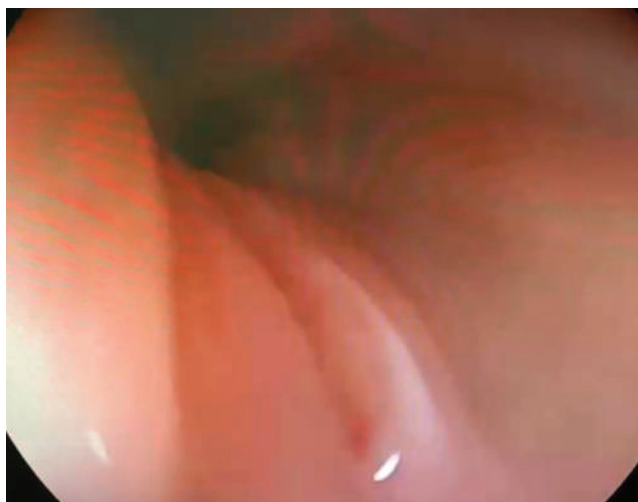
За первый месяц жизни прибавка 1 000 г, за второй месяц 950 г – вариант возрастной нормы прибавки в массе. При этом мама очень насторожена, нервная, считает, что ребенок ест плохо, нет пищевого интереса. В 2,5 мес. самостоятельно установила ребенку назогастральный зонд и кормила так до 7 мес. Прибавка в массе: 3 мес. – 840 г, 4 мес. – 665 г, 5 мес. – 510 г, 6 мес. – 420 г, 7 мес. – 305 г. Последние 3 мес. зонд стоит постоянно, мама его переставляет один раз в неделю, но без зонда ребенок совсем не находится. Даже через зонд ребенок отказывается от еды, срыгивания нарастают, кричит во время кормлений. Мама предлагает ребенку еду: кашу, овощи или фрукты – даже в руки не берет, сразу плачет.

Семейный анамнез. Старший ребенок 3 лет, с раннего возраста отказ от еды, беспокойство, ребенок до года питался через назогастральный зонд. В возрасте 1 года диагностирована пищевая аллергия к белку коровьего молока. В стационаре ребенку проведена колоноскопия, выявлен эозинофильный колит. Девочка переведена на специализированное питание аминокислотной смесью, на фоне чего улучшение состояния.

Мама. Женщина в постоянном эмоциональном напряжении, постоянно плачет, ведет строго пищевой дневник, считает, что дети имеют нарушение пищевого поведения и накормить их можно только через зонд.

Маме проведена консультация психиатра: обсессивно-компульсивное расстройство (психическое расстройство, которое характеризуется наличием в клинической картине навязчивых мыслей и навязчивых действий).

- **Рисунок 4.** Эзофагогастродуоденоскопия, девочка М., 7 мес. Линейная эрозия в нижней трети пищевода
- **Figure 4.** Esophagogastroduodenoscopy findings showing a linear erosion in the lower third of the esophagus in a 7-month-old girl M.



ЭГДС. Эрозия в пищеводе (с большей вероятностью на фоне длительного стояния зонда), эзофагит, гастрит, дуоденит (рис. 4).

Морфологически: в пищеводе эозинофильной инфильтрации не выявлено, воспалительные изменения всей глубины слизистого слоя. Эозинофильная инфильтрация в двенадцатиперстной кишке до 50 эозинофилов в поле зрения. В желудке до 5 эозинофилов в поле зрения.

Коррекция питания. Назогастральный зонд удален под слезы мамы и ее отчаяние. В питание введена смесь на основе аминокислот Nutrilon Аминокислоты Synео. Данный продукт специально разработан для диетического питания младенцев с аллергией на коровье молоко, множественной пищевой аллергией и связанными с этим желудочно-кишечными и аллергическими состояниями, включая синдром энтероколита, вызванного пищевым белком (FPIES), эозинофильный эзофагит и гастроэзофагеальный рефлюкс.

Терапия. Глюкокортикостероиды в дозе 0,8 мг/кг массы тела 3 дня парентерально, далее перорально топический стероид в дозе 300 мкг 3 раза в день на носителе (сироп агавы) каждые 8 ч.

Комментарии

Ребенок. Девочка с семейным отягощенным анамнезом по пищевой аллергии, с ранней сенсibilизацией отказывается от еды в связи с аллергическим воспалением слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Желудочно-пищеводные расстройства являются одним из проявлений аллергии к белку коровьего молока.

Мама. В связи с повышенной материнской ответственностью и анамнезом первого ребенка у женщины сформировался доминантный комплекс вины с дальнейшим развитием обсессивно-компульсивного расстройства с проявлением навязчивых мыслей (обсессий) и действий (компульсий). Исследования показали, что послеродовая депрессия матери отрицательно влияет на пищевое

поведение ребенка и может иметь длительные негативные последствия для здоровья.

Педиатр. Недооценка минимальных пищеварительных дисфункций у ребенка раннего возраста с отягощенным семейным анамнезом. Ребенку назначена молочная формула мамой самостоятельно, однако педиатром формула не заменена на лечебную. Маме не даны рекомендации по вскармливанию ребенка.

Использование специализированных продуктов на основе аминокислот позволяет восстановить нутритивный, микроэлементный и витаминный статус детей с РПП на фоне аллергического (эозинофильного) поражения ЖКТ. Современные продукты с дополнительными компонентами в виде синбиотика – смеси про- и пребиотика, которые могут взаимно дополнять благоприятные эффекты друг друга или оказывать синергический эффект, способны влиять на дисбиоз кишечника. Синбиотический комплекс позволяет восстановить баланс микробиоты, приводит к нормализации иммунного ответа. В данном случае использована лечебная смесь Nutrilon Аминокислоты Syneo – это полноценная смесь на основе аминокислот с *Bifidobacterium breve M-16V* и фруктоолигосахаридами. Штамм *Bifidobacterium breve M-16V* – один из наиболее частых пробиотических штаммов грудного молока, который был выделен из кишечника здорового ребенка. Доказана его безопасность и эффективность для различных возрастных групп, включая недоношенных новорожденных с низкой массой тела.

Эффект терапии первые 7 дней в стационаре. Первые 3 дня ребенок отказывался от еды, отталкивал соску, отворачивался. Бутылочку завернули в красную варежку, и ребенок стал более спокойно относиться к предложению еды. Очень медленно через ложку, пипетку или через соску стала есть смесь. Прибавка за 7 дней 250 г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Мальчик Я., 11 мес. (рис. 5). Жалобы на беспокойство, больше в вечернее и ночное время, стал часто просыпаться. Появились срыгивания, икота, периоды вздутия живота.

Анамнез жизни. Беременность первая, протекала физиологично, роды самостоятельные, срочные, 18 ч. Вес при рождении 3 350 г, рост 50 см. К груди приложен до перерезания пуповины. Вскармливание грудное до 4 мес.

Анамнез заболевания. До 2,5–3 мес. отмечались младенческие колики, больше в вечернее время. Интенсивные приступы беспокойства у ребенка мама отмечала на фоне своих стрессов. К двум месяцам усиление колик совпадало с введением в питание мамы свежего или сгущенного молока. На этом фоне в кале малыша примесь слизи и прожилки крови однократно.

Обратились к педиатру.

Назначения:

- 1) диета мамы с исключением красных продуктов, цельного молока, свежего хлеба,
- 2) ребенку: Эспумизан бэби, пробиотик, нифуроксид, энтеросорбент.

Эффекта от назначений мало. Колики сохраняются, больше в вечернее и ночное время.

По назначению гастроэнтеролога в питание мамы полностью исключены все продукты, содержащие говядину и молоко коровы и козы. Самостоятельно мама еще исключила из своего рациона глютен.

К 4 мес. состояние улучшилось значительно. Стул без патологических примесей, развитие ребенка по возрасту, срыгиваний нет. Колики редкие, только при перемене погоды.

В 4,5 мес. в питание ввели овощное пюре (брокколи, картофель, цветную капусту). Стул стал до 4–5 раз в сутки, зеленоватого цвета. За месяц прибавка в массе 650 г.

В 5 мес. в питание введена каша овсяная безмолочная, в 6 мес. – мультизлаковая каша безмолочная, в 8,5 мес. – баранки, хлебные палочки. С 8 мес. интенсивное беспокойство, вздутие живота, появился жидкий стул, со слов мамы, объемом больше, чем объем съеденной пищи (рис. 6, 7).

Лабораторные данные. Анемия гипохромная, железодефицитная легкой степени тяжести (Hb 99 г/л, цв.

● **Рисунок 5.** Мальчик Я., 11 мес.

● **Figure 5.** A 11-year-old boy Ya.

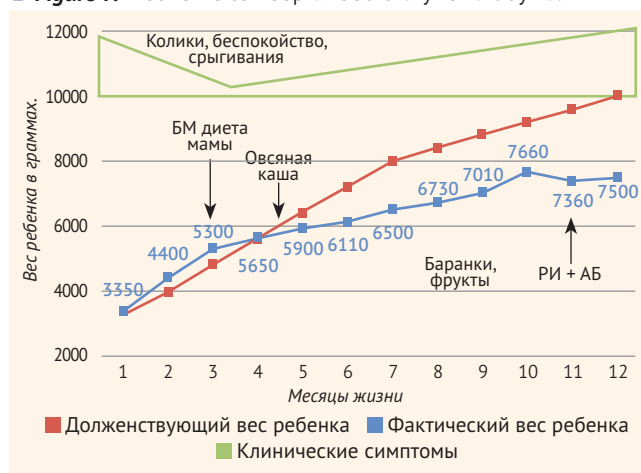


● **Рисунок 6.** Консистенция и цвет кала мальчика Я., 8,5 мес.

● **Figure 6.** Consistency and colour of stools in an 8.5-month-old boy Ya.



- **Рисунок 7.** Схема ведения пищевого дневника, мальчик Я.
 ● **Figure 7.** A scheme to keep a food diary for a boy Ya.



БМ — белок молока; РИ — респираторная инфекция; АБ — антибактериальная терапия.

показатель 0,78, формула не изменена, железо сывороточное 4,4 мкмоль/л). В копрограмме: йодофильная флора +++, слизь ++, жирные кислоты ++.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ желудка с функциональной сифонной пробой проведено с молочным продуктом: регистрируется гастроэзофагеальный рефлюкс до 1/3 пищевода при использовании воды и не нарастает при использовании молочного продукта, толщина слизистой не нарастает при контакте с молочным белком. Это позволяет сделать вывод, что реакция на молочный продукт отсутствует.

ЭГДС. Слизистая пищевода, желудка не изменена, в двенадцатиперстной кишке атрофия слизистой, единичные петехии. Морфологически атрофия слизистой двенадцатиперстной кишки 3С по Марш.

Дополнительно анализ крови: АТ к тканевой трансглутаминазе Ig A > 200 (норма < 20), Ig G > 20 (норма < 20).

Данные обследования подтвердили диагноз «целиакия».

Коррекция питания. В рационе полностью исключены все продукты, содержащие глютен. За 6 мес. прибавка в весе не более 350 г. При этом стул налачился, колик и вздутия живота не отмечено, сон спокойный. Аппетит избирательный, очень капризен, от специализированного безглютенового питания отказывается.

Комментарии

Ребенок. Избирательность в питании до назначения безглютенового рациона имеет несколько причин: воспаление в двенадцатиперстной кишке, дискомфорт от приема пищи у ребенка раннего возраста, железодефицитная анемия (ЖДА), нарушение правил кормления ребенка (бегает с едой по всей квартире, за столом не сидит), гиперреактивность.

В литературе описаны данные развития ЖДА у детей, которые имеют избирательный аппетит и не едят мясо, и варианты отказа от приема мяса на фоне уже развившейся ЖДА [28, 29].

Мама. Мама после прекращения грудного вскармливания вышла на работу. Ребенок находится с бабушкой,

которая всеми силами пытается накормить ребенка и идет ему навстречу — разрешает есть на улице, бегать с едой по квартире, есть только то, что ребенок хочет. Нет четкого режима питания и сна. Когда в выходные мама пытается наладить режим, в семье конфликт. Мама получает антидепрессанты.

Педиатр. Доктор расценила нарастание колик и нарушение сна после 4 мес. как вариант воспаления в ЖКТ, направила ребенка на обследование. Однако по настоянию бабушки обследование проведено только спустя 2,5 мес. от получения направления.

Коррекция питания. Ребенок получает правильное питание без глютена, строго. Ребенок входит в регистр детей с целиакией, и родители прошли обучение по организации питания.

Учитывая недостаточную прибавку в массе, дефицитные состояния (дефицит витамина Д, железа, цинка) и избирательность в питании, необходимо ввести в рацион специализированные продукты питания с повышенной калорийностью, не содержащие глютен.

Комментарии по питанию

В питание введена дополнительно смесь Нутринидринк (Nutrinidrink) с пищевыми волокнами («Нутриция»). Специализированный продукт для детского лечебного питания содержит комплекс растворимых и нерастворимых пищевых волокон MF6. Комплекс пищевых волокон способствует правильному развитию кишечной микрофлоры, снижению риска возникновения инфекций, формированию иммунитета, нормализации перистальтики и частоты стула. Высокое содержание белка и калорий позволяет в небольшом объеме питания компенсировать дефициты нутриентов.

Смесь эссенциальных жирных кислот $\omega 6:\omega 3$ для оптимизации развития и функционирования ЦНС и органа зрения, макро- и микроэлементы, витамины, биологически активные вещества для оптимального роста ребенка и антиоксидантной защиты — данный вариант продукта подходит для ребенка с 1 года, т.к. не содержит лактозу, глютен, холестерин и генетически модифицированные компоненты. Смесь высококалорийная, на 100 мл смеси приходится 153 ккал, следовательно, из 400 мл продукта ребенок получит 600 ккал, т.е. 1/2 суточного рациона. При этом продукт полностью полноценный для развития ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На нескольких клинических примерах мы показали, что отказ от еды ребенком может оказаться первым проявлением серьезной патологии и требует полного диагностического поиска.

Первым шагом является базовая медицинская оценка:

- сбор анамнеза, оценка физического развития,
- наблюдение за процессом кормления,
- планирование диагностических тестов.

Еще одним важным шагом является пищевой дневник, который ведет мама от 3 до 7 дней, по которому можно оценить не только набор продуктов (детское или

недетское питание предлагают ребенку), но и пищевую ценность суточного рациона.

Наблюдение должно проводиться многопрофильной командой, включающей педиатра, по возможности диетолога и психолога. Важно работать с родителями ребенка и близкими родственниками, если они проживают совместно с ребенком. Несколькими итальянскими исследованиями показали, что тандем «мать – ребенок» в процессе организации питания детей с РПП менее эффективен, чем трио «мать – ребенок – отец» [30, 31].

Родительский психотип является значимым предиктором неадаптивных поведенческих реакций у их детей и формирует долгосрочные эффекты на нейронные системы, ответственные за регуляцию стресса, эмоциональную функцию и нейропластичность детей [32]. Предположительно эпигенетические механизмы, на которые влияет качество родительского ухода, могут опосредовать связь между родительской психопатологией и развитием депрессивных состояний у их детей в подростковом возрасте. Тесное взаимодействие родителей и ребенка с РПП имеет основополагающее значение для эмоциональной и поведенческой регуляции у детей, тем самым выступая в качестве защитного фактора против развития неадаптивных симптомов [33].

Основным положительным фактором в организации питания детей с РПП является введение в рацион специализированных продуктов лечебного питания с учетом соматической патологии в каждом конкретном случае.

Выбор смеси для питания ребенка зависит от выявленного заболевания. Так, для детей с тяжелыми формами пищевой аллергии и эозинофильным поражением органов ЖКТ основным продуктом являются аминокислотные смеси. Для детей первого года жизни целесообразно использовать Неокейт LCP – специализированную смесь с длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами для диетического лечебного питания с рождения детей с аллергией и пищевой непереносимостью в тяжелых формах. Смесь имеет полноценный, сбалансированный состав, который приближен к грудному молоку для

обеспечения нормального роста и развития малыша. Неокейт LCP не содержит белок, лактозу, фруктозу, сахарозу, глютен, холестерин и генетически модифицированные компоненты. Для детей от 1 до 10 лет у компании «Нутриция» разработана формула Неокейт Джуниор – специализированный продукт диетического лечебного питания на основе аминокислот с нейтральным вкусом. Формула содержит витамины и микроэлементы. Данный вариант лечебного питания можно использовать у детей с пищевой поливалентной аллергией и эозинофильным поражением ЖКТ, при синдроме короткой кишки, синдроме мальабсорбции у детей с целиакией, аутоиммунным энтеритом, хроническим энтероколитом, панкреатитом и др.

Смесь Nutrilon Аминокислоты Syneo – специализированный продукт для лечебного питания детей с тяжелой пищевой и поливалентной пищевой аллергией. Смесь содержит уникальный запатентованный комплекс Syneo, который состоит из пробиотиков и пребиотиков, схожих с синбиотиками грудного молока. Клинически доказано, что смесь облегчает симптомы тяжелой аллергии, укрепляет иммунитет, способствует восстановлению микробиоты кишечника, поддерживает нормальный рост, снижает частоту инфекционных заболеваний.

В питании детей старше 1 года с недостаточностью питания, у которых отсутствует аллергия к белкам коровьего молока, может быть использована смесь Нутринидринк (Nutrinidrink) с пищевыми волокнами. Формула без лактозы и глютена содержит повышенное количество белка и энергии, а также все необходимые нутриенты в небольшом объеме. Нутринидринк (Nutrinidrink) с пищевыми волокнами обеспечивает снижение нутритивного дефицита, улучшает показатели роста ребенка, облегчает симптомы со стороны ЖКТ за счет пищевых волокон и хорошо переносится у детей с непереносимостью лактозы и глютена.



Поступила / Received 01.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2024
Принята в печать / Accepted 17.07.2024

Список литературы / References

- Lindberg L, Bohlin G, Hagekull B. Early feeding problems in the normal population. *Int J Eat Disord*. 1991;10(4):395–405. [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(199107\)10:4<395::AID-EAT2260100404>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1098-108X(199107)10:4<395::AID-EAT2260100404>3.0.CO;2-A).
- Rybak A. Organic and Nonorganic Feeding Disorders. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 5):16–22. <https://doi.org/10.1159/000381373>.
- Павловская ЕВ. Нарушения пищевого поведения у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и коррекции. *Медицинский совет*. 2021;1(7):32–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-2>. Pavlovskaya EV. Feeding disorders in children: modern approaches to diagnosis and management. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;1(7):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-2>.
- Jamroz E, Gluszkiewicz E, Grzybowska-Chlebowczyk U, Woś H. Feeding problems in children with neurological disorders. *Wiad Lek*. 2012;65(2):77–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23289251>.
- Aldridge WC, Dovey TM, Martin CI, Meyer K. Identifying clinically significant feeding problems and disorders. *J Child Health Care*. 2010;14:261–270. <https://doi.org/10.1177/1367493510370456>.
- Schedler G, Suess-Burghart H, Toschke AM, von Voss H, von Kries R. Feeding disorders in premature infants: causes – response to therapy – long-term results. *European Journal of Pediatrics*. 2007;166:803–808. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0322-x>.
- Баранов АА, Тутельян ВА. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской ПНЗ Федерации. М.; 2019. 112 с. Режим доступа: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
- Current estimates from the National Health Interview Survey. United States. 1983. *Vital Health Stat* 10. 1986;(154):1–182. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3765396>.
- Goday PS, Huh SY, Silverman A, Lukens CT, Dodrill P, Cohen SS et al. Pediatric Feeding Disorder: Consensus Definition and Conceptual Framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):124–129. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002188>.
- Uher R, Rutter M. Classification of feeding and eating disorders: review of evidence and proposals for ICD-11. *World Psychiatry*. 2012;11(2):80–92. <https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.005>.
- Goday PS, Huh SY, Silverman A, Lukens CT, Dodrill P, Cohen SS et al. Pediatric Feeding Disorder: Consensus Definition and Conceptual Framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):124–129. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002188>.
- Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):940–941. <https://doi.org/10.1056/NEJM200408263510924>.
- Jadcherla S. Dysphagia in the high-risk infant: potential factors and mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):622S–8S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110106>.
- Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(9):2159–2173. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1771-5>.

15. Ammaniti M, Lucarelli L, Cimino S, D'Olimpio F, Chatoor I. Feeding disorders of infancy: a longitudinal study to middle childhood. *Int J Eat Disord*. 2012;45(2):272–280. <https://doi.org/10.1002/eat.20925>.
16. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorder: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(9):2159–2217. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1771-5>.
17. Rybak A. Organic and Nonorganic Feeding Disorders. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 5):16–22. <https://doi.org/10.1159/000381373>.
18. Баранов АА, Тутельян ВА. Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. М.; 2019. 36 с. Режим доступа: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1-3_god_pdf.
19. De Toro V, Aedo K, Urrejola P. Trastorno de Evitación y Restricción de la Ingesta de Alimentos (ARFID): Lo que el pediatra debe saber [Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID): What the pediatrician should know]. *Andes Pediatr*. 2021;92(2):298–307. (In Spanish) <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i2.2794>.
20. Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, Walsh BT. Feeding and eating disorders in childhood. *Int J Eat Disord*. 2010;43(2):98–111. <https://doi.org/10.1002/eat.20795>.
21. Milano K, Chatoor I, Kerzner B. A Functional Approach to Feeding Difficulties in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(10):51. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0719-0>.
22. Kreipe RE, Palomaki A. Beyond picky eating: avoidant/restrictive food intake disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):421–431. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0293-8>.
23. Kambanis PE, Kuhnle MC, Wons OB, Jo JH, Keshishian AC, Hauser K et al. Prevalence and correlates of psychiatric comorbidities in children and adolescents with full and subthreshold avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord*. 2020;53(2):256–265. <https://doi.org/10.1002/eat.23191>.
24. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Андреев ДН, Лапина ТЛ, Баранская ЕК и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Andreev DN, Baranskaya EK et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>.
25. Драпкина ОМ, Кайбышева БО, Кашин СВ, Куваев РО, Лохматов ММ, Макарова СГ и др. Эозинофильный эзофагит: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рекомендации_Эоз%20_11_12_2022.pdf-%86%D0%B8%D0%B8_%D0%AD%D0%BE%D0%B7%20_11_12_2022.pdf.
26. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528–1533. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.010>.
27. Atwal K, Hubbard GP, Venter C, Stratton RJ. The use of amino acid-based nutritional feeds is effective in the dietary management of pediatric eosinophilic oesophagitis. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7(4):292–303. <https://doi.org/10.1002/iid3.273>.
28. Moshe G, Amitai Y, Korchia G, Korchia L, Tenenbaum A, Rosenblum J, Schechter A. Anemia and iron deficiency in children: association with red meat and poultry consumption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(6):722–727. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a80c42>.
29. López-Ruzafa E, Vázquez-López MA, Galera-Martínez R, Lendínez-Molinos F, Gómez-Bueno S, Martín-González M. Prevalence and associated factors of iron deficiency in Spanish children aged 1 to 11 years. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2773–2780. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04037-8>.
30. Brytek-Matera A, Ziolkowska B, Ocalewski J. Symptoms of Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder among 2-10-Year-Old Children: The Significance of Maternal Feeding Style and Maternal Eating Disorders. *Nutrients*. 2022;14(21):4527. <https://doi.org/10.3390/nu14214527>.
31. Lucarelli L, Ammaniti M, Porreca A, Simonelli A. Infantile Anorexia and Co-parenting: A Pilot Study on Mother-Father-Child Triadic Interactions during Feeding and Play. *Front Psychol*. 2017;8:376. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00376>.
32. Cerniglia L. An Update on the Special Issue "Parent-Child Interactions: Paths of Intergenerational Transmission of Psychopathological Risk". *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(3):328. <https://doi.org/10.3390/ijerph21030328>.
33. Niu L, Brown J, Hoyt L, Salandy A, Nucci-Sack A, Shankar V et al. Profiles of childhood maltreatment: associations with risky sexual behavior in adolescence age using girls from racial/ethnic minorities. *Child Dev*. 2021;92:1421–1438. <https://doi.org/10.1111/cdev.13498>.

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

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

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:

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; врач-педиатр, гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Гончарова Людмила Викторовна, врач-педиатр 1-го педиатрического отделения, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; doct-goncharova@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

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; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Liudmila V. Goncharova, Pediatrician Paediatrics Department No 1, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; doct-goncharova@mail.ru

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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Состояние микробиоценоза конъюнктивы и применение пиклоксидина дигидрохлорида у детей с инфекционными конъюнктивитами

Н.А. Саховская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2637-4700>, natata-s-a@yandex.ru

М.А. Фролов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>, frolovma@rambler.ru

А.В. Симонова², <https://orcid.org/0000-0001-9289-4010>, medlabnews@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

Резюме

Введение. Поверхность глазного яблока представляет уникальный микробиоценоз, включающий различные виды бактерий, вирусы, грибы. Инфекционные конъюнктивиты у детей являются одним из самых частых и распространенных процессов, что определяет актуальность данной проблемы.

Цель. Оценить клиническую эффективность применения пиклоксидина дигидрохлорида 0,05% в составе глазных капель Пикторид-СОЛОфарм в лечении инфекционных конъюнктивитов у детей и состояние микробиоценоза конъюнктивальной полости с помощью расширенного метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ).

Материалы и методы. В исследование вошел 61 пациент (104 глаза) с инфекционным конъюнктивитом в возрасте от 1 года до 9 лет, средний возраст $5,02 \pm 0,25$ (M $\pm$ m). У всех пациентов до лечения изучено состояние микробиоценоза конъюнктивальной полости методом МСММ. Всем пациентам назначали инстилляцию пиклоксидина дигидрохлорида в составе глазных капель 0,05% в конъюнктивальную полость с частотой 4 раза в день от 5 до 12 дней в зависимости от тяжести течения конъюнктивита.

Результаты. У всех пациентов (100%) был получен регресс клинических симптомов конъюнктивита. Применение метода МСММ позволило выявить новые звенья этиопатогенеза конъюнктивитов, исследован микробиоценоз конъюнктивальной полости (57 микроорганизмов).

Обсуждение. Нарушение микробиоценоза конъюнктивальной полости отражает иммунные резервы конъюнктивы глазного яблока. На фоне появления 4 видов патогенной микрофлоры, цитомегаловируса (у 20% пациентов) и снижения всех видов нормофлоры отмечается значительное увеличение условно-патогенных микроорганизмов (12 видов), увеличение в среднем от 2 до 59,5 раза, у каждого 3-го диагностируется повышенный титр суммарного эндотоксина, что свидетельствует о снижении иммунных резервов микробиоты конъюнктивы глазного яблока.

Выводы. Антисептик с пиклоксидина дигидрохлоридом 0,05% в составе глазных капель Пикторид-СОЛОфарм является эффективным бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия при лечении инфекционных конъюнктивитов у детей без существенных побочных эффектов. Метод МСММ является высокодостоверным исследованием у детей с инфекционными конъюнктивитами.

Ключевые слова: пиклоксидина дигидрохлорид, глазные капли 0,05%, инфекционный конъюнктивит, дети, метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

Для цитирования: Саховская НА, Фролов МА, Симонова АВ. Состояние микробиоценоза конъюнктивы и применение пиклоксидина дигидрохлорида у детей с инфекционными конъюнктивитами. *Медицинский совет.* 2024;18(11):221–227. <https://doi.org/10.21518/ms2024-332>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conjunctival sac microbiome status and the use of picloxidine dihydrochloride in children with infectious conjunctivitis

Natalya A. Sakhovskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2637-4700>, natata-s-a@yandex.ru

Mikhail A. Frolov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>, frolovma@rambler.ru

Albina V. Simonova², <https://orcid.org/0000-0001-9289-4010>, medlabnews@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, MiklukhoMaklai St., Moscow, 117198, Russia

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

Abstract

The surface of the eyeball presents a unique microbiocynosis, which is composed of various bacteria including viruses. Proceeding in the body itself. Infectious conjunctivitis in children is one of the most frequent and widespread processes, which determines the relevance of this problem. Inflammatory diseases can be both independent diseases and a reflection of negative processes of the eye.

Aim. To evaluate the efficacy of picloxidine dihydrochloride in the composition 0.05% eye drops in the treatment of infectious conjunctivitis in children according to the results of conjunctival cavity microbiosis study by chromatography-mass spectrometry.

Materials and methods. The study included 61 patients (104 eyes) with infectious conjunctivitis aged from 1 to 9 years (5.02 ± 0.25). The state of conjunctival cavity microbiocenosis was studied in all patients before treatment by chromatography-mass spectrometry. All patients were prescribed instillations of picloxidine dihydrochloride as a part of eye drops 0.05% into conjunctival cavity with the frequency of 4 times a day.

Results. A more severe course of conjunctivitis was recorded in children with less *Bifidobacterium* spp.

Discussion. Dysbiosis of conjunctival sac microbiome reflects the reserve potential of the immunity of the bulbar conjunctiva. Due to emergence of 4 types of pathogenic microflora, cytomegalovirus (20% of patients) and a decrease in all types of normal flora, a significant increase in opportunistic microorganisms (12 types), 2 to 59.5-fold increase on average is recorded, and every 3rd patient is diagnosed with an increased titer of total endotoxin, which indicates the decreased reserve potential of the immunity of the bulbar conjunctiva.

Conclusion. Antiseptic with picloxidine dihydrochloride 0.05% in the eye drops Piktovid-SOLOpharm is a broad spectrum drug in the treatment of infectious conjunctivitis in children without significant side effects.

Keywords: picloxidine dihydrochloride, eye drops 0.05%, infectious conjunctivitis, children, by chromatography-mass spectrometry method

For citation: Sakhovskaya NA, Frolov MA, Simonova AV. Conjunctival sac microbiome status and the use of picloxidine dihydrochloride in children with infectious conjunctivitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):221–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-332>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Слизистые оболочки тела человека являются традиционным местом нахождения разнообразных бактерий. В настоящее время проводятся единичные работы по изучению микробиоценоза глаза [1].

В норме микрофлора глаза, которая находится на конъюнктиве, представляет собой надежный барьер, защищающий глаз от проникновения патогенных микроорганизмов. Прозрачное образование из многослойного эпителия содержит специализированные клетки, которые обеспечивают местный иммунитет: бокаловидные клетки (вырабатывают слизь, содержащую вещества, обладающие бактерицидным действием, такие как лизоцим, пероксидаза, лактоферрин и др.), дендритные клетки (или клетки Лангерганса, обладают свойством распознавать антигены, задействованные в производстве цитокинов, стимуляции других Т-клеток иммунной системы), гранулоциты, тучные клетки [2].

Современные исследования показали, что на поверхности конъюнктивы глаза выявляются представители четырех основных бактериальных родов: стафилококки (*Staphylococci*), коринебактерии (*Diphtheroids*), пропионобактерии (*Propionibacteria*) и стрептококки (*Streptococci*) [1, 3].

Нарушение имеющегося бактериального баланса может стать причиной воспалительных процессов в глазу. Обнаружить возбудителя удастся в 50–70% случаев, в 30% случаев причиной инфекционных конъюнктивитов диагностируются вирусы [4].

На сегодняшний день проблемой офтальмологии является затяжное или хроническое течение инфекционных заболеваний глаз, которое зачастую сопровождается невосприимчивостью к терапии в связи с антибиотикорезистентностью [5–9]. Поэтому актуальным является поддержание резервов местного иммунитета и сохранение арсенала медикаментозной терапии, которая может понадобиться при тяжелых формах инфекционного процесса.

По данным литературы, в офтальмологической практике исследовано и доказано бактерицидное действие таких

антисептиков, как пиклоксидина дигидрохлорид, хлоргексидин, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, нитрофуран и т.д. [10–14].

Применение антисептиков является целесообразным в связи с доказанным их бактерицидным действием по отношению ко многим микроорганизмам, однако вопрос о выраженности их терапевтического эффекта остается спорным, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, позволяющих более точно определить возможный спектр применения таких препаратов в педиатрической практике и их эффективность.

Данная статья посвящена оценке клинической эффективности состояния микробиоты глаза у детей до начала терапии и оценке эффективности применения пиклоксидина дигидрохлорида 0,05% (в составе глазных капель Пикторид-СОЛОфарм) в лечении инфекционных конъюнктивитов у детей.

Цель – оценить клиническую эффективность применения пиклоксидина дигидрохлорида 0,05% в составе глазных капель Пикторид-СОЛОфарм в лечении инфекционных конъюнктивитов у детей и состояние микробиоценоза конъюнктивальной полости с помощью расширенного метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование вошел 61 ребенок (104 глаза) с инфекционным конъюнктивитом в возрасте от 1 года до 9 лет, средний возраст $5,02 \pm 0,25$ (М ± m). Исследование проводилось на клинической базе кафедры офтальмологии ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы» в многопрофильном медицинском холдинге «СМ-клиника» с октября 2023 г. по июнь 2024 г. Родителями было подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании, финансирование и обследование осуществлялись за счет средств участников исследования. Изучено состояние микробиоценоза конъюнктивальной

полости методом МСММ. Всем пациентам назначали инстилляцию пиклоксидина дигидрохлорида 0,05% в составе глазных капель Пикторид-СОЛОфарм в конъюнктивальную полость с частотой 4 раза в день от 5 до 12 дней в зависимости от тяжести течения конъюнктивита.

Клиническая характеристика пациентов

Нами изучено состояние микробиоты конъюнктивальной полости у 61 пациента с острыми инфекционными конъюнктивитами до лечения, из них 39 пациентов – мужского пола, 22 пациента – женского пола. Возраст пациентов колебался от 1 года до 9 лет, средний возраст $5,02 \pm 0,25$ года.

Из основных форм воспаления у 24 пациентов (39,3%) диагностирована фолликулярная форма конъюнктивита, имеющая хронический характер, отличительной особенностью которого служат характерные уплотнения – фолликулы. Основными жалобами пациентов были покраснение слизистых глазного яблока, чувство дискомфорта в виде жжения и чувства инородного тела в глазу, иногда выделение гноя, слипание век. Зачастую данная форма конъюнктивита сопровождалась такими симптомами, как повышение температуры, общая слабость, головная боль. У 43 пациентов (60,7%) диагностирована катаральная и гнойная формы конъюнктивита. Отличительной особенностью катарального конъюнктивита от гнойного являлось начало заболевания. При катаральной форме заболевания начиналось в более острой форме с большим количеством гнойных выделений, сильным отеком и слипанием век, двухсторонним процессом. При гнойной форме конъюнктивита в первые дни болезни выделения имели слизистый характер, спустя сутки-двое становились гнойными, начало процесса было одностороннее, затем в течение первых суток зачастую вовлекался в процесс парный глаз. Клиническая картина катарального и гнойного конъюнктивитов имела схожую картину и была представлена сильным отеком век, выраженным покраснением, выпячиванием конъюнктивы, обильным гнойным отделяемым, от которого склеивались ресницы. Дифтерийной формы не было зафиксировано.

Всем пациентам назначали инстилляцию пиклоксидина дигидрохлорида 0,05% в составе глазных капель Пикторид-СОЛОфарм в конъюнктивальную полость с частотой 4 раза в день.

Характеристика метода исследования МСММ

Нами применен метод расширенной оценки микробиоты конъюнктивальной полости с помощью МСММ (57 микроорганизмов). Данный метод позволяет по уровню стабильных маркеров (стеринов, жирных кислот, альдегидов и др.) оценивать содержание 57 микроорганизмов (табл. 1). При математическом расчете полученных результатов с помощью специальной программы проводится пересчет уровня микробных маркеров на содержание микроорганизмов в объеме образца – 10 в 5-й степени клеток на 1 г образца. Метод МСММ разрешен к клиническому применению на территории Российской Федерации с 2010 г. («Оценка микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии», разрешение ФС № 2010/038 от 24.02.10) [15, 16].

Всем пациентам до начала терапии брали соскоб со слизистой конъюнктивы методом МСММ.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel и StarTech v.4.2.7. Обработка полученных результатов проводилась методами описательной статистики. Описательные методы включали в себя вычисление среднего значения и стандартного отклонения. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95%-ные доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены наиболее значимые изменения патогенной микробиоты со слизистой конъюнктивы у 61 больного с инфекционным конъюнктивитом.

Выявлено 4 вида патогенных микроорганизмов:

- *Bacillus megaterium* диагностировано в 9,94% случаев, увеличение от 9 до 29 раз, в среднем в 19 раз.
- *Blautia coccoides* – увеличение от 5 до 3032 раз, в среднем в 1518,5 раза.
- *Clostridium histolyticum/Str. Pneumoniae* – увеличение от 48 до 3228 раз, в среднем в 1638 раз.
- *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 – увеличение от 3 до 4085 раз, в среднем в 2044 раз.

Цитомегаловирусная инфекция диагностирована у каждого 5-го пациента (21,31% случаев), увеличение составило до 42 раз.

В табл. 3 представлены наиболее значимые изменения нормальной микробиоты конъюнктивальной полости у 61 больного с инфекционным конъюнктивитом.

У большинства пациентов, в 2 раза и более раз, снижен уровень *Lactobacillus spp.* (95,08%), *Propionibacterium freudenreichii* (98,37%), *Eubacterium spp.* (71,67%). У каждого 3-го (32,79% случаев) снижен уровень *Bifidobacterium spp.*

Представленная микрофлора свидетельствует о снижении «иммунных резервов слизистых».

В табл. 4 представлены наиболее значимые изменения условно-патогенной микробиоты конъюнктивальной полости у 61 больного с инфекционным конъюнктивитом.

На фоне снижения иммунных возможностей организма, что показывает появление 4 видов патогенной микрофлоры, цитомегаловируса у 20% пациентов и снижение всех видов нормофлоры, отмечается значительное

- **Таблица 1.** Перечень микроорганизмов, определяемых методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров
- **Table 1.** List of microorganisms identified by chromatograph mass spectrometry of microbial markers

Кокки, бациллы	21. <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	41. <i>Helicobacter pylori</i>
1. <i>Bacillus cereus</i>	22. <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	42. <i>Campylobacter mucosalis</i>
2. <i>Bacillus megaterium</i>	23. <i>Prevotella</i> spp.	Грамотрицательные палочки
3. <i>Enterococcus</i> spp.	24. <i>Propionibacterium</i> spp.	43. <i>Alcaligenes</i> spp.
4. <i>Streptococcus</i> spp.	25. <i>Propionibacterium acnes</i>	44. <i>Kingella</i> spp.
5. <i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	26. <i>Propionibacterium freudenreichii</i>	45. <i>Flavobacterium</i> spp.
6. <i>Staphylococcus aureus</i>	27. <i>Propionibacterium jensenii</i>	46. <i>Moraxella</i> spp. / <i>Acinetobacter</i> spp.
7. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	28. <i>Ruminococcus</i> spp.	47. <i>Porphyromonas</i> spp.
Анаэробы	29. <i>Veillonella</i> spp.	48. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8. <i>Bacteroides fragilis</i>	Актинобактерии	49. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
9. <i>Bifidobacterium</i> spp.	30. <i>Actinomyces</i> spp.	Грибы, дрожжи
10. <i>Blautia coccoides</i>	31. <i>Actinomyces viscosus</i>	50. <i>Aspergillus</i> spp.
11. <i>Clostridium</i> spp. (группа <i>C. tetani</i>)	32. <i>Corynebacterium</i> spp.	51. <i>Candida</i> spp.
12. <i>Clostridium difficile</i>	33. <i>Nocardia</i> spp.	52. Микрогрибы, кампестерол
13. <i>Clostridium histolyticum</i> / <i>Str. Pneumoniae</i>	34. <i>Nocardia asteroides</i>	53. Микрогрибы, ситостерол
14. <i>Clostridium perfringens</i>	35. <i>Mycobacterium</i> spp.	Хламидии
15. <i>Clostridium propionicum</i>	36. <i>Pseudonocardia</i> spp.	54. <i>Chlamydia trachomatis</i>
16. <i>Clostridium ramosum</i>	37. <i>Rhodococcus</i> spp.	Вирусы
17. <i>Eubacterium</i> spp.	38. <i>Streptomyces</i> spp.	55. <i>Herpes</i> spp.
18. <i>Eggerthella lenta</i>	39. <i>Streptomyces farmamarensis</i>	56. Цитомегаловирус
19. <i>Fusobacterium</i> spp. / <i>Haemophilus</i> spp.	Энтеробактерии, энтерококки	57. Эпштейна – Барр вирус
20. <i>Lactobacillus</i> spp.	40. <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (<i>E. coli</i> и пр.)	

- **Таблица 2.** Оценка патогенной микробиоты со слизистой конъюнктивы у больных конъюнктивитом методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров
- **Table 2.** Assessment of pathogenic conjunctival sac microbiome in patients with conjunctivitis by chromatograph mass spectrometry of microbial markers

Микроорганизм (п- нормативные значения)	% лиц с изменениями (п-количество пациентов)	Во сколько раз увеличено содержание
<i>Bacillus megaterium</i> (n=0)	9,84% (n=6)	↑ 9–29
<i>Blautia coccoides</i> (n=0)	32,79% (n=20)	↑ 5–3032
<i>Clostridium histolyticum</i> / <i>Str. Pneumoniae</i> (n=0)	29,51% (n=18)	↑ 48–3228
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623 (n=0)	81,97% (n=50)	↑ 3–4085
Цитомегаловирус (n=0)	21,31% (n=13)	↑ 3–42

увеличение 12 видов условно-патогенных микроорганизмов, увеличение в среднем от 2 до 59,5 раза.

У 32,79% лиц (n = 20) диагностирован повышенный титр суммарного эндотоксина, что свидетельствует о снижении иммунных резервов микробиоты конъюнктивы глазного яблока (табл. 5).

У пациентов с острыми инфекционными конъюнктивитами установлен выраженный положительный

- **Таблица 3.** Результаты нормальной микробиоты со слизистой конъюнктивы у больных конъюнктивитом методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров
- **Table 3.** Results of normal conjunctival sac microbiome tests in patients with conjunctivitis by chromatograph mass spectrometry of microbial markers

Микроорганизм	% лиц с изменениями (п – количество пациентов)	Норма (М*) клеток/г 10 ⁵	Min клеток/г 10 ⁵	Max клеток/г 10 ⁵
<i>Bifidobacterium</i> spp.	32,79% (n=20)	5067	24	2371
<i>Eubacterium</i> spp.	71,67% (n=43)	6912	0	3290
<i>Lactobacillus</i> spp.	95,08% (n=58)	6613	12	3285
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	98,37% (n=60)	4480	0	1920

*Показатели из нормативной базы лаборатории ООО «Институт аналитической токсикологии», масс-спектрометр Маэстро-αМС (Россия).

клинический эффект пиклоксидина дигидрохлорида 0,05% (в составе глазных капель Пикторид-СОЛОфарм). Уже в 1-е сутки после назначения препарата значительно уменьшалось количество отделяемого из глаз, зачастую (80,3% случаев) в течение 2–3 дней отделяемое полностью регрессировало, как следствие, значительно уменьшались отек век, покраснение глаз, симптомы в виде чувства инородного тела, жжения и дискомфорта в глазах.

● **Таблица 4.** Оценка условно-патогенной микробиоты со слизистой конъюнктивы методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

● **Table 4.** Assessment of opportunistic conjunctival sac microbiome by chromatograph mass spectrometry of microbial markers

Микроорганизм	Норма (М*)	% лиц с изменениями	Min	Max	Во сколько раз увеличено содержание (норма до 2 раз)
<i>Bacillus cereus</i>	23	19,76% (n=12)	122	2446	↑ 5–106
<i>Streptococcus spp.</i>	249	8,2% (n=5)	828	2446	↑ 3–10
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	229	29,51% (n=18)	532	1608	↑ 2–7
<i>Staphylococcus aureus</i>	120	57,38% (n=35)	243	3655	↑ 20–31
<i>Clostridium histolyticum</i> / <i>Str. Pneumoniae</i>	500	21,31% (n=13)	1064	3899	↑ 2–8
<i>Clostridium perfringens</i>	179	26,23% (n=16)	430	779	↑ 2–4
<i>Clostridium propionicum</i>	288	11,48% (n=7)	1105	3598	↑ 4–13
<i>Eggerthella lenta</i>	68	22,95% (n=14)	134	941	↑ 2–14
<i>Prevotella spp.</i>	38	37,7% (n=23)	78	304	↑ 2–8
<i>Propionibacterium jensenii</i>	38	21,31% (n=13)	98	4462	↑ 2–117
<i>Streptomyces spp.</i>	605	80,33% (n=49)	1345	1988	↑ 2–3
<i>Kingella spp.</i>	231	6,56% (n=4)	500	2041	↑ 2–9

*Показатели из нормативной базы лаборатории ООО «Институт аналитической токсикологии», масс-спектрометр Мэстро-αМС (Россия).

● **Таблица 5.** Оценка титра суммарного эндотоксина со слизистой конъюнктивы методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

● **Table 5.** Assessment of the titer of total endotoxin from the conjunctival mucosa by chromatograph mass spectrometry of microbial markers

Показатель	% лиц с изменениями	Норма, наномоль/л	Отклонение от нормы
Эндотоксин	32,79% (n=20)	0.5	↑ 2–10 раз

На фоне терапии достаточно быстро и бесследно регрессируют фолликулы, в течении 5–7 дней, без рубцов, пигментации и дефектов слизистой оболочки конъюнктивы. В 80,3% случаев клиническое выздоровление наступило через 4–5 дней после начала терапии. В 12 случаях (19,7%) потребовалось увеличение количества процедур инстилляции пиклоксидина дигидрохлорида до 6 раз в день в течение первых 2 дней. У данных пациентов зафиксировано снижение уровня нормофлоры,

наличие патогенной и условно-патогенной микрофлоры, у 8 из 12 пациентов наблюдалась фолликулярная форма конъюнктивита, у 7 из 12 пациентов зафиксирован повышенный титр суммарного эндотоксина. Срок клинического выздоровления данных пациентов составил 7–12 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день доказано, что бактерицидный антисептик широкого спектра действия – пиклоксидина дигидрохлорид – зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат в лечении инфекционных заболеваний переднего отдела глаза без существенных побочных эффектов. Также изучены механизмы бактерицидного действия пиклоксидина дигидрохлорида на конъюнктивальные изоляты грамотрицательных бактерий, грамположительных и коагулазонегативных стафилококков (КНС), а также доказан противовирусный эффект на примере аденовируса. В литературе имеются данные об эффективности пиклоксидина против хламидийной инфекции [10–12].

В нашем исследовании у пациентов с инфекционными конъюнктивитами установлен выраженный клинический эффект пиклоксидина дигидрохлорида 0,05% (в составе глазных капель Пикторид-СОЛОфарм), который отмечался в 1-е сутки после назначения лечения. В большинстве случаев клиническое выздоровление наступило через 4–5 дней после начала терапии. В 12 случаях потребовалось увеличение количества процедур инстилляции пиклоксидина дигидрохлорида до 6 раз в день в течение первых 2 дней, срок клинического выздоровления составил 7–12 дней. У данных пациентов зафиксировано снижение уровня нормофлоры, наличие патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Из возможных побочных реакций к пиклоксидину дигидрохлориду отмечено кратковременное чувство жжения непосредственно после закапывания у 9,8% детей (6 детей). Других нежелательных побочных явлений не зафиксировано.

Полученные нами результаты указывают на то, что оценка микробиоты слизистой конъюнктивы методом МСММ у больных конъюнктивитом является клинически значимой. Она позволяет определить наличие нового звена в патогенезе конъюнктивитов. С применением данного метода у пациентов с конъюнктивитами установлены наиболее значимые микроорганизмы и обнаружено выраженное нарушение нормобиоты конъюнктивы глазного яблока. Также в 32,79% зафиксирован повышенный уровень суммарного эндотоксина, что является признаком снижения резервов микробиоты конъюнктивы глазного яблока.

Изложенные результаты дают представление о состоянии местного иммунитета и о том, насколько задействована патогенная микрофлора, которая обычно не является частью нормальной микрофлоры глаза, что подтверждает гипотезу о том, что глазная поверхность регулярно подвергается воздействию потенциально опасных микроорганизмов и должна им противостоять.

Данное исследование открывает перспективу использования препарата Пикторид-СОЛОФарм как альтернативу частому использованию местных антибактериальных средств без риска выработки лекарственной устойчивости микрофлоры глазной поверхности.

ВЫВОДЫ

1. Пиклоксидина дигидрохлорид 0,05% в составе глазных капель Пикторид-СОЛОФарм является эффективным бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия при лечении

инфекционных конъюнктивитов у детей, не вызывающим побочных эффектов.

2. Метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров является перспективным и клинически значимым. Он позволяет определять новое звено патогенеза конъюнктивитов (57 микроорганизмов) и дает возможность определить оптимальный подход к лечению данной патологии, что способствует скорому выздоровлению пациентов, профилактике рецидивов и затяжных форм конъюнктивитов. 

Поступила / Received 01.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2024

Принята в печать / Accepted 20.07.2024

Список литературы / References

1. Кочергин СА, Чернакова ГМ, Клещева ЕА, Шаповал ИМ, Мезенцева МВ. Иммуитет глазного яблока и конъюнктивальная микрофлора. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(3):635–644. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2012-3-635-644>.
2. Kochergin SA, Tchernakova GM, Klescheva EA, Shapoval IM, Mezentseva MV. Immunity of eye-bulbe and conjunctive microflora. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2012;2(3):635–644. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2012-3-635-644>.
3. Leger AJ, Desai JV, Drummond RA, Kugadas A, Almaghrabi F, Silver P et al. An Ocular Commensal Protects against Corneal Infection by Driving an Interleukin-17 Response from Mucosal $\gamma\delta$ T Cells. *Immunity*. 2017;47(1):148–158. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.014>.
4. Doan T, Akileswaran L, Andersen D, Johnson B, Ko N, Shrestha A et al. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5116–5126. <https://doi.org/10.1167/jovs.16-19803>.
5. Полякова АС, Таточенко ВК. Еще раз о термине «вирусно-бактериальная инфекция». *Медицинский совет*. 2015;(14):30–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-30-35>.
6. Polyakova AS, Tatochenko VK. Once again about the term "viral-bacterial infection". *Meditsinskiy sovet*. 2015;(14):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-30-35>.
7. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):798–801. <https://doi.org/10.3201/eid1106.050167>.
8. Shimizu Y, Toshida H, Honda R, Ohta T, Asada Y, Murakami A. Prevalence of drug resistance and culture-positive rate among microorganisms isolated from patients with ocular infections over a 4-year period. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:695–702. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S43323>.
9. Mishra SK, Basukala P, Basukala O, Parajuli K, Pokhrel BM, Rijal BP. Detection of biofilm production and antibiotic resistance pattern in clinical isolates from indwelling medical devices. *Curr Microbiol*. 2015;70(1):128–134. <https://doi.org/10.1007/s00284-014-0694-5>.
10. Kim SJ, Toma HS. Antimicrobial resistance and ophthalmic antibiotics: 1-year results of a longitudinal controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(9):1180–1188. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.014>.
11. Ozkan J, Willcox MD. The Ocular Microbiome: Molecular Characterization of a Unique and Low Microbial Environment. *Curr Eye Res*. 2019;44(7):685–694. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1570526>.
12. Будзинская МВ, Страховская МГ, Андреева ИВ, Халатян АС. Микрофлора конъюнктивы и ее чувствительность к антибиотикам у пациентов после многократных интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):135–141. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052135>.
13. Budzinskaia MV, Strakhovskaya MG, Andreeva IV, Khalatyan AS. Conjunctival microflora and its antibiotic sensitivity after serial intravitreal injections. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):135–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052135>.
14. Халатян АС, Будзинская МВ, Холина ЕГ, Страховская МГ, Колышкина НА, Коваленко ИБ, Жуховицкий ВГ. Чувствительность антибиотикорезистентных коагулазонегативных стафилококков к антисептику пиклоксидину. *Клиническая практика*. 2020;11(1):42–48. <https://doi.org/10.17816/clinpract17543>.
15. Khalatyan AS, Budzinskaya MV, Kholina EG, Strakhovskaya MG, Kolyshkina NA, Kovalenko IB, Zhukhovitsky VG. Sensitivity of antibiotic resistant coagulase-negative staphylococci to antiseptic picloxydin. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract17543>.
16. Косыкова КГ, Эсауленко НБ, Каменева ОА, Казаков СП, Дубинина АЮ, Мезина ЕЮ, Зайцев АА. Распространенность генов карбапенемаз, qacE, qacED1 и серА у множественно-резистентных грамотрицательных бактерий с различной чувствительностью к клорексидину. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020;19(5):49–60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>.
17. Kosyakova KG, Esaulenko NB, Kameneva OA, Kazakov SP, Dubinina AY, Mezina EY, Zaitsev AA. Prevalence of Carbapenemase Genes, qacE, qacED1 and cepA in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria with Different Susceptibility to Chlorhexidine. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2020;19(5):49–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>.
18. Мороз БТ, Миргородская ЛВ, Перькова НИ, Рохваргер ИС. Разработка и внедрение в практику новых лекарственных форм отечественного антисептика мирамистина. В: *Первая международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств: материалы конференции*. Москва, 20–22 ноября. 2001 г. М.: Святогор; 2002. 191 с.
19. Кривошеин ЮС (ред.). *Мирамистин*. М.; 2004. 625 с.
20. Амирова ЗК, Арчаков АИ, Биктимиров ЭФ. *Химический анализ в медицинской диагностике*. М.: Наука; 2010. 503 с.
21. Платонова АГ, Осипов ГА, Бойко НБ, Кириллова НВ, Родионов ГГ. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(12):46–55. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/article/hromato-mass-spektrometricheskoe-iss>.
22. Platonova AG, Osipov GA, Boyko NB, Kirillova NV, Rodionov GG. Chromatography-mass spectrometric study of microbial fatty acids in human biological fluids and their clinical significance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(12):46–55. (In Russ.) <https://clinlabdia.ru/article/hromato-mass-spektrometricheskoe-iss>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Фролов, А.В. Симонова

Концепция и дизайн исследования – М.А. Фролов, А.В. Симонова

Написание текста – Н.А. Саховская

Сбор и обработка материала – Н.А. Саховская

Обзор литературы – Н.А. Саховская

Анализ материала – Н.А. Саховская, М.А. Фролов, А.В. Симонова

Статистическая обработка – Н.А. Саховская

Редактирование – М.А. Фролов, А.В. Симонова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Саховская, М.А. Фролов, А.В. Симонова

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail A. Frolov, Albina V. Simonova

Study concept and design – Mikhail A. Frolov, Albina V. Simonova

Text development – Natalya A. Sakhovskaya

Collection and processing of material – Natalya A. Sakhovskaya

Literature review – Natalya A. Sakhovskaya

Material analysis – Natalya A. Sakhovskaya, Mikhail A. Frolov, Albina V. Simonova

Statistical processing – Natalya A. Sakhovskaya

Editing – Mikhail A. Frolov, Albina V. Simonova

Approval of the final version of the article – Natalya A. Sakhovskaya, Mikhail A. Frolov, Albina V. Simonova

Информация об авторах:

Саховская Наталья Анатольевна, к.м.н., врач-офтальмолог, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; natata-s-a@yandex.ru

Фролов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; frolovma@rambler.ru

Симонова Альбина Валерьевна, д.м.н., профессор, иммунолог-аллерголог, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; medlabnews@mail.ru

Information about the authors:

Natalya A. Sakhovskaya, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; natata-s-a@yandex.ru

Mikhail A. Frolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Eye Diseases, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; frolovma@rambler.ru

Albina V. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Immunologist-Allergologist, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; medlabnews@mail.ru

Эндохирургические технологии в лечении детей с кишечной непроходимостью

С.А. Коровин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8030-9926>, korovinsa@mail.ru

А.В. Дзядчик², <https://orcid.org/0000-0002-6751-3068>, dzyadchik@mail.ru

Д.В. Донской^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5076-2378>, dvdonskoy@gmail.com

М.К. Акопян³, <https://orcid.org/0000-0002-3928-371X>, manvelak@yandex.ru

Ю.Ю. Соколов¹, <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>, sokolov-surg@yandex.ru

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

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

Резюме

Введение. В настоящее время отмечено увеличение числа наблюдений с послеоперационной спаечной кишечной непроходимостью среди детей после оперативных вмешательств по поводу пороков развития желудочно-кишечного тракта, травматических повреждений и объемных образований брюшной полости. Возможности лапароскопических технологий напрямую связаны с видом непроходимости и тяжестью состояния больных при поступлении. Обоснование применения лапароскопических технологий будет способствовать улучшению результатов хирургического лечения детей с различными видами кишечной непроходимости.

Цель. Оценить эффективность лапароскопических технологий в группе детей с кишечной непроходимостью.

Материалы и методы. В исследование включены 88 пациентов, оперированных по поводу кишечной непроходимости в период с 2008 по 2022 г. в возрасте от 1 мес. до 18 лет ($7,75 \pm 4,62$). Выделены две группы пациентов: I – обтурационная кишечная непроходимость (51) и II – странгуляционная кишечная непроходимость (37). Методы индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств были созданы на основе коэффициентов признаков «решающего правила» по методу Байеса.

Результаты и обсуждение. На основании анализа показателей клинико-анамнестических данных, результатов инструментальных методов предоперационной диагностики и лапароскопии в группе больных с кишечной непроходимостью предложен метод индивидуального определения возможности завершения эндохирургических вмешательств в лапароскопическом варианте. Лапароскопические технологии были эффективными в группах больных с обтурационной и странгуляционной кишечной непроходимостью в 70 и 62,2% наблюдений соответственно.

Выводы. Эффективность лапароскопических технологий у детей с кишечной непроходимостью находится в зависимости от характерных для группы больных признаков «решающего правила» метода индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств и составляет 66% (Sn – 90%; Se – 85%; ACC – 85,8%). Метод индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств является высокоинформативным тестом для группы больных с кишечной непроходимостью (AUC – 92,2%).

Ключевые слова: кишечная непроходимость, дети, лапароскопия, хирургические заболевания брюшной полости, острый живот

Благодарности: авторы выражают благодарность Ротобельской Лидии Евгеньевне, научному сотруднику отдела проектного планирования Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, за проведение статистического анализа в работе.

Для цитирования: Коровин СА, Дзядчик АВ, Донской ДВ, Акопян МК, Соколов ЮЮ. Эндохирургические технологии в лечении детей с кишечной непроходимостью. *Медицинский совет*. 2024;18(11):228–234. <https://doi.org/10.21518/ms2024-239>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endosurgical technologies in the treatment of children with intestinal obstruction

Sergey A. Korovin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8030-9926>, korovinsa@mail.ru

Aleksandr V. Dzyadchik², <https://orcid.org/0000-0002-6751-3068>, dzyadchik@mail.ru

Dmitriy V. Donskoy^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5076-2378>, dvdonskoy@gmail.com

Manvel K. Akopyan³, <https://orcid.org/0000-0002-3928-371X>, manvelak@yandex.ru

Yuriy Yu. Sokolov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>, sokolov-surg@yandex.ru

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. Bashlayeva; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

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

Abstract

Introduction. In recent years there has been an increase in the number of cases of postoperative adhesive intestinal obstruction among children after surgical interventions due to congenital anomalies of the gastrointestinal tract, traumatic injuries and abdominal masses. The laparoscopic technology opportunities are directly related to the type of obstruction and the severity of the patients' condition on admission. The rationale for laparoscopic technologies will help improve the outcomes of surgical treatment of children with various types of intestinal obstruction.

Aim. To evaluate the effectiveness of laparoscopic technologies in a group of children with intestinal obstruction.

Materials and methods. The study included 88 patients who underwent surgery for intestinal obstruction from 2008 to 2022 at the age of 1 month up to 18 years (7.75 ± 4.62). The patients were divided into two groups: Group I – obstructive intestinal obstruction (51) and Group II – strangulating intestinal obstruction (37). Methods for personalized evaluation of the options for endosurgical interventions were created based on the coefficients of the Bayesian decision rule characteristics.

Results and discussion. The method for personalized evaluation of the options for endosurgical intervention completion in the form of laparoscopic version was proposed on the basis of the analysis of clinical and anamnestic data, outcomes of instrumental approaches to preoperative diagnosis and laparoscopy in a group of patients with intestinal obstruction. Laparoscopic technology has proved to be effective in the groups of patients with obstructive and strangulation intestinal obstruction in 70 and 62.2% of follow-ups, respectively.

Conclusion. The effectiveness of laparoscopic technologies in children with intestinal obstruction depends on the patients' group-specific decision rule characteristics of the method for personalized evaluation of the options for endosurgical interventions and accounts for 66% (Sn – 90%; Se – 85%; ACC – 85.8%). The method for personalized evaluation of the options for endosurgical interventions is a highly informative test for a group of patients with intestinal obstruction (AUC – 92.2%).

Keywords: intestinal obstruction, children, laparoscopy, surgical diseases of the abdominal cavity, acute abdomen

Acknowledgements: the authors wish to express their gratitude to Lidiya E. Rotobelskaya, researcher of the Project Planning Department, Hertsen Moscow Research Institute of Oncology, for conducting of statistical analysis for the work.

For citation: Korovin SA, Donskoy DV, Dzyadchik AV, Akopyan MK, Sokolov YuYu. Endosurgical technologies in the treatment of children with intestinal obstruction. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):228–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-239>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение лапароскопических технологий способствовало изменению структуры группы пациентов с кишечной непроходимостью [1–3, 5]. При сохранении удельного веса пациентов, ранее оперированных по поводу осложнений острого аппендицита, отмечено увеличение числа наблюдений с послеоперационной спаечной кишечной непроходимостью среди детей после оперативных вмешательств по поводу пороков развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), травматических повреждений и объемных образований брюшной полости (БП) [6–10]. Представленная тенденция, безусловно, оказывает влияние на эффективность лапароскопических технологий в группе детей с кишечной непроходимостью [11–15]. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения детей с кишечной непроходимостью является лапароскопия [16–22]. При этом возможности лапароскопических технологий напрямую связаны с тяжестью состояния пациентов при поступлении, проявлений спаечного процесса или патологического заворота в брюшной полости, жизнеспособностью кишки, проявлений кишечной недостаточности [23–27]. Становится очевидным, что персонифицированный выбор доступа

и объема оперативного вмешательства у детей с кишечной непроходимостью в каждом конкретном случае основан на учете отдельных показателей клинических данных, результатов инструментальных методов предоперационной диагностики и лапароскопии и является актуальным для детских хирургов [28, 29]. Обоснование применения лапароскопических технологий будет способствовать улучшению результатов хирургического лечения детей с различными видами кишечной непроходимости. Работ, в которых были бы всесторонне учтены показатели клинико-анамнестических данных, результатов инструментальных методов диагностики и интраоперационных проявлений различных по характеристикам ИТ ЖКТ, в настоящее время нет. Не оценены факторы, влияющие на возможности и ограничения лапароскопических технологий.

Цель – оценить эффективность лапароскопических технологий в группе детей с кишечной непроходимостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике детской хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО с 2008 по 2022 г. прооперированы 88 пациентов с кишечной непроходимостью в возрасте от 1 мес. до 18 лет ($7,75 \pm 4,62$). Выделены две группы пациентов: I – обтурационная кишечная

непроходимость (ОКН) (51) и II – странгуляционная кишечная непроходимость (СКН) (37). Всем пациентам при поступлении выполнены ультразвуковое (УЗИ) и рентгенологическое исследование брюшной полости (БП), в т. ч. рентгеноконтрастное. Консервативные мероприятия, направленные на стимуляцию моторики кишечника, проводились при отсутствии клиники странгуляции. Доступ и объем оперативного вмешательства уточнялся в ходе лапароскопии (ЛС). Статистический анализ полученных данных проводился в приложении Microsoft Excel с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0 (StatSoft, США, 2016 г.). Достоверность различий между средними величинами оценивалась по критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Определены чувствительность (Sn), специфичность (Se) и точность (ACC) показателей клинко-anamнестических данных (КАД), инструментальных методов предоперационной диагностики (ИМПД) и лапароскопии (ЛС). Чувствительность – это возможность завершения оперативного вмешательства в лапароскопическом варианте; специфичность – это ограничение возможности завершения оперативного вмешательства в лапароскопическом варианте; точность – показатель эффективно проведенных оперативных вмешательств. Методы индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств были созданы на основе коэффициентов признаков «решающего правила» по методу Байеса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика групп пациентов с кишечной непроходимостью представлена в *табл. 1*.

При анализе групп больных установлены статистически достоверные отличия отдельных показателей клинко-anamнестических данных (КАД): времени догоспитального и дооперационного периодов, тяжести состояния, блока непроходимости, что было обусловлено манифестирующими проявлениями СКН ($p < 0,01$). Принципиальным для установления диагноза послеоперационной спаечной кишечной непроходимости (ПСКН) стало наличие в анамнезе заболевания оперативных вмешательств, выполненных преимущественно из лапаротомных (ЛТ) доступов по поводу осложнений аппендицита и пороков развития ЖКТ при ОКН и СКН в 96% и 6 (20%) наблюдениях соответственно ($p < 0,01$).

При оценке результатов инструментальных методов предоперационной диагностики (ИМПД) «классические» ультразвуковые и рентгенологические проявления непроходимости отмечены в подавляющем числе наблюдений (*табл. 2*).

При этом методы не стали абсолютными с позиции установления вида и причины непроходимости, протяженности заворота кишечника (выраженности спаечного процесса) в БП. Так, например, в ходе УЗИ БП были визуализированы внутрипросветные инородные тела (ИТ), а также высказано предположение об осложнениях дивертикула Меккеля (ДМ) в виде заворота в 3 (7,1%) и 4 (13,3%) наблюдениях соответственно.

● **Таблица 1.** Характеристика группы пациентов с кишечной непроходимостью

● **Table 1.** Characteristics of the group of patients with intestinal obstruction

Клинко-anamнестические характеристики	Нозологии группы	
	ОКН (51)	СКН (37)
Возраст больных, лет ($M \pm m$)	7,79 $\pm$ 5,11	7,71 $\pm$ 4,13
Догоспитальный период, часы ($M \pm m$)	28,56 $\pm$ 8,43*	19,4 $\pm$ 4,1*
Дооперационный период, часы ($M \pm m$)	26,56 $\pm$ 15,4*	19,4 $\pm$ 15,1*
Тяжесть состояния при поступлении, п (%):		
• Средней тяжести	30 (59%)	12 (40%)
• Тяжелое	21 (41%)*	18 (60%)*
Блок кишечной непроходимости, п (%):		
• Полный	26 (62%)*	37 (100%)*
• Частичный	16 (38%)*	0 (0%)*
Патология первичных оперативных вмешательств, п (%):		
• Острый аппендицит	17 (33,3%)*	3 (8,1%)*
• Перфоративные язвы желудка	1 (2%)	-
• Травма органов брюшной полости	5 (9,8%)	-
• Опухоли брюшной полости	4 (7,8%)	-
• Кишечная инвагинация	6 (11,7%)	1 (2,7%)
• Пороки развития ЖКТ	14 (27,5%)*	3 (8,1%)*
• Осложнения ИТ ЖКТ	-	1 (2,7%)
• Ранее не оперирован	4 (7,8%)*	29 (78,4%)*
Оперативный доступ первичного вмешательства, п (%):		
• Лапароскопия	11 (21,6%)	3 (8,1%)
• Лапаротомия	34 (66,7%)*	5 (13,5%)*
• Ранее не оперирован	5 (9,8%)	29 (78,4%)

* $p < 0,01$.

● **Таблица 2.** Результаты инструментальных методов предоперационной диагностики

● **Table 2.** Findings of instrumental methods of presurgical diagnosis

Признаки	Группы больных	
	ОКН (51)	СКН (37)
Ультразвуковое исследование БП		
УЗИ признаки, п (%):		
• Присутствуют	50 (98,3%)	34 (92%)
• Отсутствуют	1 (1,9%)	3 (8%)
Визуализация причины, п (%):		
• Установлена	3 (5,9%)	4 (11%)
• Не установлена	48 (96,1%)	33 (89%)
Дополнительные образования (изменения) в БП, п (%):		
• Внутри (вне-) органное образования	3 (5,9%)	0 (0%)
• Воспалительные изменения кишечника	12 (23,5%)	1 (2,7%)
Рентгенография БП		
Рентгенологические признаки, п (%):		
• Присутствуют	45 (89,3%)	34 (92%)
• Отсутствуют	6 (11,8%)	3 (8%)
Нарушения пассажа бария по ЖКТ, п (%):		
• Присутствуют	51 (100%)	34 (92%)
• Отсутствуют	0 (0%)	3 (8%)

● **Таблица 3.** Виды и объем оперативных вмешательств у детей с кишечной непроходимостью

● **Table 3.** Types and scope of surgical interventions in children with intestinal obstruction

Виды оперативных вмешательств	Группы больных	
	ОКН (51)	СКН (37)
Тотальные ЛС-вмешательства: • Адгезиолизис, ликвидация непроходимости • Резекция кисты сальника • Иссечение эмбриональных тяжей (ДМ), ликвидация непроходимости	34 (66%)* 33 1 -	22 (59,5%)* 1 - 21
ЛС-ассистированные вмешательства: • Адгезиолизис, ликвидация непроходимости, резекция сегмента кишки, анастомоз • Иссечение эмбриональных тяжей (ДМ), резекция сегмента кишки, анастомоз	2 (3,9%) 2 -	1 (2,7%) - 1
Конверсии: Удаление, ликвидация непроходимости • Адгезиолизис, ликвидация непроходимости, интубация кишечника • Иссечение эмбриональных тяжей (ДМ) • Деторсия тонкой кишки, резекция, анастомоз	15 (29,4%)* 3 12 - -	14 (38%)* - 7 6 1

* $p < 0,01$.

● **Таблица 4.** Показатели признаков «решающего правила» метода индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств в группе пациентов с кишечной непроходимостью

● **Table 4.** Parameters of the decision rule characteristics of the method for personalized evaluation of the options for endosurgical interventions in a group of patients with intestinal obstruction

Показатели	Признаки		
	КАД	КАД + ИМПД	КАД + ИМПД + ЛС
Чувствительность (Sn), %	75	75*	90*
Специфичность (Se), %	71,4	71,4*	85,7*
Точность (ACC), %	73,4	73,4*	85,8*

Виды и объем оперативных вмешательств в группе пациентов с кишечной непроходимостью представлены в табл. 3.

В группе пациентов с ОКН (51) оперативные вмешательства выполнены в ходе тотальных ЛС-ассистированных и открытых оперативных вмешательств в 34 (66%), 2 (3,9%) и 15 (29,4%) наблюдениях соответственно. ЛС-технологии были эффективными при локальном и диффузном спаечном процессе с умеренно выраженными проявлениями кишечной недостаточности (28), объемном образовании брюшной полости (1). ЛС-ассистированные вмешательства стали операцией выбора при необходимости резекции сегмента кишки и наложении анастомоза в поздние сроки заболевания в двух наблюдениях. Конверсии выполнены при выраженном спаечном процессе с проявлениями недостаточности в БП (12), а также нефиксированных внутрипросветных ИТ ЖКТ (3), что оказало влияние на установление и ликвидацию причин непроходимости.

● **Таблица 5.** Метод индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств в группе пациентов с кишечной непроходимостью

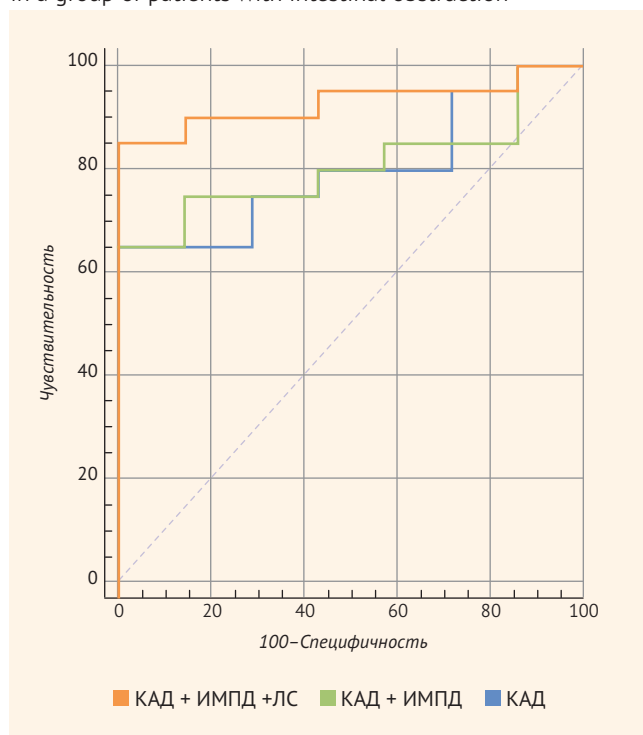
● **Table 5.** The method for personalized evaluation of the options for endosurgical interventions in a group of patients with intestinal obstruction

№	Признаки	Критерии	Баллы
1	Тяжесть состояния при поступлении	Среднее	112
		Тяжелое	-174
2	Доступ первичного хирургического вмешательства	ЛС	32
		ЛТ	-37
		Ранее не оперирован	32
3	Патология первичного оперативного вмешательства	Острый аппендицит	45
		Кишечная инвагинация	-93
		Пороки развития ЖКТ	-93
		Травма органов БП	-24
		Ранее не оперирован	45
		Объемное образование БП	-24
4	Объем первичного оперативного вмешательства	Одноэтапное	7
		Многоэтапное	-74
		Ранее не оперирован	25
5	Вид кишечной непроходимости	Обтурационная	2
		Странгуляционная	-3
6	Рентгенологические признаки кишечной непроходимости	Нет	25
		Да	-123
7	Ультразвуковые признаки кишечной непроходимости	Нет	7
		Да	-54
8	Выраженность спаечного процесса в брюшной полости	Локальное	94
		Диффузное	-16
		Тотальное	-114
9	Макроскопический вид «пораженной» кишки	Синюшная	40
		Багрово-синюшная	-106
		Черная	-106
		Не изменена	102
10	ЛС-визуализация причины кишечной непроходимости	Возможна	195
		Затруднена	-194
11	ЛС-проявления кишечной недостаточности	Выражены умеренно	3
		Выражены значительно	-143

В группе пациентов со СКН (37) оперативные вмешательства выполнены в ходе тотальных ЛС-ассистированных и открытых вмешательств в 22 (59,5%), 1 (2,7%) и 14 (38%) наблюдениях. ЛС-технологии были эффективными при заворотах тонкой кишки вокруг эмбриональных тяжей (ДМ) (17), внутренних грыжах (3) и спаечном процессе в БП с обратимыми ишемическими нарушениями (1). Конверсии выполнены 14 (38%) больным при диффузном и тотальном спаечном процессе в БП

● **Рисунок.** ROC-кривые коэффициентов признаков «решающего правила» метода индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств в группе пациентов с кишечной непроходимостью

● **Figure.** ROC curves for the coefficients of the Bayesian decision rule characteristics of the method for personalized evaluation of the options for endosurgical interventions in a group of patients with intestinal obstruction



с выраженными проявлениями кишечной недостаточности (6), тотальном завороте тонкой кишки с некрозом (1).

При создании метода индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств (ЭХВ) в группе пациентов с кишечной непроходимостью в «решающее правило» включены 11 признаков: тяжесть состояния при поступлении, оперативный доступ, патология и объем первичного оперативного вмешательства, вид кишечной непроходимости, ультразвуковые и рентгенологические проявления кишечной непроходимости, проявления спаечного процесса (заворота) в БП, макроскопический вид «пораженной» кишки, ЛС-визуализация причины непроходимости и проявления кишечной недостаточности ($p < 0,001$). Показатели чувствительности, специфичности и точности признаков «решающего правила» представлены в *табл. 4*.

Показатели чувствительности, специфичности и точности были выше при учете всех признаков «решающего правила» ($p < 0,001$). Метод индивидуального определения возможности выполнения ЭХВ в группе больных с кишечной непроходимостью представлен в *табл. 5*.

При сумме коэффициентов больше 0 возможность выполнения ЭХВ составит 90%. Графическая интерпретация коэффициентов признаков «решающего правила» метода индивидуального определения возможности выполнения ЭХВ в группе больных с кишечной непроходимостью представлена в виде показателя AUC (площади под ROC-кривой) и составила 80,80,7 и 92,9% соответственно (*рис.*).

Наибольшая площадь AUC при наборе всех признаков КАД + ИМПД + ЛС составила 92,9%, что свидетельствует о высокой точности теста.

ВЫВОДЫ

1) Клинические проявления заболевания, результаты инструментальных методов предоперационной диагностики и лапароскопии в группе больных с кишечной непроходимостью зависят от вида, причины, уровня кишечной непроходимости, характера внутрибрюшных осложнений ($p < 0,001$).

2) Эффективность лапароскопических технологий у детей с кишечной непроходимостью находится в зависимости от характерных для группы больных признаков «решающего правила» метода индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств и составляет 66% ($Sn - 90\%$; $Se - 85\%$; $ACC - 85,8\%$).

3) Метод индивидуального определения возможности выполнения эндохирургических вмешательств является высокоинформативным тестом для группы больных с кишечной непроходимостью ($AUC - 92,2\%$).

4) Предложенная систематизация информативных клиничко-анамнестических данных, результатов инструментальных методов предоперационной диагностики и лапароскопии при кишечной непроходимости у детей является реальной «системой поддержки принятия решений» детским хирургам, результаты метода индивидуального определения возможности выполнения ЭХВ должны быть учтены при выборе доступа и объема оперативных вмешательств.



Поступила / Received 23.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.05.2024

Принята в печать / Accepted 25.05.2024

Список литературы / References

- Баиров ГА. *Срочная хирургия детей*. СПб.: Питер Пресс; 1997. 464 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vdszen>.
- Врублевский СГ, Поддубный ИВ, Трунов ВО, Поддубный ГС, Брилинг СР, Голованев ЮБ и др. Неотложная абдоминальная патология у детей раннего возраста. *Детская хирургия*. 2015;19(3):32–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tuwjyf>. Vrublevsky SG, Poddubny IV, Trunov VO, Poddubny GS, Briling SR, Golovanev YuB et al. Emergency abdominal pathology in young children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2015;19(3):32–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tuwjyf>.
- Долецкий СЯ, Щитинин ВЕ, Арапова АВ. *Осложненный аппендицит у детей*. Л.: Медицина; 1982. 190 с.
- Дронов АФ, Шамсиев АМ, Кобиев ЭЭ. Сравнительная оценка лапароскопических и традиционных методов хирургического лечения острой спаечной кишечной непроходимости у детей. *Детская хирургия*. 2006;5(1):13–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/iawgqr>. Dronov AF, Shamsiev AM, Kobiev EE. Comparative characteristics of different methods of surgical treatment in children with adhesive intestinal obstruction. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2006;5(1):13–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/iawgqr>.

5. Дронов АФ, Поддубный ИВ, Дедов КА, Чундукова МА, Залихин ДВ, Аль-Машат НА, Ярустовский ПМ. Видеолaparоскопические операции в неотложной детской хирургии. *Детская хирургия*. 2000;(4):15–17.
6. Дронов АФ, Поддубный ИВ, Дедов КА, Чундукова МА, Залихин ДВ, Аль-Машат НА, Ярустовский ПМ. Videolaparoscopic operations in emergency pediatric surgery. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2000;(4):15–17. (In Russ.)
7. Дьяконова ЕЮ, Поддубный ИВ, Бекин АС. Спаечная кишечная непроходимость как одна из причин неотложных состояний у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(3):315–319. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i3.1357>.
8. Dyakonova EY, Poddubny IV, Bekin AS. Adhesive intestinal obstruction as one of the causes of emergency condition in children. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(3):315–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v12i3.1357>.
9. Еловой ММ, Борозна ВГ, Кухтарев АА, Разумова ТЕ. Трихобезоары желудка и тонкой кишки у детей. *Новости хирургии*. 2012;20(2):96–100. Режим доступа: https://www.surgery.by/pdf/full_text/2012_2_16_ft.pdf.
10. Elovoy MM, Borozna VG, Kukhtarev AA, Razumova TE. Trichobezoars of the stomach and small intestine in children. *Novosti Khirurgii*. 2012;20(2):96–100. (In Russ.) Available at: https://www.surgery.by/pdf/full_text/2012_2_16_ft.pdf.
11. Кульчицкий ОА, Соловьев АЕ. Диагностика острой странгуляционной кишечной непроходимости у детей. *Медицинский альманах*. 2021;(4):76–81. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-ostroy-strangulyatsionnoy-kishechnoy-neprohodimosti-u-detey>.
12. Kulchitsky OA, Soloviev AE. Diagnostics of acute strangulating intestinal obstruction in children. *Medical Almanac*. 2021;(4):76–81. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-ostroy-strangulyatsionnoy-kishechnoy-neprohodimosti-u-detey>.
13. Разин МП, Галкин ВН, Игнатьев СВ, Скобелев ВА. Некоторые аспекты диспансеризации детей с угрозой развития спаечных осложнений. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2009;(1):46–47. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-dispanserizatsii-detey-s-ugrozoy-razvitiya-spaechnyh-oslozhneniy>.
14. Razin MP, Galkin VN, Ignatyev SV, Skobelev VA. Some aspects of dispenserization of children with the risk of adhesion complications. *Medical News of North Caucasus*. 2009;(1):46–47. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-dispanserizatsii-detey-s-ugrozoy-razvitiya-spaechnyh-oslozhneniy>.
15. Смоленцев ММ, Разин МП, Сухих НК. Сравнительная характеристика различных методов оперативного лечения спаечной кишечной непроходимости у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2015;5(3):20–27. Режим доступа: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/185/186>.
16. Smolentsev MM, Razin MP, Sukhikh NK. Comparative characteristics of various methods of surgical treatment of adhesive intestinal obstruction in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2015;5(3):20–27. (In Russ.) Available at: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/185/186>.
17. Иванов ВВ, Смоленцев ММ, Кинаров АГ. Место эндовидеохирургических методов в лечении острой спаечной кишечной непроходимости у детей. *Детская хирургия*. 2012;(3):13–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-endovideohirurgicheskikh-metodov-v-lechenii-ostroy-spaechnoy-kishechnoy-neprohodimosti-u-detey/pdf>.
18. Ivanov VV, Smolentsev MM, Kinarov AG. The place of endovideosurgical methods in the treatment of acute adhesive intestinal obstruction in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2012;(3):13–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-endovideohirurgicheskikh-metodov-v-lechenii-ostroy-spaechnoy-kishechnoy-neprohodimosti-u-detey/pdf>.
19. Поддубный ИВ, Дьяконова ЕЮ, Исмаилов МУ, Трунов ВО, Махадэ АР, Ярустовский ПМ и др. Лапароскопические операции при патологии дивертикула Меккеля. *Детская хирургия*. 2015;(5):4–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/umpyggh>.
20. Poddubny IV, Dyakonova EY, Ismailov MU, Trunov VO, Makhade AR, Yarustovsky PM et al. Laparoscopic operations for the pathology of Meckel's diverticulum. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2015;(5):4–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/umpyggh>.
21. Смоленцев ММ, Разин МП. Оперативное лечение детей со спаечной кишечной непроходимостью на современном этапе. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1-8):1680–1684. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38272>.
22. Smolentsev MM, Razin MP. Operative treatment of children with spain cysical inproductibility at the modern stage. *Fundamental Research*. 2015;(1-8):1680–1684. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38272>.
23. Соколов ЮЮ, Давидов МИ. Безоары желудочно-кишечного тракта у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2010;89(2):60–65. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/304/2010_2_2608.pdf.
24. Sokolov YuYu, Davidov MI. Bezoars of the gastrointestinal tract in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2010;89(2):60–65. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/304/2010_2_2608.pdf.
25. Hazra NK, Karki OB, Batajoo H, Thapa N, Rijal D, De A. Acute Intestinal Obstruction in Children: Experience in a Tertiary Care Hospital. *American Journal of Public Health Research*. 2015;3(5A):53–56. Available at: <https://pubs.sciepub.com/ajphr/3/5A/12>.
26. Горемыкин ИВ, Филиппов ЮВ, Турковский ВБ, Карпов СА, Масевкин ВГ, Николаев АВ. 37-летний опыт лечения патологии желточного протока у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014;4(1):46–50. Режим доступа: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/11/12>.
27. Goremykin IV, Philippov YV, Turkovsky VB, Karpov SA, Masevkin VG, Nikolaev AV. 37-years long experience in treatment vitelline duct pathology in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014;4(1):46–50. (In Russ.) Available at: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/11/12>.
28. Исаков ЮФ (ред.). *Эндоскопическая хирургия у детей*. М.: ГЭОТАРМЕД; 2002. 440 с.
29. Зайцева ТВ, Золотарева АВ, Игнатьев РО, Розинов ВМ. Острая обтурационная кишечная непроходимость, вызванная инородным телом, у ребенка 1,5 лет. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;7(1):55–58. Режим доступа: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/316/317>.
30. Zaitseva TV, Zolotareva AV, Ignatiev RO, Rosinov VM. Acute obturation intestinal obstruction caused by a foreign object in a 1.5-year-old. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(1):55–58. (In Russ.) Available at: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/316/317>.
31. Минаев СВ, Доронин ВФ, Обедин АН, Тимофеев СВ. Течение спаечного процесса брюшной полости в детском возрасте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2009;(1):17–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-spaechnogo-protessa-bryushnoy-polosti-v-detskom-vozhaste>.
32. Minaev SV, Doronin VF, Obedin AN, Timofeev SV. Course of abdominal adhesions in childhood. *Medical News of North Caucasus*. 2009;(1):17–20. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-spaechnogo-protessa-bryushnoy-polosti-v-detskom-vozhaste>.
33. Смоленцев ММ, Разин МП. Возможности исключения и консервативного разрешения спаечной кишечной непроходимости у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3):312. Режим доступа: <https://science-education.ru/pdf/2015/3/312.pdf>.
34. Smolentsev MM, Razin MP. Possibilities of exclusion and conservative solution of adhesive intestinal obstruction in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(3):312. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/pdf/2015/3/312.pdf>.
35. Liu M, Cheng F, Liu X, Zheng B, Wang F, Qin C et al. Diagnosis and surgical management strategy for pediatric small bowel obstruction: Experience from a single medical center. *Front Surg*. 2023;10:1043470. <https://doi.org/10.3389/fjsurg.2023.1043470>.
36. Håkanson CA, Fredriksson F, Lilja HE. Adhesive small bowel obstruction after appendectomy in children – Laparoscopic versus open approach. *J Pediatr Surg*. 2020;55(11):2419–2424. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.02.024>.
37. Alamdaran SA, Yazdanparast M, Dadelahi F, Mohtasham A, Ganbari V, Mohammadi pour A. Bowel Obstruction in Children; Ultrasound or Abdominal X-ray? *Int J Pediatr*. 2023;11(06):17878–17886. <https://doi.org/10.22038/ijp.2023.70897.5210>.
38. Chaudhry AR, Nisar MU, Khan A, Akhtar N, Sikander S, Khan NA. Patterns and Surgical Outcome of Pediatric Intestinal Obstruction in Pakistan. *J Saidu Med Coll Swat*. 2021;11(1):39–44. Available at: <https://doi.org/10.52206/jsmc.2021.11.1.39-44>.
39. Nasiruddin S, Patil S, Pinate AR. A clinical study of aetiology of acute intestinal obstruction. *Int Surg J*. 2019;6(3):783–787. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20190554>.
40. Kobilov E. Comparative Evaluation of the Results of Treatment of Acute Adhesive Intestinal Obstruction in Children. *EMRP*. 2022;2(15):1–3. Available at: <https://geniusjournals.org/index.php/emrp/article/view/2760>.
41. Eeftink Schattenkerk LD, Musters GD, Hamming G, de Jonge WJ, van Heurn LE, Derikx JP. Adhesive small bowel obstruction following abdominal surgery in young children (≤ 3 years): A retrospective analysis of incidence and risk factors using multivariate cox regression. *J Pediatr Surg*. 2022;57(9):55–60. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.12.029>.
42. Berdiev EA, Salimov ST, Madiyev RZ, Boboyorov SU, Abdullaeva DE. Effectiveness of Endovideolaparoscopic technology in the Treatment and Early Prevention of Intestinal Obstruction in Children. *European Journal of Research Development and Sustainability*. 2021;2(7):68–73. Available at: <https://scholarzest.com/index.php/ejrd/article/view/1067/912>.
43. Дьяконова ЕЮ, Поддубный ИВ, Гусев АА, Бекин АС. Преимущества малоинвазивной хирургии спаечной болезни у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):260–263. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1907>.
44. Dyakonova EY, Poddubny IV, Gusev AA, Bekin AS. The advantages of minimally invasive surgery for peritoneal adhesions in children. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):260–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1907>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – С.А. Коровин, Ю.Ю. Соколов*Концепция и дизайн исследования* – С.А. Коровин, Ю.Ю. Соколов*Написание текста* – С.А. Коровин*Сбор и обработка материала* – С.А. Коровин, Ю.Ю. Соколов, А.В. Дзядчик, М.К. Акопян, Д.В. Донской*Обзор литературы* – С.А. Коровин*Анализ материала* – С.А. Коровин, Ю.Ю. Соколов, А.В. Дзядчик, М.К. Акопян, Д.В. Донской*Статистическая обработка* – С.А. Коровин*Редактирование* – С.А. Коровин*Утверждение окончательного варианта статьи* – С.А. Коровин, Ю.Ю. Соколов**Contribution of authors:***Concept of the article* – Sergey A. Korovin, Yuriy Yu. Sokolov*Study concept and design* – Sergey A. Korovin, Yuriy Yu. Sokolov*Text development* – Sergey A. Korovin*Collection and processing of material* – Sergey A. Korovin, Yuriy Yu. Sokolov, Aleksandr V. Dzyadchik, Manvel K. Akopian, Dmitriy V. Donskoy*Literature review* – Sergey A. Korovin*Material analysis* – Sergey A. Korovin, Yuriy Yu. Sokolov, Aleksandr V. Dzyadchik, Manvel K. Akopian, Dmitriy V. Donskoy*Statistical processing* – Sergey A. Korovin*Editing* – Sergey A. Korovin*Approval of the final version of the article* – Sergey A. Korovin, Yuriy Yu. Sokolov**Информация об авторах:****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; korovinsa@mail.ru**Дзядчик Александр Валерьевич**, заведующий хирургическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dzyadchik@mail.ru**Донской Дмитрий Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dvdotskoy@gmail.com**Акопян Манвел Карапетович**, детский хирург хирургического отделения, Детская городская клиническая больница Святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; manvelak@yandex.ru**Соколов Юрий Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sokolov-surg@yandex.ru**Information about the authors:****Sergey A. Korovin**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S. Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; korovinsa@mail.ru**Dmitriy V. Donskoy**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S. Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dvdotskoy@gmail.com**Aleksandr V. Dzyadchik**, Head of the Surgical Department, Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dzyadchik@mail.ru**Manvel K. Akopyan**, Pediatric Surgeon of Surgery Department, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; manvelak@yandex.ru**Yuriy Yu. Sokolov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S. Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sokolov-surg@yandex.ru

Тяжелое течение коклюша у ребенка месячного возраста

Г.Р. Сагитова^{1✉}, Sagitova-gulnara04@yandex.ru, Н.В. Касаткина², В.М. Середа³, М.С. Угай¹, Ю.С. Гаврилова¹, Д.М. Фараджова⁴

¹ Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² Областная клиническая инфекционная больница имени А.М. Ничоги; 414000, Россия, Астрахань, Началовское шоссе, д. 7

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет; 199004, Россия, Санкт-Петербург, 1-я линия Васильевского острова, д. 26

Резюме

Среди населения все чаще регистрируются острые респираторные заболевания. По данным Роспотребнадзора, заболеваемость острыми респираторными инфекциями в Российской Федерации за 2023 г. составила 15 911,94 на 100 000 населения. В структуре острых респираторных инфекций особую роль занимает коклюш. Наибольший прирост отмечается за последние месяцы 2023 г. Всего в РФ за 9 мес. 2023 г. было зарегистрировано 20 497 случаев заболеваний коклюшем. Коклюш – острая антропонозная инфекция, вызываемая бактериями коклюша (*Bordetella pertussis*), сопровождаемая катаральными явлениями в верхних дыхательных путях и приступообразным спазматическим кашлем. У детей раннего возраста по-прежнему наиболее часто возникают тяжелые формы коклюша, приводящие к летальному исходу. Одним из тяжелых осложнений у детей первых лет жизни является энцефалопатия со стойкими органическими повреждениями головного мозга. У подростков и взрослых коклюш часто протекает в атипичных формах и проявляется длительным кашлем, по поводу которого они получают, как правило, неэффективную терапию у педиатра, терапевта, аллерголога и оториноларинголога. Коклюш относится к заболеваниям, управляемым специфической профилактикой. Но для детей более раннего возраста характерно заражение от более старших детей в семье или от взрослых. В данной статье представлено клиническое наблюдение тяжелого течения коклюша у ребенка в возрасте 1 мес., заболевание протекало с приступообразным кашлем, преимущественно ночным, с длинными репризами и покраснением лица, заканчивающимся апноэ разной степени тяжести и длительности. Определение степени тяжести течения коклюшной инфекции базируется на комплексе клинико-лабораторных данных. Ранним и эффективным методом этиологической верификации коклюша у детей первого года жизни является ПЦР мазков из носо-, ротоглотки.

Ключевые слова: коклюш, дети, заболеваемость, клинический случай, диагностика, осложнения, лечение

Для цитирования: Сагитова ГР, Касаткина НВ, Середа ВМ, Угай МС, Гаврилова ЮС, Фараджова ДМ. Тяжелое течение коклюша у ребенка месячного возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(11):235–239. <https://doi.org/10.21518/ms2024-221>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Severe course of whooping cough in a month-old child

Gulnara R. Sagitova^{1✉}, Sagitova-gulnara04@yandex.ru, Natalya V. Kasatkina², Vasily M. Sereda³, Maria S. Ugai¹, Yulia S. Gavrilova¹, Diana M. Faradzhova⁴

¹ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

² Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A.M. Nichogi; 7, Nachalovskoye Shosse, Astrakhan, 414000, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

⁴ St Petersburg State University; 26, 1-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199004, Russia

Abstract

Acute respiratory diseases are more and more being registered among the population. According to Rospotrebnadzor, the incidence of acute respiratory infections in the Russian Federation in 2023 amounted to 15911.94 per 100,000 of population. Whooping cough plays a special role in the structure of acute respiratory infections. The largest increase is noted in the last months of 2023. In total, 20,497 cases of whooping cough were registered in the Russian Federation for 9 months of 2023. Whooping cough is an acute anthroponotic infection caused by whooping cough bacteria (*Bordetella pertussis*), accompanied by catarrhal phenomena in the upper respiratory tract and paroxysmal spasmodic cough. In young children, severe forms of whooping cough are still the most common, leading to a fatal outcome. One of the severe complications in children of the first years of life is encephalopathy, with persistent organic brain damage. In adolescents and adults, whooping cough often occurs in atypical forms and is manifested by a prolonged cough, for which they receive, as a rule, ineffective therapy from a pediatrician, therapist, allergist and otorhinolaryngologist. Whooping cough refers to diseases controlled by specific prevention. However, for children of an earlier age, infection from older children in the family or from adults is typical. This article presents a clinical observation of a severe course of whooping cough in a child aged 1 month, the disease proceeded with a paroxysmal cough, mainly nocturnal, with long reprises and redness of the face, ending with apnea of varying severity and duration. Determination of the severity of the course of pertussis infection is based on a complex of clinical and laboratory data. An early and effective method of etiological verification of whooping cough in children of the first year of life is PCR (polymerase chain reaction) of nasal/oropharyngeal smears.

Keywords: whooping cough, children, morbidity, clinical case, diagnosis, complications, treatment

For citation: Sagitova GR, Kasatkina NV, Sereda VM, Ugai MS, Gavrilova YuS, Faradzhova DM. Severe course of whooping cough in a month-old child. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):235–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-221>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) у детей составляют значительную часть в структуре обращения за медицинской помощью. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 45% населения нашей планеты страдают от этой группы заболеваний [1]. Среди всех инфекций верхних дыхательных путей особое место занимает коклюш.

Коклюш – острая антропонозная инфекция, вызываемая бактериями коклюша (*Bordetella pertussis*), сопровождаемая катаральными явлениями в ВДП и приступообразным спазматическим кашлем [2]. Род *Bordetella* включает 9 видов, 4 из которых, как известно, вызывают респираторные заболевания у людей (*B.pertussis*, *B.parapertussis*, *B.bronchiseptica* и *B.holmesii*). Большинство случаев заболевания вызывается *B.pertussis* и *B.parapertussis* [3]. Клинические проявления коклюша впервые описал французский врач Гийом де Байю в XVI в. Название этой инфекции произошло от французского слова «сог» (петух), т. к. шумный вдох после приступа кашля у больного коклюшем напоминает крик петуха. Возбудитель инфекции *Bordetella pertussis* был открыт в начале XX в., а первая вакцина создана в 1926 г. До начала массовой вакцинации коклюш был одной из самых распространенных детских болезней и основной причиной детской смертности. Дети первого года жизни являются группой высокого риска заболеваемости и подтверждают важность своевременной вакцинации, при этом у детей раннего возраста коклюш по-прежнему протекает в тяжелой или среднетяжелой форме, именно в данной возрастной группе регистрируются летальные исходы [4–6]. Клиническая картина коклюшной инфекции с наличием классической симптоматики в виде приступообразного кашля и реприз не всегда является однозначной и легкой для диагностики, т. к. заболевание имеет длительный катаральный период и нередко принимается за другие нозологические формы с похожей клинической симптоматикой. Кроме того, коклюш довольно часто протекает атипично, скрываясь под масками ОРИ, что особенно актуально для лиц школьного возраста и взрослого населения [7]. У детей первых месяцев жизни, наименее защищенных от коклюша, часто наблюдаются приступы апноэ, пневмония, ателектазы. Тяжелым осложнением коклюша у детей первых лет жизни является энцефалопатия, следствием которой могут быть стойкие органические повреждения головного мозга. У подростков и взрослых коклюш часто протекает в атипичных формах и проявляется длительным кашлем, по поводу которого они получают, как правило, неэффективную терапию у педиатра, терапевта, аллерголога и оториноларинголога. Однако и в данных возрастных группах коклюш может протекать типично

и осложниться пневмонией (2%), недержанием мочи (28%), коллапсом (6%), переломами ребер (4%) и др.¹ [8]. Определение степени тяжести течения коклюшной инфекции базируется на комплексе клинико-лабораторных данных. Применение ИФА и ПЦР-диагностики значительно улучшило лабораторную диагностику коклюша [9, 10]. Вакцинация по-прежнему остается единственным механизмом управления заболеваемостью. У привитых от коклюша чаще отмечаются легкие и атипичные формы заболевания, специфические осложнения редки и не носят угрожающего жизни характера [11–14].

По данным Роспотребнадзора, заболеваемость острыми респираторными инфекциями в Российской Федерации за январь–сентябрь 2023 г. составила 15 911,94 на 100 000 населения. В Астраханской области также отмечается значительный рост острых респираторных инфекций – за январь–сентябрь 2023 г. показатель составил 17 324,31 на 100 000 населения. Особое место занимают дети от 0 до 14 лет, показатель возрастает до 51 092,14 на 100 000 населения. Динамика показателей заболеваемости острыми респираторными инфекциями ВДП по России и Астраханской области (АО) представлена в *табл. 1*².

В структуре острых респираторных инфекций особую роль занимает коклюш. Наибольший прирост отмечается за последние месяцы 2023 г. Всего в РФ за 9 мес. (январь–сентябрь) 2023 г. было зарегистрировано 20 497 случаев заболеваний коклюшем, из них на Астраханскую область пришелся 401 случай коклюша. Динамика заболеваемости коклюшем в Астраханской области за последние 5 лет представлена в *табл. 2*³ [15].

¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Pertussis (Whooping Cough), Clinicians, Clinical Complications Retrieved. Available at: <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/features.html>.

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия народа. Роспотребнадзор. Режим доступа: <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory=45000000>.

³ Там же.

● **Таблица 1.** Динамика показателей заболеваемости острой респираторной инфекцией по РФ и Астраханской области за 2019–2022 гг.

● **Table 1.** Changes in incidence rates of acute respiratory infection in the Russian Federation and the Astrakhan region, 2019–2022.

Год	Российская Федерация		Астраханская область	
	Всего на 100 000	Дети на 100 000	Всего на 100 000	Дети на 100 000
2019	20 318,16	76 934,03	20 485,86	73 643,77
2020	22 603,25↑	62 181,68↓	24 603↑	71 842,17↓
2021	26 150,64↑	71 933,93↑	32 257,58↑	96 279,2↑
2022	28 797,29↑	75 589,92↑	32 107,55↓	92 949,54↓

● **Таблица 2.** Динамика заболеваемости коклюшем в Астраханской области за 2019–2023 гг.

● **Table 2.** Changes in incidence rates of pertussis in the Astrakhan region, 2019–2023

Год	Астраханская область (абс. число)	
	Всего число случаев	Дети 0–14 лет
2019	144	141
2020	37	37
2021	2	2
2022	24	24
2023 (январь – сентябрь)	401	368

Такой рост заболеваемости коклюшем может быть связан со снижением числа вакцинированных детей, несоблюдением противоэпидемических мероприятий в детских коллективах, а также с периодичностью распространения коклюша (3–4 года). В группу риска входят дети грудного и раннего детского возраста, ранее не вакцинированные. Источником инфекции для них часто становятся старшие дети в семье или родители. У детей грудного возраста коклюш протекает особенно тяжело. Наиболее частыми осложнениями у них становятся остановка или повторные задержки дыхания, внутричерепные кровоизлияния, судороги на фоне гипоксического отека мозга [16–19].

Ниже представлено клиническое наблюдение тяжелого течения коклюша у ребенка в возрасте 1 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Р. 1 мес. госпитализирован на 5-й день болезни в ОИКБ в отделение №8 19.06.23 с жалобами на приступообразный кашель спазматического характера, преимущественно ночной, с длинными репризами и покраснением лица, сопровождающимися высовыванием языка и отхождением вязкой мокроты, заканчивающийся апноэ разной степени тяжести и длительности. Из анамнеза известно, что ребенок болен 4-е сут., когда появился сухой кашель. На 2-е сут. ребенок был осмотрен участковым педиатром, назначено амбулаторное лечение: *per rectum* свечи интерферона альфа-2b, ингаляции с будесонидом. Однако на 4-й день кашель стал чаще, приступообразный, с тягучей мокротой до 10 раз днем и до 5 раз ночью, после каждого приступа кашля

наблюдалась рвота. Родители вызвали бригаду СМП, ребенок был госпитализирован в ОИКБ, где был поставлен диагноз: «Коклюш неуточненный, период спазматического кашля, тяжелое течение». В анамнезе жизни не выявлено угрожающих факторов развития, акушерский анамнез не отягощен, ребенок рожден от 3 срочных родов, весом 3100 г. Привит по календарю: в роддоме БЦЖ, вакцинирован против гепатита В. На «Д» учете не состоит. Со слов матери, в семье 2 взрослых и 3 детей, есть длительно кашляющие старшие дети.

При осмотре состояние расценивалось как средней степени тяжести, самочувствие не страдало. Кожные покровы естественной окраски, чистые, легкий периорбитальный цианоз. Физическое развитие среднее, гармоничное. Подкожно-жировой слой развит достаточно, равномерно распределен, тургор тканей удовлетворительный. Психомоторное развитие сохранно. Костно-мышечная система без деформаций, тонус мышц в норме. Во время осмотра наблюдался приступообразный кашель, который провоцировался плачем, болевыми раздражителями, с трудноотделяемой мокротой. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводилось по всем полям, хрипы не выслушивались. ЧДД = 60 в мин. во время плача, SpO₂ – 97%. На следующие сутки состояние ребенка ухудшилось, приступы кашля с тяжелым апноэ участились, в связи с чем был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. В течение 13 сут. состояние ребенка оставалось тяжелым, но стабильным. Наблюдалось учащение приступов кашля до 13 раз в сут. Кашель сопровождался покраснением и цианозом лица. На 2-е сут. у ребенка зарегистрирована остановка дыхания. Проведена попытка вызвать рвотный рефлекс путем раздражения корня языка, ребенок переведен на ИВЛ через лицевую маску мешком Амбу. В связи с тем что спонтанное дыхание спустя 30 сек не восстановилось, ребенок экстренно был переведен на ИВЛ и зондовое питание. Экстубирован на 6-е сут., тяжелые приступы апноэ не отмечались. В ОРИТ получал лечение: цефлоспорины 3-го поколения, бутамират, флуконазол, аминазин, димедрол. В гемограмме анемия, лимфоцитарный лейкоцитоз, СОЭ не ускорено. Динамика показателей гемограммы представлена в табл. 3.

Рентгенологически 26.06.23 легочные поля без инфильтративных и очаговых изменений (рисунок).

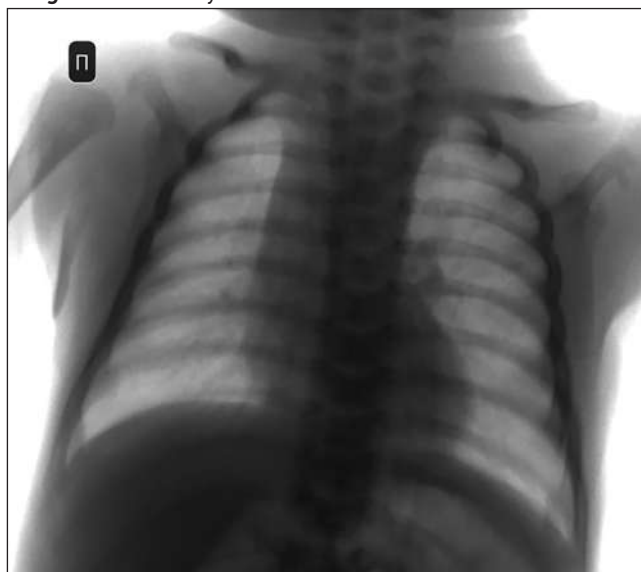
Коклюш был подтвержден в мазке из ВДП методом ПЦР. На фоне проводимого лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии динамика улучшилась, состояние ребенка нормализовалось. Для дальнейшего

● **Таблица 3.** Динамика показателей общего анализа крови

● **Table 3.** Changes in complete blood count parameters

Дата	Эр-10 ¹² г/л	Нб, г/л	Тг, тыс.	Le 10 ⁹ ¹² /л	Сегментоядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	СОЭ, мм/ч	Цветной показатель
19.06.2023	3.16	102	599	18,0	18	74	8		3	0,96
27.06.2023	2.19	69	524	12,1	24	41	12	1	11	0,9
28.06.2023	2.71	85	570	11,6	23	60	17		12	0,94
09.07.2023	3.03	130	765	7,7	29	58	11	2	11	0,9

- **Рисунок.** Рентгенография органов грудной клетки
 ● **Figure.** Chest X-ray



лечения и обследования был переведен в детское инфекционное отделение по профилю. После окончания терапии ребенок выписан под амбулаторное наблюдение участкового педиатра и инфекциониста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и тяжелого течения коклюша у месячного ребенка, обусловленное не специфичностью клинической симптоматики. Врача-педиатра первичного звена здравоохранения всегда должностораживать наличие контакта ребенка грудного возраста с болеющими родными, чтобы не пропустить тяжелое и быстроразвивающееся контагиозное заболевание. И все же, актуальными остаются и своевременная вакцинация, и противоэпидемические мероприятия.



Поступила / Received 01.12.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2024
 Принята в печать / Accepted 17.04.2024

Список литературы / References

1. Луцевич СИ. Инфекции верхних дыхательных путей у детей: современные клинические рекомендации. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(1):46–50. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/7ad/7adfa82bc6fbd37f2a77d30507a6a857.pdf>.
 Lucevich SI. Upper respiratory tract infection in children: current clinical recommendations. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(1):46–50. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/7ad/7adfa82bc6fbd37f2a77d30507a6a857.pdf>.
2. Северина ЕА, Миндлина АЯ. Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика. *Лечащий врач*. 2012;(10):36. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sitisx>.
 Severina EA, Mindlina AY. Current trends in the incidence of pertussis, treatment and prevention. *Lechaschi Vrach*. 2012;(10):36. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sitisx>.
3. Маслянинова АЕ, Радченко ТС, Аракелян РС, Курбангалиева АР. Эпидемиологические аспекты коклюша у детей. *Вестник Авиценны*. 2023;(25):414–423. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-3-414-423>.
 Maslyaninova AE, Radchenko TS, Arakelyan RS, Kurbangalieva AR. Epidemiological aspects of pertussis in children. *Avicenna Bulletin*. 2023;(25):414–423. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-3-414-423>.
4. Самодова ОВ, Кригер ЕА, Шишко ЛА. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы и возможности. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):18–21. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-4-18-21>.
 Samodova OV, Krieger EA, Shishko LA. Vaccinal prevention of whooping cough: problems and opportunities. *Infectious Diseases*. 2019;17(4):18–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-4-18-21>.
5. Иозефович ОВ, Харит СМ, Бобова ЕИ, Будникова ЕА. Коклюш у ребенка первого месяца жизни из семейного контакта. *Журнал инфектологии*. 2021;13(2):149–153. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-149-153>.
 Iozefovich OV, Kharit SM, Bobova EI, Budnikova EA. Pertussis in a child of the first month of life from family contact. *Jurnal Infektologii*. 2021;13(2):149–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-149-153>.
6. Николаева ИВ, Шайхиева ГС. Коклюш на современном этапе. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(2):25–29. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).25-29](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).25-29).
 Nicolaeva IV, Shaikhieva GS. Pertussis at the present stage. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(2):25–29. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).25-29](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).25-29).
7. Васюнин АВ, Краснова ЕИ, Карпович ГС, Панасенко ЛМ, Михайленко МА, Помогаева АП. Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики коклюша на современном этапе. *Лечащий врач*. 2019;(1):14. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/01/15437183>.
 Vasyunin AV, Krasnova EI, Karpovich GS, Panasencko LM, Mikhailenko MA, Pomogayeva AP. Urgent issues of epidemiology, clinical picture, diagnostics and prevention of pertussis at the present stage. *Lechaschi Vrach*. 2019;(1):14. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/01/15437183>.
8. Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Никитюк НФ. Заболеваемость коклюшем в России, ее причины и пути снижения. *Медицинский альманах*. 2019;(3-4):24–32. Режим доступа: <https://medalmanac.ru/2019/09/15/N-3-4-60-сентябрь-2019/>.
 Alekseeva IA, Perelygina OV, Nikityuk NF. The incidence of whooping cough in Russia, its causes and ways to reduce it. *Medical Almanac*. 2019;(3-4):24–32. (In Russ.) Available at: <https://medalmanac.ru/2019/09/15/N-3-4-60-сентябрь-2019/>.
9. Астапов АА, Гаврилова ОА. Методика прогнозирования коклюша тяжелой степени у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019;7(4):661–667. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pspfju>.
 Astapov AA, Gavrilova OA. Methods for predicting severe pertussis in children. *Paediatrics Eastern Europe*. 2019;7(4):661–667. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pspfju>.
10. Гумерова ЛИ, Хазиахметова ЭР. Коклюш – актуальная проблема здравоохранения. *Устойчивое развитие науки и образования*. 2020;(3):66–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/fcpiaa>.
 Gumerova LI, Khaziahmetova ER. Whooping cough – an urgent health problem. *Sustainable Development: Design and Management*. 2020;(3):66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/fcpiaa>.
11. Бабаченко ИВ. Клинико-лабораторные особенности коклюшной инфекции у привитых детей. *Детские инфекции*. 2006;5(2):22–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/jxuyvm>.
 Babachenko IV. Clinical and laboratory features of pertussis infection in vaccinated children. *Children Infections*. 2006;5(2):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/jxuyvm>.
12. Таточенко ВК. Коклюш – недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):78–82. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975>.
 Tatochenko VK. Pertussis – infection not under complete control. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):78–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975>.
13. Мазанкова ЛН, Григорьев КИ. Коклюш: старая инфекция, новые проблемы. *Медицинская сестра*. 2018;20(2):19–24. <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-02-04>.
 Mazankova LN, Grigoryev KI. Pertussis: old infection, new problems. *Meditsinskaya Sestra*. 2018;20(2):19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-02-04>.
14. Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail. *Pediatrics*. 2012;129(5):968–970. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2594>.
15. Бабаченко ИВ, Харит СМ, Попова ОП, Грачева НМ, Малышев НА, Петрова МС и др. Коклюш у детей: клинические рекомендации. 2019. Режим доступа: <https://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.
16. Berti E, Venturini E, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Management and prevention of pertussis infection in neonates. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(12):1515–1531. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.979156>.
17. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM et al. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):328–338. <https://doi.org/10.1086/589753>.
18. Kline JM, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK. Pertussis: a reemerging infection. *Am Fam Physician*. 2013;88(8):507–514. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2013/1015/p507.pdf>.

19. Трунцева ЕС, Сагитова ГР, Хасьянов ЭА. Проблемы хронических бронхолегочных заболеваний у подростков. *Вестник современной клинической медицины*. 2009;2(3):37–39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-hronicheskikh-bronholegichnyh-zabolevaniy-u-podrostkov>.

Trountsova ES, Sagitova GR, Khasyanov EA. Problems of chronic bronchopulmonary diseases in adolescents. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2009;2(3):37–39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-hronicheskikh-bronholegichnyh-zabolevaniy-u-podrostkov>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Р. Сагитова
 Концепция и дизайн исследования – Г.Р. Сагитова, Д.М. Фараджова
 Написание текста – Г.Р. Сагитова, М.С. Угай
 Сбор и обработка материала – Н.В. Касаткина, В.М. Середа
 Обзор литературы – М.С. Угай, Ю.С. Гаврилова
 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, Maria S. Ugai
 Collection and processing of material – Natalya V. Kasatkina, Vasilii M. Sereda
 Literature review – Maria S. Ugai, Yulia S. Gavrilova
 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

Согласие пациента на публикацию: законные представители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.
Basic patient privacy consent: patient's legal representatives signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Сагитова Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; Sagitova-gulnara04@yandex.ru

Касаткина Наталья Валентиновна, заведующая структурным подразделением № 8, врач высшей категории; Областная клиническая инфекционная больница имени А.М. Ничоги; 414000, Россия, Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7; <https://orcid.org/0009-0009-1631-6951>; Natalya.kasatkina@mail.ru

Середа Василий Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8593-8601>; seredavm@mail.ru

Угай Мария Сергеевна, ординатор по специальности «Педиатрия», Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0009-0003-5145-4782>; mariya_ugai@mail.ru

Гаврилова Юлия Сергеевна, ординатор по специальности «Педиатрия», Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0009-0006-6844-4216>; yuliagavrilova2012@mail.ru

Фараджова Диана Мохуббатовна, студентка Высшей школы журналистики и массовых коммуникаций направления «Реклама и связи с общественностью», Санкт-Петербургский государственный университет; 199004, Россия, Санкт-Петербург, 1-я линия Васильевского острова, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-5613-4225>; 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; Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 41400, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; Sagitova-gulnara04@yandex.ru

Natalya V. Kasatkina, Head of Structural Unit 8, Doctor of the Highest Category, State Budgetary Healthcare Institution, Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A.M. Nichogi; 7, Nachalovskoye Shosse, Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-1631-6951>; Natalya.kasatkina@mail.ru

Vasilii M. Sereda, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Social Pediatrics and healthcare organizations, Saint Petersburg State Pediatrics; 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8593-8601>; seredavm@mail.ru

Maria S. Ugai, Resident in the Specialty "Pediatrics", Astrakhan State Medical University; Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 41400, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-5145-4782>; mariya_ugai@mail.ru

Yulia S. Gavrilova, Resident in the Specialty "Pediatrics", Astrakhan State Medical University; Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 41400, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-6844-4216>; yuliagavrilova2012@mail.ru

Diana M. Faradzhova, Student of Higher School of Journalism and Mass Communications, Advertising and Public Relations, St Petersburg State University; 26, 1-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199004, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5613-4225>; diana.alister@yahoo.com

Применение эндоскопической техники у детей с холестеатомой пирамиды височной кости

Х.М. Диаб^{1,2}, Н.А. Дайхес^{1,2}, О.А. Пашинина¹, Т.И. Гаращенко^{1,2}, О.С. Панина¹, С.В. Коханюк^{1✉},

skokhanyuk94@gmail.com, П.А. Сафарова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

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

Резюме

Введение. Эндоскопическая хирургия уха является перспективным методом лечения холестеатомы пирамиды височной кости у детей. Эндоскопическая ассистенция обеспечивает лучшую визуализацию и возможность манипуляций в скрытых областях сформированной полости и облегчить удаление матрикса холестеатомы из труднодоступных зон.

Цель. Систематизировать накопленные знания о клинической картине при холестеатоме пирамиды височной кости у детей, проанализировать современные методики лечения и возможные осложнения, а также оценить необходимость применения эндоскопической техники для контроля труднодоступных мест в пирамиде височной кости.

Материалы и методы. Проведена оценка результатов хирургического лечения холестеатомы пирамиды височной кости (ХПВК) в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах у детей. В исследование включено 26 детей в возрасте от 8 до 18 лет (средний возраст 13,1), 21 мальчик и 5 девочек. Динамическое наблюдение после операции составило не менее 2 лет. Проведена оценка функции мимической мускулатуры лица по шкале House – Brackmann до и после операции через 6 мес., проведена тональная аудиограмма до и после операции через 6 мес. Представлены доступы, вариант завершения операции, осложнения, процент рецидива.

Обсуждение. В послеоперационном периоде у 2 человек (7,7%) по результатам аудиометрии была норма слуха, у 1 (3,8%) – I степень тугоухости, у 5 (19,2%) – II степень тугоухости, у 6 (23,0%) – III степень тугоухости, у 7 (27,0%) – IV степень тугоухости, у 5 (19,2%) – глухота. Функция в послеоперационном периоде у 15 (57,0%) была нормальной, у 11 (43,0%) – от II до VI степени по House – Brackmann. Рецидив холестеатомы был выявлен у 8 пациентов (30,0%) через 1–2 года.

Выводы. У детей важна ранняя диагностика холестеатомы пирамиды височной кости для предотвращения риска развития осложнений. Использование эндоскопической ассистенции при удалении холестеатомы пирамиды височной кости дает преимущества: возможность удалить матрикс холестеатомы в скрытых областях, больший угол обзора и контроль этих областей, что тем самым минимизирует риски интраоперационных осложнений, позволяя максимально санировать патологический процесс.

Ключевые слова: холестеатома пирамиды височной кости, холестеатома у детей, эндоскопическая хирургия уха, эндоскопическая хирургия холестеатомы пирамиды височной кости

Для цитирования: Диаб ХМ, Дайхес НА, Пашинина ОА, Гаращенко ТИ, Панина ОС, Коханюк СВ, Сафарова ПА. Применение эндоскопической техники у детей с холестеатомой пирамиды височной кости. *Медицинский совет.* 2024;18(11):240–248. <https://doi.org/10.21518/ms2024-258>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The using of endoscopic technology in children with petrous bone cholesteatoma

Khassan M. Diab^{1,2}, Nikolai A. Daikhes^{1,2}, Olga A. Paschinina¹, Tatiana I. Garashchenko^{1,2}, Olga S. Panina¹,

Svetlana V. Kokhanyuk^{1✉}, skokhanyuk94@gmail.com, Patima A. Safarova¹

¹ The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

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

Abstract

Introduction. Endoscopic ear surgery is a promising treatment for petrous bone cholesteatoma in children. Endoscopic assistance provides better visualization and the ability to manipulate in hidden areas of the formed cavity and facilitate the removal of cholesteatoma matrix from hard-to-reach areas.

Aim. to systematize the accumulated knowledge about the clinical presentations of cholesteatoma of the temporal bone pyramid in children, review the modern methods of treatment and possible complications, and assess the necessity of applying endoscopic imaging devices to monitor hard-to-reach places in the temporal bone pyramid.

Materials and methods. The results of surgical treatment of petrous bone cholesteatoma (PBC) in the immediate and long-term postoperative periods in children were assessed. The study included 26 children aged 8 to 18 years (average age 13.1), 21 boys and 5 girls. Dynamic follow-up after surgery was at least two years. The function of facial muscles was assessed using the House –

Brackmann scale before and after surgery after 6 months, and a pure-tone audiogram was performed before and after surgery after 6 months. The approaches, options for completing the operation, complications, and relapse rates are presented.

The discussion of the results. In the postoperative period, 2 people (7.7%) had normal hearing according to audiometry results, 1 (3.8%) had I degree of hearing loss, 5 (19.2%) had II degree of hearing loss, 6 (23.0%), III degree of hearing loss, in 7 (27.0%) IV degree of hearing loss, in 5 (19.2%) deafness. Function in the postoperative period was normal in 15 (57.0%) and from House – Brackmann grades II to VI in 11 (43.0%). Recurrence of cholesteatoma was detected in eight patients (30.0%) after 1–2 years.

Conclusion. In children, early diagnosis of cholesteatoma of the petrous bone is important to prevent the risk of complications. The use of endoscopic assistance when removing cholesteatoma of the petrous bone provides advantages: the ability to remove the cholesteatoma matrix in hidden areas, provides a larger viewing angle and control of these areas, thereby minimizing the risks of intraoperative complications, allowing for maximum sanitization of the pathological process.

Keywords: petrous bone cholesteatoma, cholesteatoma in children, endoscopic ear surgery, endoscopic surgery for petrous bone cholesteatoma

For citation: Diab KM, Daikhes NA, Paschinina OA, Garashchenko TI, Panina OS, Kokhanyuk SV, Safarova PA. The using of endoscopic technology in children with petrous bone cholesteatoma. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):240–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-258>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Холестеатома пирамиды височной кости (ХПВК) представляет собой эпидермоидную кисту, которая развивается в каменной части височной кости и может быть как врожденной, так и приобретенной [1–3]. Холестеатомы, возникающие в этой области, имеют тенденцию к разрушению костных структур, поражению средней и задней черепных ямок, достигая обширных размеров [1, 2, 4–6].

У детей ежегодная заболеваемость холестеатомой, как сообщается, составляет 3–6 на 100 000. Врожденная холестеатома примерно в 1,4 раза более распространена у мужского пола, чем у женского [7, 8]. В последнее время ранняя диагностика ХПВК стала распространенной из-за широкого применения отоскопии и эндоскопии, а также более широкого использования аудиометрических систем скрининга у детей [9]. Кроме того, обычное использование компьютерной томографии (КТ) также повысило скорость обнаружения ХПВК на ранней стадии [10].

Существует классификация M. Sanna, где ХПВК разделены на 5 классов: SPL – супралабиринтный, IL – инфралабиринтный, ILA – инфралабиринтный апикальный, А – апикальный, М – массивный и 3 подкласса, которые являются уточняющими и добавляются к номеру класса при наличии холестеатомы ската (С), холестеатомы с распространением клиновидной пазухи (S), холестеатомы носоглотки (R) [2].

Классификация D. Moffat и W. Smith дополнительно разделяет супралабиринтные холестеатомы на простую супралабиринтную и супралабиринтную апикальную и отдельно выделяет массивную апикальную, другие группы не претерпели изменений [11].

Раннее удаление ХПВК с момента установки диагноза несет решающее значение для дальнейшей жизни пациента (предотвращение внутричерепных осложнений, дисфункции черепно-мозговых нервов, потери слуха), поскольку рост ХПВК сильно коррелирует с возрастом пациента [12]. Даже при раннем вмешательстве сохраняется риск рецидивирующей или рекуррентной холестеатомы. Рекуррентная холестеатома возникает в результате неполного хирургического удаления матрикса холестеатомы,

в то время как рецидивирующая холестеатома является результатом реформирования ретракционного кармана после полного предыдущего хирургического удаления [13]. Полное удаление ХПВК имеет важное значение, однако, исследования показывают, что пропорции рекуррентной и рецидивирующей холестеатомы меняются [14–17]. Причиной резидуальной холестеатомы остается трудный контроль матрикса холестеатомы в сложных или скрытых областях: область внутреннего слухового прохода, яремного отверстия, зона верхушки пирамиды, ската, клиновидной пазухи, мыщелка затылочной кости. Эндоскопическая хирургия в настоящее время применяется в отологии и является возможным вспомогательным вариантом лечения ХПВК, особенно в педиатрической группе [18–20]. Обычный микроскоп обеспечивает увеличенное изображение с отличным качеством; однако контроль некоторых зон может быть ограничен. Эндоскопические хирургические инструменты обеспечивают минимально инвазивный подход с широким хирургическим обзором [18–22].

Цель – систематизировать накопленные знания о клинической картине при ХПВК у детей, современных методиках лечения и возможных осложнениях, а также о необходимости применения эндоскопической техники для контроля труднодоступных мест в пирамиде височной кости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФМБА НМИЦО России, включало 26 пациентов возрастом до 18 лет, которые в период между 2016 и 2023 г. лечились от ХПВК.

Всем больным диагноз ХПВК был установлен на основании жалоб, анамнеза болезни пациентов, отомикроскопии, проведенных инструментальных исследований. Тщательно проводился сбор анамнеза болезни пациентов: ранее выполненные хирургические вмешательства. Всем пациентам до операции выполнялась аудиометрия, коронарная и аксиальная компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) области мосто-мозжечковых углов (ММУ) и височных костей,

выполнялась электронейромиография (ЭНМГ) пациентам с дисфункцией лицевого нерва, осмотр невролога.

Для определения степени распространенности холестеатомы, вовлеченности важных анатомических структур и определения оптимально возможной тактики хирургического лечения в НМИЦО ФМБА России разработана шкала оценки распространенности патологического процесса (CLIF (APO)) по данным КТ [23]. В основу данной шкалы включено 6 компонентов (структуры внутреннего уха, внутренняя сонная артерия (ВСА), яремное отверстие (ЯО), внутренний слуховой проход (ВСП), верхушка пирамиды, затылочный мыщелок), вовлеченность в процесс которых определяет хирургическую тактику и прогноз исходов заболевания. Цифра

● **Таблица 1.** Шкала распространенности патологического процесса CLIF(APO)

● **Table 1.** The Scale of Pathologic Process Extension CLIF(APO)

Буква	Обозначение	Вовлеченность в патологический процесс
C	Cochlea (улитка)	C0 – интактна; C1 – есть фистула; C2 – разрушена вся улитка
L	Labyrinth (преддверие и полукружные каналы)	L0 – интактен; L1 – разрушена 1 или 2 структуры (L – LSC; S – SSC; P – PSC; V – vestibule); L2 – массивное поражение
I	Internal auditory canal (ВСП)	I0 – интактен; I1 – разрушен, без поражения VII нерва; I2 – разрушен с вовлечением в процесс VII нерва
F	Jugular foramen (ЯО)	F0 – интактно; F1 – разрушена part nervosa (передний отдел ЯО); F2 – разрушена vascular part (задний отдел ЯО); F3 – полное разрушение ЯО с возможным вовлечением в процесс, проходящей яремной вены и трех нижних черепно-мозговых нервов: языкоглоточного (IX); блуждающего (X), добавочного (XI) пара
	Расширение	
A	Internal carotid artery (ВСА)	A0 – канал интактен; A1 – канал разрушен в c1 сегменте (вертикальный отдел); A2 – канал разрушен в c2 сегменте (горизонтальный отдел); A3 – разрушены оба отдела
P	Petrous apex (вершина каменистой части височной кости)	P0 – интактна; P1 – разрушена в области передней грани (давление тройничного нерва, где располагается (Gaserian ganglion) узел тройничного нерва (V пара черепно-мозговых нервов); P2 – разрушена в области верхушки или рваного отверстия с возможностью перехода процесса на клиновидную кость; P3 – разрушена в области задней грани вершины с вовлечением в процесс внутреннего слухового отверстия
O	Occipital condyle (мышцелок затылочной кости)	O0 – интактен; O1 – разрушен

рядом с компонентом указывает на сохранность или разрушение той или иной анатомической структуры. Для упрощения восприятия в случае отсутствия признаков деструкции рекомендуется пропускать 0 (табл. 1).

В зависимости от типа холестеатомы применялись различные виды доступов. Операция проводилась под эндотрахеальным наркозом, интраоперационно применялась навигационная система, система нейромониторинга лицевого нерва, микроскопическая и эндоскопическая техника (использовались жесткие эндоскопы диаметром 4 мм с углами 0°, 30°, 45°, 70°).

Были измерены послеоперационная функция лица по шкале House – Brackmann, потеря слуха по результату тональной пороговой аудиометрии, процент рецидива холестеатомы по данным МРТ в NON EPI DWI режиме, осложнения и вариант окончания операции. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версия 19.0. При подтверждении нормального распределения значений признака в исследуемых группах проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов колебался от 8 до 18 лет (средний возраст 13,1), в группу входили 5 девочек и 21 мальчик. Наиболее частыми симптомами были отделяемое из уха у 9 (38,0%), потеря слуха у 26 (100%) и снижение функции мимической мускулатуры у 8 (31,0%). Из 26 пациентов 19 ранее были оперированы (от 1 до 5 операций) по месту жительства.

Пациенты распределены на следующие группы ХПБК по классификации Moffat:

- IL – инфралабиринтная (11),
- ILA – инфралабиринтная апикальная (0),
- M – массивная (0),
- MA – массивная апикальная (0),
- A – апикальная (0),
- SP – супралабиринтная (13),
- SPA – супралабиринтная апикальная (2) (табл. 2).

Также пациенты были классифицированы на дооперационном этапе по шкале CLIF(APO) по данным КТ (табл. 3).

По шкале CLIF(APO) у 7 (27,0%) пациентов была разрушена улитка, у 13 (50,0%) пациентов – преддверие и полукружные каналы, у 7 (27,0%) пациентов – внутренний

● **Таблица 2.** Распределение холестеатом пирамиды височной кости у детей по классификации Moffat

● **Table 2.** Types of petrous bone cholesteatoma in children according to the Moffat classification

Количество	IL	ILA	M	MA	A	SP	SPA
n	11	0	0	0	0	13	2
%	42,0	0	0	0	0	50,0	8,0

Примечание. SP – супралабиринтная ХПБК, SPA – супралабиринтная апикальная ХПБК, IL – инфралабиринтная ХПБК, ILA – инфралабиринтная апикальная ХПБК, A – апикальная ХПБК, M – массивная ХПБК, MA – массивная апикальная ХПБК.

слуховой проход, у 4 (15,4%) пациентов – *pars nervosa*, а у 7 (27,0%) – *part vascular* ЯО, у 4 (15,4%) пациентов – канал ВСА в вертикальном сегменте. Верхушка пирамиды и мыщелок затылочной кости не были вовлечены в патологический процесс (табл. 4).

Предоперационные и послеоперационные пороги слуха оценивали по результатам аудиограммы чистого тона. У всех пациентов на дооперационном этапе было снижение слуха на пораженном ухе от II степени до глухоты. Глухота отмечалась у 3 (11,5%) пациентов с разрушенной

● **Таблица 3.** Типы холестеатом пирамиды височной кости у детей, распределенные по шкале CLIF(APO)

● **Table 3.** Types of petrous bone cholesteatoma in children according to the CLIF(APO) scale

Тип ХПБК по шкале CLIF(APO)	n = 26	%
CL1IF	8	31,0
C1L1IF	2	8,0
C1L1I1F	3	12,0
C1L1I1F(A1PO)	2	8,0
CLIF1	4	15,0
CLIF1(A1PO)	2	8,0
CLIF2	5	19,0

● **Таблица 4.** Поражение отдельных структур височной кости у детей с холестеатомой пирамиды височной кости по шкале CLIF(APO) по данным компьютерной томографии

● **Table 4.** Involvement of anatomical structures of the temporal bone in children with petrous bone cholesteatoma according to computed tomography data(CLIF(APO))

Структуры височной кости	Вовлеченность в патологический процесс структур височной кости			
	0	1	2	3
C	19	7	-	-
L	13	13	0	-
I	19	7	-	-
F	15	4	7	0
A	22	4	0	0
P	26	0	-	-
O	26	0	-	-

● **Таблица 5.** Степень потери слуха у пациентов до и после хирургического вмешательства

● **Table 5.** Degree of hearing loss in patients before and after surgery

Слух (n = 26)	До операции, n (%)	После операции, n (%)
Норма слуха	0 (0)	2 (7,7)
I	4 (15,4)	1 (3,8)
II	5 (19,2)	5 (19,2)
III	5 (19,2)	6 (23,0)
IV	8 (30,8)	7 (27,0)
abs	4 (15,4)	5 (19,2)

улиткой, преддверием и внутренним слуховым проходом, у 2 (7,7%) с разрушенным преддверием и полукружными каналами по шкале CLIF(APO) с супралабиринтной и супралабиринтной апикальной ХПБК (табл. 5).

У 18 (69,0%) пациентов функция лица до операции являлась нормальной (I степени по шкале House – Brackmann), у 8 (31%) отмечалась дисфункция мимической мускулатуры по шкале House – Brackmann от II до IV степени. В послеоперационном периоде результаты оценивались через 6 мес. (табл. 6). Изменение функции мимической мускулатуры лица у 2 пациентов с IV степени до V и VI степени после операции было связано с разрушением внутреннего слухового прохода патологическим процессом.

Были выполнены следующие хирургические доступы: антростоидэктомия без сохранения задней стенки наружного слухового прохода (RO) у 9 (35,0%) пациентов, инфралабиринтный доступ (IC) у 2 (8,0%) пациентов, транслабиринтный доступ (TL) у 4 (15,0%) пациентов, трансмастоидальный транскуловой супрагеникулярный доступ (TM + TC + SG) у 8 (31,0%) пациентов, ретрофациальный доступ (RF) у 3 (11,0%) пациентов (табл. 7, 8).

У всех пациентов интраоперационно проводилась эндоскопическая ревизия труднодоступных зон. У пациентов с супралабиринтной ХПБК выполнялась ревизия лабиринтного, тимпанального отдела и первого колена лицевого нерва, супралабиринтного клеточного тракта, слуховой капсулы и твердой мозговой оболочки средней черепной ямки, с супралабиринтной апикальной ХПБК – область ВСП, ВСА в вертикальном отделе, с инфралабиринтной ХПБК эндоскопический контроль проводился инфралабиринтного клеточного пространства, сигмовидного

● **Таблица 6.** Функция мимической мускулатуры лица у пациентов до и после операции по шкале House – Brackmann

● **Table 6.** Function of the facial nerve in patients before and after surgery according to the House – Brackmann scale

Функция лица по шкале House – Brackmann (n = 26)	До операции, n (%)	После операции, n (%)
I	18 (69,0)	15 (57,0)
II	2 (7,7)	1 (3,8)
III	4 (15,3)	6 (23,0)
IV	2 (7,7)	1 (3,8)
V	0 (0)	1 (3,8)
VI	0 (0)	2 (7,7)

● **Таблица 7.** Выполненные хирургические доступы у детей с холестеатомой пирамиды височной кости

● **Table 7.** Surgical approaches performed in children with petrous bone cholesteatoma

Количество	RO	IC	RF	TL	TM + TC + TG
n	9	2	3	4	8
%	35,0	8,0	11,0	15,0	31,0

Примечание. RO – антростоидэктомия без сохранения задней стенки наружного слухового прохода, IC – инфралабиринтный доступ, TL – транслабиринтный доступ, TM + TC + SG – трансмастоидальный транскуловой супрагеникулярный доступ, RF – ретрофациальный доступ.

● **Таблица 8.** Типы холестеатомы пирамиды височной кости, шкала распространенности патологического процесса CLIF(APO) и выполненный хирургический доступ

● **Table 8.** Types of petrous bone cholesteatoma, CLIF(APO) pathological process prevalence scale and performed surgical approaches

Тип ХПБК	Шкала CLIF(APO)	Выполненные хирургические доступы				
		RO	IC	RF	TL	TM + TC + SG
SL	CL1IF	4	-	-	-	4
SL	C1L1IF	-	-	-	-	2
SL	C1L1I1F	-	-	-	2	1
SLA	C1L1I1F(A1PO)	-	-	-	2	-
IL	CLIF1	2	2	-	-	-
IL	CLIF1(A1PO)	2	-	-	-	-
IL	CLIF2	1	-	3	-	1

синуса, луковицы яремной вены, твердой мозговой оболочки задней черепной ямки, ВСА в вертикальном отделе, нижних черепно-мозговых нервов (IX, X, XI), мастоидального отдела лицевого нерва.

У 6 (23,0%) пациентов была выполнена декомпрессия лицевого нерва, у одного (4,3%) – лицевой нерв ушит конец в конец, у 19 (73,0%) пациентов вмешательства на лицевом нерве не проводились.

Облитерация полости аутожиром и ушивание наружного слухового прохода по технике «cull-de-sac» проводились у 3 пациентов (11,5%) с глухотой и интраоперационной ликвореей, остальным 23 пациентам (85,5%) выполнена тимпанопластика.

Послеоперационное осложнение в виде воспаления послеоперационной раны отмечалось у 1 пациента (3,8%). Рецидив холестеатомы был выявлен у 8 пациентов (30,0%) через 1–2 года. Выявлен рецидив области ВСП у 1 (12,5%) пациента с супралабиринтной апикальной ХПБК, 2 (25,0%) случая рецидива на адвентиции луковицы яремной вены с инфралабиринтной ХПБК, 2 (25,0%) случая рецидива на уровне лабиринтного отдела лицевого нерва и 3 (37,5%) – на уровне поражения внутреннего слухового прохода у пациентов с супралабиринтной ХПБК.

Все пациенты с рецидивом холестеатомы пирамиды были оперированы повторно. На данный момент все пациенты находятся на динамическом наблюдении.

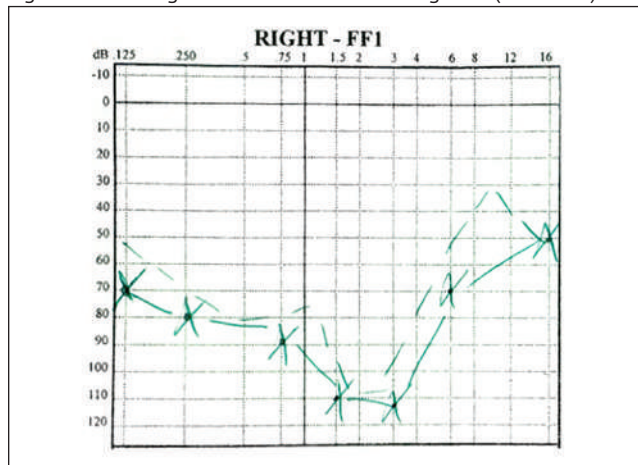
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 14 лет, поступил в НМИЦО ФМБА с жалобами на снижение слуха справа, периодическое отделяемое из правого уха. Из анамнеза известно, что пациент оперирован трижды по месту жительства без положительного результата. Пациенту проведено обследование: отомикроскопия, мультиспиральная компьютерная томограмма (МСКТ) височных костей, МРТ области височных костей, МРТ ММУ, тональная пороговая аудиометрия (рис. 1–5). При поступлении пациенту установлен диагноз: «хронический правосторонний гнойный средний

отит (супралабиринтная холестеатома пирамиды височной кости (CL1IF))». Операция на правом ухе от 2017, 2018 и 2021 гг. Согласно шкале, разработанной на базе ФМБА НМИЦО России, пациент отнесен группе CL1IF.

● **Рисунок 1.** Пациент М., 14 лет. Тональная пороговая аудиометрия: правосторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени (глухота)

● **Figure 1.** Patient M., 14 years old. Pure-tone audiometry: right-side IV degree sensorineural hearing loss (deafness)



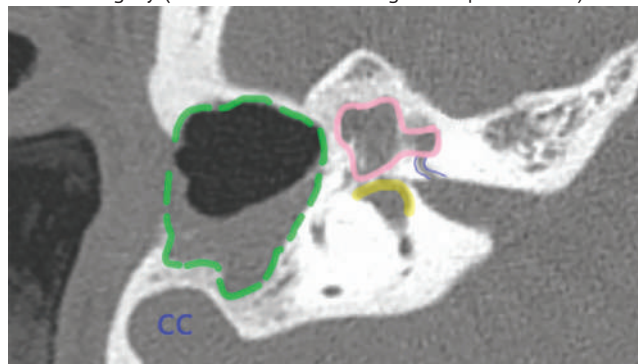
● **Рисунок 2.** Пациент М., 14 лет. Отомикроскопия до операции

● **Figure 2.** Patient M., 14 years old. Otomicroscopy before surgery



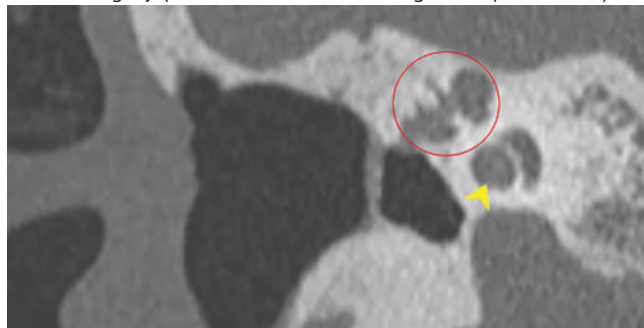
● **Рисунок 3.** Пациент М., 14 лет. Компьютерная томография до операции (аксиальный срез правой височной кости)

● **Figure 3.** Patient M., 14 years old. Computed tomography before surgery (axial section of the right temporal bone)



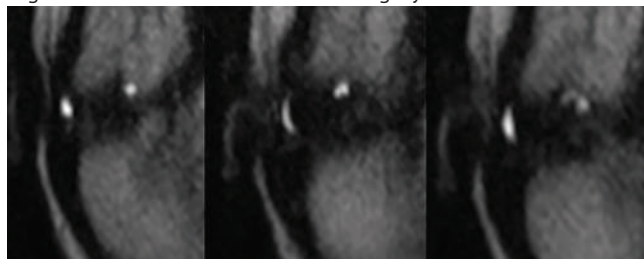
Примечание. Зеленый пунктир – послеоперационная радикальная полость, розовый контур – патологический субстрат, распространяющийся в супралабиринтное пространство, желтая линия – область преддверия, синее выделение – проекция лабиринтного отдела канала лицевого нерва; CC – сигмовидный синус.

- **Рисунок 4.** Пациент М., 14 лет. Компьютерная томография до операции (коронарный срез правой височной кости)
- **Figure 4.** Patient M., 14 years old. Computed tomography before surgery (coronal section of the right temporal bone)



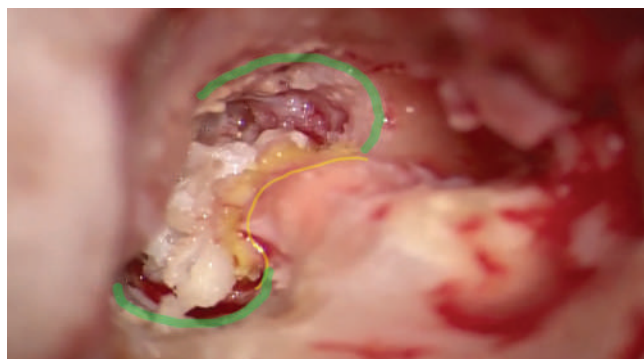
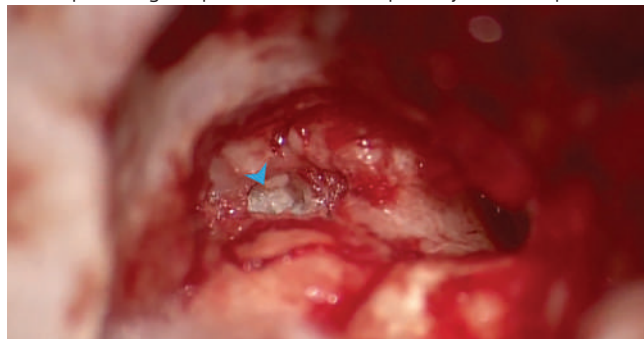
Примечание. Красным выделен патологический субстрат в супралабиринтном пространстве, желтая стрелка – улитка.

- **Рисунок 5.** Пациент М., 14 лет. Магнитно-резонансная томография в режиме non-EPI-DWI до операции
- **Figure 5.** Patient M., 14 years old. Magnetic resonance imaging in non-EPI-DWI mode before surgery



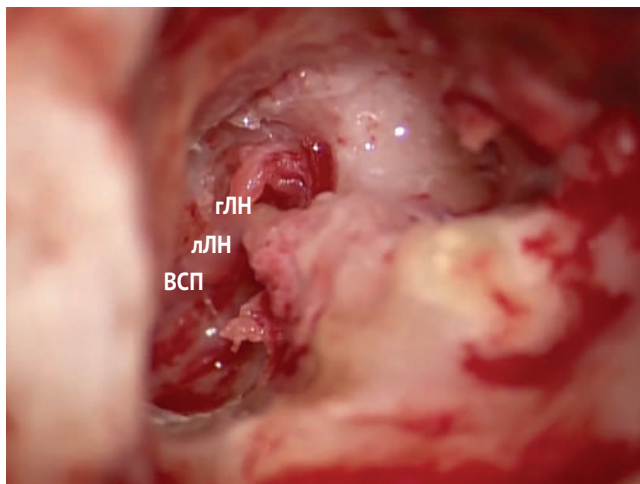
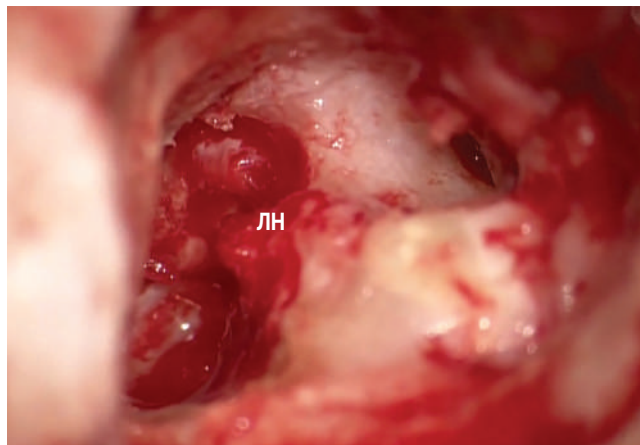
Примечание. Определяется ограничение диффузии в супралабиринтном пространстве и послеоперационной полости, что соответствует холестеатоме.

- **Рисунок 6.** Пациент М., 14 лет. Интраоперационное фото: распространение патологического процесса в супралабиринтное пространство
- **Figure 6.** Patient M., 14 years old. Intraoperative photo: spread of the pathological process into the supralabyrinthine space



Примечание. Зеленым выделено супралабиринтное пространство, стрелкой указаны холестеатомные массы.

- **Рисунок 7.** Пациент М., 14 лет. Интраоперационное фото: после удаления холестеатомы визуализированы структуры пирамиды височной кости
- **Figure 7.** Patient M., 14 years old. Intraoperative photo: after removal of cholesteatoma, the structures of the temporal bone are visualized



- **Рисунок 8.** Пациент М., 14 лет. Ревизия скрытых пространств операционной полости под контролем эндоскопической техники после удаления холестеатомы
- **Figure 8.** Patient M., 14 years old. Endoscopic revision of hidden areas after cholesteatoma removal



Отомикроскопия показала, что послеоперационная полость свободная, неотимпанальная мембрана состоятельная, влажная, слизистое отделяемое из грануляций в мастоидальном отделе полости, которая частично эпидермизирована. Признаков пареза мимической мускулатуры нет. Спонтанного нистагма нет.

Проведено хирургическое лечение под эндотрахеальным наркозом с использованием микроскопической и эндоскопической техники, навигационной системы и системы мониторинга лицевого нерва. Вскрыта послеоперационная полость, выполненная в ходе предыдущих операций, заполненная холестеатомными массами, которые распространялись медиально по супралабиринтному ячеистому тракту. Холестеатомные массы разрушили верхний полукружный канал, преддверие. Выполнено сглаживание костных стенок трепанационной полости, вскрытие недовскрытых клеток сосцевидного отростка. Учитывая данные дооперационных исследований и глухоту на пораженное ухо, принято решение выполнить транслабиринтный доступ для адекватной санации супралабиринтного ячеистого тракта. Под контролем нейромониторинга произведено удаление матрикса холестеатомы с канала лицевого нерва (коленчатого ганглия и лабиринтного отдела), твердой мозговой оболочки средней черепной ямки (ТМО СЧЯ), произведена санация супралабиринтного ячеистого тракта с помощью эндоскопа 30 и 45 градусов. Под эндоскопической ассистенцией выполнено удаление остатка матрикса латеральнее лабиринтного отдела лицевого нерва, книзу от первого коленчатого ганглия, санация матрикса холестеатомы с ТМО СЧЯ, области разрушенного преддверия. Ствол лицевого нерва сохранен. Операция завершена тимпанопластикой (рис. 6–8).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Функция мимической мускулатуры лица у пациента в норме. Пациент выписан на 7-е сут. после операции. На данный момент времени находится на динамическом наблюдении, данных за рецидив холестеатомы нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

ХПБК у детей проявляется более агрессивными разрушениями структур височной кости, чем у взрослых, и с более высоким риском рецидивов [20, 24]. Раннее выявление холестеатомы имеет важное значение, в случае позднего обнаружения возрастает риск развития интракраниальных осложнений, поражения черепно-мозговых нервов, в том числе лицевого нерва, потери слуха вплоть до глухоты [9, 25–27]. Основная сложность хирургического лечения данной патологии заключается в необходимости радикального удаления патологического процесса и сохранения жизненно важных структур пирамиды височной

кости. Визуализация скрытых зон височной кости с использованием только микроскопической техники является сложной задачей из-за рабочего угла микроскопа. Благодаря использованию эндоскопической техники стало возможным санировать труднодоступные зоны от матрикса холестеатомы более щадящим подходом [28, 29]. Представленный клинический случай демонстрирует целесообразность использования угловых (0°, 30°, 45°, 70°) жестких эндоскопов при удалении холестеатомы за счет улучшения обзора супралабиринтного пространства, ТМО СЧЯ, лабиринтного, тимпанального отдела лицевого нерва и области первого колена.

Использование эндоскопа иногда позволяет проводить нестандартные доступы для удаления патологического процесса, при этом удается санировать всю холестеатому и сохранить часть определенных костных структур, которые обычно удаляются, что дает результаты по слуху и функции лицевого нерва. Эндоскопическая техника также применима при повторных ревизионных операциях, она позволяет санировать такие труднодоступные зоны, как верхушка пирамиды, область внутреннего слухового прохода, яремное отверстие, канал лицевого нерва, где обнаруживается рецидив холестеатомы.

Во всех случаях ХПБК компьютерная томография позволяет оценить поражение структур височной кости, классифицировать тип поражения холестеатомы пирамиды и спланировать хирургический доступ с возможными функциональными исходами. Также для диагностики ХПБК обязательно используется МРТ области височных костей, ММУ в NON EPI DWI. Это информативно как для локализации и диагностики заболевания, так и для наблюдения за рецидивами [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тщательные исследования следует проводить у детей с такими симптомами, как потеря слуха, паралич лицевого нерва и отделяемое из уха. Ранняя диагностика важна для предотвращения риска развития осложнений. Использование эндоскопической ассистенции при удалении ХПБК является целесообразным и оправданным, поскольку возможен контроль полного удаления матрикса холестеатомы в скрытых областях (всех отделов лицевого нерва, верхушки пирамиды, яремного отверстия, внутреннего слухового прохода, канала внутренней сонной артерии (вертикальный и горизонтальный сегменты), инфралабиринтного и супралабиринтного ячеистого тракта), где чаще всего не полностью контролируется удаление холестеатомы, что приводит к рецидивизму.



Поступила / Received 11.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2024
Принята в печать / Accepted 10.06.2024

Список литературы / References

1. Sanna M, Zini C, Gamoletti R, Frau N, Taibah A, Russo A, Pasanisi E. Petrous bone cholesteatoma. *Skull Base Surg.* 1993;3(4):201–213. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1060585>.
2. Sanna M, Pandya Y, Mancini F, Sequino G, Piccirillo E. Petrous bone cholesteatoma: classification, management and review of the literature. *Audiol Neurotol.* 2011;16(2):124–136. <https://doi.org/10.1159/000315900>.
3. Sabir BI, Rahmat K, Bux SI, Rajagopal NS, Looi LM, Sia SF. A giant mastoid cholesteatoma with posterior cranial extension causing mass effect and obstructive hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(10):2192–2196. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.05.023>.
4. Magliulo G. Petrous bone cholesteatoma: clinical longitudinal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(2):115–120. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0168-x>.

5. Magliulo G, Terranova G, Sepe C, Cordeschi S, Cristofar P. Petrous bone cholesteatoma and facial paralysis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1998;23(3):253–258. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.1998.00144.x>.
6. Geven LI, Mulder JS, Graamans K. Giant cholesteatoma: recommendations for follow-up. *Skull Base*. 2008;18(5):353–359. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1086054>.
7. Tos M. Incidence, etiology and pathogenesis of cholesteatoma in children. *Adv Otorhinolaryngol*. 1988;40:110–107. <https://doi.org/10.1159/000415679>.
8. McCabe R, Lee DJ, Fina M. The Endoscopic Management of Congenital Cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021;54(1):111–123. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2020.09.012>.
9. Hao J, Chen M, Liu B, Yang Y, Liu W, Zhang J, Ni X. The Significance of Staging in the Treatment of Congenital Cholesteatoma in Children. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(10_suppl):1125S–1131S. <https://doi.org/10.1177/0145561320933965>.
10. Tos M. A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma. *Laryngoscope*. 2000;110(11):1890–1897. <https://doi.org/10.1097/00005537-200011000-00023>.
11. Moffat D, Jones S, Smith W. Petrous temporal bone cholesteatoma: a new classification and long-term surgical outcomes. *Skull Base*. 2008;18(2):107–115. <https://doi.org/10.1055/s-2007-991112>.
12. Lim HW, Yoon TH, Kang WS. Congenital cholesteatoma: clinical features and growth patterns. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(5):538–542. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2012.01.001>.
13. Yung M, Tono T, Olszewska E, Yamamoto Y, Sudhoff H, Sakagami M et al. EAONO/JOS joint consensus statements on the definitions, classification and staging of middle ear cholesteatoma. *J Int Adv Otol*. 2017;13(1):1–8. <https://doi.org/10.5152/iao.2017.3363>.
14. Shin CH, Kang WS, Park HJ, Chung JW, Ahn JH. Is there a clinical difference in paediatric congenital cholesteatoma according to age? *J Laryngol Otol*. 2023;137(6):643–650. <https://doi.org/10.1017/S0022215122001840>.
15. Gilberto N, Custódio S, Colaço T, Santos R, Sousa P, Escada P. Middle ear congenital cholesteatoma: systematic review, meta-analysis and insights on its pathogenesis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(4):987–998. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05792-4>.
16. Ide S, Ganaha A, Tono T, Goto T, Nagai N, Matsuda K et al. Value of DW-MRI in the preoperative evaluation of congenital cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;124:34–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.05.017>.
17. Göçmen H, Kiliç R, Özdek A, Kizilkaya Z, Safak MA, Samim E. Surgical treatment of cholesteatoma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(8):867–872. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(03\)00130-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(03)00130-7).
18. Hunter JB, Zuniga MG, Sweeney AD, Bertrand NM, Wanna GB, Haynes DS et al. Pediatric endoscopic cholesteatoma surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(6):1121–1127. <https://doi.org/10.1177/014599816631941>.
19. James AL, Cushing S, Papsin BC. Residual cholesteatoma after endoscope-guided surgery in children. *Otol Neurotol*. 2016;37(2):196–201. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000948>.
20. Kozin ED, Gulati S, Kaplan AB, Lehmann AE, Remenschneider AK, Landegger LD et al. Systematic review of outcomes following observational and operative endoscopic middle ear surgery. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1205–1214. <https://doi.org/10.1002/lary.25048>.
21. Tarabichi M. Endoscopic management of limited attic cholesteatoma. *Laryngoscope*. 2004;114(7):1157–1162. <https://doi.org/10.1097/00005537-200407000-00005>.
22. Park JH, Ahn J, Moon JJ. Transcanal Endoscopic Ear Surgery for Congenital Cholesteatoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2018;11(4):233–241. <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00122>.
23. Диаб ХМ, Панина ОС, Пашинина ОА. Модифицированная классификация инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости и шкала распространенности патологического процесса. *Медицинский совет*. 2020;16(8):86–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-86-94>.
24. Diab KM, Panina OS, Pashchinina OA. Modified classification of infralabyrinthine cholesteatoma and scale of cholesteatoma extension. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-86-94>.
25. Orobello N, Harrington C, Reilly BK. Updates in paediatric cholesteatoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;30(6):422–425. <https://doi.org/10.1097/MO0.0000000000000850>.
26. Choi Y, Kwak MY, Kang WS, Chung JW. Endoscopic Ear Surgery for Congenital Cholesteatoma in Children. *J Int Adv Otol*. 2022;18(3):236–242. <https://doi.org/10.5152/iao.2022.21302>.
27. Kazahaya K. Lateral Skull Base Approaches in Pediatric Skull Base Surgery. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;79(1):47–57. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1624572>.
28. Campion T, Taranath A, Pinelli L, Ugga L, Nash R, Talenti G, Dahmouh H, D'Arco F. Imaging of temporal bone inflammations in children: a pictorial review. *Neuroradiology*. 2019;61(9):959–970. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02258-1>.
29. Grauvogel J, Scheiwe C, Masalha W, Grauvogel T, Kaminsky J, Vasilikos I. Piezosurgery, neuroendoscopy, and neuronavigation-assisted intracranial approach for removal of a recurrent petrous apex cholesteatoma: technical note. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;21(3):322–328. <https://doi.org/10.3171/2017.8.PEDS17327>.
30. Грачев НС, Полев ГА, Морозов ИИ, Самарин АЕ, Ворожцов ИН, Щербakov DA. Опыт применения эндоскопической техники в отоларингологии у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(1):88–93. Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/otorino20208501188>.
31. Grachev NS, Polev GA, Morozov II, Samarina AE, Vorozhtsov IN, Shcherbakov DA. Our first experience with endoscopic ear surgery. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(1):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208501188>.
32. Dhepnorarat RC, Wood B, Rajan GP. Postoperative non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging changes after cholesteatoma surgery: implications for cholesteatoma screening. *Otol Neurotol*. 2009;30(1):54–58. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31818edf4a>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, О.А. Пашинина, Т.И. Гаращенко

Концепция и дизайн исследования – О.А. Пашинина, Т.И. Гаращенко

Написание текста – С.В. Коханюк, П.А. Сафарова, О.С. Панина

Сбор и обработка материала – С.В. Коханюк, П.А. Сафарова, О.С. Панина

Обзор литературы – С.В. Коханюк, П.А. Сафарова, О.С. Панина

Анализ материала – О.А. Пашинина, С.В. Коханюк

Статистическая обработка – О.А. Пашинина, О.С. Панина

Редактирование – О.А. Пашинина, Т.И. Гаращенко

Утверждение окончательного варианта статьи – Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, О.А. Пашинина, Т.И. Гаращенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Khassan M. Diab, Nikolai A. Daikhes, Olga A. Paschinina, Tatiana I. Garashchenko

Study concept and design – Olga A. Paschinina, Tatiana I. Garashchenko

Text development – Svetlana V. Kokhanyuk, Patima A. Safarova, Olga S. Panina

Collection and processing of material – Svetlana V. Kokhanyuk, Patima A. Safarova, Olga S. Panina

Literature review – Svetlana V. Kokhanyuk, Patima A. Safarova, Olga S. Panina

Material analysis – Olga A. Paschinina, Svetlana V. Kokhanyuk

Statistical processing – Olga A. Paschinina, Olga S. Panina

Editing – Olga A. Paschinina, Tatiana I. Garashchenko

Approval of the final version of the article – Khassan M. Diab, Nikolai A. Daikhes, Olga A. Paschinina, Tatiana I. Garashchenko

Согласие пациентов на публикацию: родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию данных.

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

Информация об авторах:

Диаб Хассан Мохамед Али, д.м.н., заместитель директора по международным отношениям, руководитель НКО «Патологии уха и основания черепа», Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии постдипломного образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2790-7900>; Hasandiab@mail.ru

Дайхес Николай Аркадьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; заведующий кафедрой оториноларингологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>; admin@otolar.ru

Пашинина Ольга Александровна, к.м.н., заведующая отделом «Патологии уха и основания черепа», Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3608-2744>; Olga83@mail.ru

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>; 9040100@mail.ru

Панина Ольга Сергеевна, врач-оториноларинголог, младший научный сотрудник научно-клинического отдела «Патологии уха и основания черепа», Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5177-4255>; dr.panina@gmail.com

Коханюк Светлана Витальевна, врач-оториноларинголог, младший научный сотрудник научно-клинического отдела «Патологии уха и основания черепа», Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7171-9619>; skokhanyuk94@gmail.com

Сафарова Патима Ахмедовна, врач-оториноларинголог детского отделения «Патологии уха и основания черепа», Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2297-1601>; lagieva.patima@yandex.ru

Information about the authors:

Khassan M. Diab, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for International Affairs, Chief of the Scientific Department of Otolaryngology and Skull Base pathologies, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Postgraduate Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2790-7900>; hasandiab@mail.ru

Nikolai A. Daikhes, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>; otolaru@yandex.ru

Olga A. Paschinina, Cand. Sci. (Med.), Chief of the Clinical Department of Otolaryngology and Skull Base pathologies, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3608-2744>; otolaru@yandex.ru

Tatiana I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>; 9040100@mail.ru

Olga S. Panina, Otorhinolaryngologist, Junior Researcher at the Scientific and Clinical Department of "Pathology of the ear and skull base", The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5177-4255>; dr.panina@gmail.com

Svetlana V. Kokhanyuk, Otorhinolaryngologist, Junior Researcher at the Scientific and Clinical Department of "Pathology of the Ear and Skull Base", The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7171-9619>; skokhanyuk94@gmail.com

Patima A. Safarova, Otorhinolaryngologist, Pediatric Department of "Pathology of the ear and skull base", The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2297-1601>; lagieva.patima@yandex.ru

Применение онлайн-сервиса «Робот Айли прокачивает речь» для развития детей-дошкольников

М.П. Туктарова¹, <https://orcid.org/0009-0005-6654-7724>, il@innolingvo.ru

В.В. Брагина², <https://orcid.org/0009-0002-2880-8194>, bragina.varvara@phystech.edu

Д.А. Ли², <https://orcid.org/0009-0008-6791-898X>, dlee9370@gmail.com

¹ ООО «Инно Лингво»; 117303, Россия, Москва, ул. Болотниковская, д. 31

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет); 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

Резюме

В статье рассматривается применение Minimum Viable Product (MVP) сервиса «Робот Айли прокачивает речь» для развития речи детей-дошкольников. Данный проект ставит своей целью развитие навыков грамотной речи, вспомогательного инструмента легкой коррекции речи на родном (русском) языке и ассоциативно-объектного мышления у детей от 3 лет, а также увеличения словарного запаса детей старших возрастов – до 7 лет. В дошкольном возрасте одним из важных видов деятельности является игра в роли с сюжетом, которая помогает детям ориентироваться в социальных отношениях и осознавать ценности и мотивы человеческой деятельности через принятие определенной роли. С развитием технологий наиболее доступным и набирающим популярность методом обучения детей от 3 до 7 лет становятся онлайн-платформы и приложения. Наполнение тематических уровней в приложении охватывает различные сферы повседневной жизни, что помогает ребенку развивать важные ситуативные и социальные навыки, а игровой формат – повысить внутреннюю мотивацию к обучению. Сервис «Робот Айли прокачивает речь» использует модели искусственного интеллекта, чтобы создавать увлекательную и эффективную среду обучения для детей, и в то же время является информативным вспомогательным инструментом для родителей и специалистов по работе с речью. Цель статьи – описать принцип работы данного онлайн-сервиса, оценить его функционирование, проанализировать возможное применение, выявить преимущества и недостатки.

Ключевые слова: речь, дошкольники, онлайн-сервис, информация, образование, интеллект, развитие

Для цитирования: Туктарова МП, Брагина ВВ, Ли ДА. Применение онлайн-сервиса «Робот Айли прокачивает речь» для развития детей-дошкольников. *Медицинский совет*. 2024;18(11):249–252. <https://doi.org/10.21518/ms2024-235>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Minimum viable product “Ailey Robot Improves Verbal Skills” for the development of preschool children

Margarita P. Tuktarova¹, <https://orcid.org/0009-0005-6654-7724>, il@innolingvo.ru

Varvara V. Bragina², <https://orcid.org/0009-0002-2880-8194>, bragina.varvara@phystech.edu

Diana A. Li², <https://orcid.org/0009-0008-6791-898X>, dlee9370@gmail.com

¹ Inno Lingvo LLC; 31, Bolotnikovskaya St., Moscow, 117303, Russia

² Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia

Abstract

This paper specifically examines MVP “Ailey Robot Improves Verbal Skills” as a tool for preschool aged children’s verbal skills development. Initial project aims to develop competent verbal skills as an aid tool for simple verbal correction in native (Russian) language and the associative object thinking improvement for children aged 3 years old, as well as is objected to increase the vocabulary of older children (up to seven aged ones). One of most significant activities for preschoolers is a role-playing game with a plot helping children to orient in social relations and estimate human activity values and motives through the acceptance of a certain role. With technological development, online platforms and applications are becoming the most accessible and increasingly popular method of teaching children from 3 to 7 years old. The content of thematic levels in the application covers various areas of daily life, which helps the child develop important situational and social skills, while the game format increases internal motivation to learn. The “Ailey Robot Improves Verbal Skills” service uses artificial intelligence models to create an exciting and effective learning environment for children and serves as an informative auxiliary tool for parents and speech specialists. In this paper we aimed to review this online application’s main features, analyze its performance, and identify its pros & cons.

Keywords: speech, preschoolers, online services, information, verbal skills, education, intelligence

For citation: Tuktarova MP, Bragina VV, Li DA. Minimum viable product "Ailey Robot Improves Verbal Skills" for the development of preschool children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):249–252. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-235>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В период дошкольного развития дети активно учатся говорить, расширяют свой словарный запас и улучшают свои навыки в области фонетики, лексики и грамматики. Полноценное овладение родным языком в этом возрасте является ключевым фактором успешного развития интеллектуальных, эстетических и моральных качеств детей в наиболее чувствительный период их роста. Чем раньше начать формирование языковых навыков, тем более уверенно и свободно ребенок будет использовать свой родной язык в будущем¹ [1].

Разговорная речь становится основным средством общения на определенном этапе развития малыша. Формирование навыков общения через речь представляет собой сложный процесс взаимодействия ребенка с окружающими людьми, который осуществляется с помощью различных материальных и языковых инструментов². Речь не является врожденным качеством ребенка, а складывается в процессе его взаимодействия с социальной средой. Ее появление и развитие обусловлены потребностями в общении и повседневной жизнедеятельности ребенка. Противоречия, возникающие в процессе общения, способствуют формированию и развитию языковых способностей ребенка, а также овладению им новыми средствами общения и формами речи. Этот процесс осуществляется благодаря сотрудничеству ребенка со взрослыми, в котором учитываются возрастные особенности и возможности малыша. Важно создавать благоприятную среду для развития речи у детей, где они могут свободно и без страха экспериментировать с языком и общаться [2].

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

Одним из современных способов создания среды для развития речи ребенка являются онлайн-платформы. Они предоставляют широкие возможности для интерактивного обучения, включая игры, видеоуроки, аудиоматериалы и другие образовательные ресурсы. Онлайн-платформы также позволяют детям общаться с ровесниками, преподавателями или родителями через видеозвонки, чаты или форумы, что способствует развитию навыков общения и языка.

Основным преимуществом использования онлайн-платформ для развития речи у детей является доступность обучающих материалов в любое удобное время вне зависимости от места. Это позволяет детям изучать язык в комфортной обстановке, а также подбирать материалы под свой уровень и темп обучения. Кроме того, онлайн-платформы часто предлагают индивидуализированные

подходы к обучению, что способствует эффективному усвоению материала.

Важно помнить, что при использовании онлайн-платформ для развития языка у детей необходимо следить за качеством контента и обеспечивать безопасность во время онлайн-взаимодействий. Родители и педагоги могут активно участвовать в процессе обучения, поддерживая и мотивируя детей на использование онлайн-ресурсов для развития языковых навыков.

В проекте мобильного игрового приложения «Робот Айли прокачивает речь» кроме разработчиков нейронной сети и игрового продукта также принимали участие студенты факультета «Центр дополнительного профессионального и онлайн-образования "Пуск"» Варвара Владимировна Брагина и Диана Александровна Ли (в работе «Сервис для оценивания правильности произношения речи детьми дошкольного возраста с помощью обученной AI-системы в игровом формате») под руководством Маргариты Павловны Туктаровой. Проект «Робот Айли прокачивает речь» является первым в России сервисом для улучшения когнитивных способностей через речь, где дети могут заниматься самостоятельно. Разработчики данного приложения дают следующее пояснение. Нейронная сеть анализирует речь ребенка по фонемам и адаптирует задания под его прогресс. Это доступнее и удобнее сеансов с логопедом, так как анализ результатов и корректировка программы осуществляются автоматически. При этом, как и при занятиях со специалистом, происходит общее развитие способностей, а не только навыка правильного говорения³.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРОЕКТА

Преимуществом данной платформы является среда обучения, которая представлена в игровой форме, а именно прохождение уровней-островов. Как известно из психологии, в качестве ведущей деятельности в дошкольном возрасте выделяется сюжетно-ролевая игра. Это деятельность моделирующего типа, направленная на ориентацию ребенка в социальных отношениях, системе смыслов, мотивов человеческой деятельности посредством принятия роли⁴ [3, 4]. Таким образом, формат в виде прохождения островов позволит ребенку развивать речь, играя. Всего предполагается прохождение 6 островов, каждый из которых представляет собой простую и знакомую тему, которую легко понять детям от 3 лет:

- 1) «Домашний» – знакомое окружение ребенка, где он может назвать предметы и места в доме;
- 2) «Жизнь» – обучение основным понятиям и действиям, связанным с повседневной жизнью;

¹ Барцаева ЕВ. Формирование готовности к социально-бытовой ориентации детей старшего дошкольного возраста в дополнительном образовании: дис. ... канд. пед. наук. Саранск; 2022.

² Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта дошкольного образования: Приказ Министерства образования и науки РФ от 17 окт. 2013 г. №1155.

³ InnoLingvo. Режим доступа: <https://innolingvo.ru/>

⁴ ПОБ утверждения федерального государственного образовательного стандарта дошкольного образования: Приказ Министерства образования и науки РФ от 17 окт. 2013 г. №1155.

- 3) «Цвет и предмет» – учим цвета, формы;
- 4) «Части тела» – учим основные части тела;
- 5) «Еда» – знакомство с различными продуктами и их названиями;
- 6) «Животные» – узнаем различных животных и их особенности.

Такой формат помогает детям легко усваивать новую информацию, развивать речь и логическое мышление, а также создает интерес к обучению. Кроме того, каждый остров дает возможность ребенку почувствовать себя исследователем и успешно пройти все этапы, что мотивирует его к дальнейшему обучению.

Содержание заданий и игр не вызывает никаких сомнений, а полностью соответствует целям обучения и развития детей, вырастающих в обычной городской семье, а также Федеральному государственному образовательному стандарту. Однако описание некоторых упражнений, например упражнения 2 на острове «Домашний» в локации «Кухня», вызывает опасения возможной сложностью для самостоятельного выполнения ребенком в возрасте 3 лет. В рамках тестирования MVP (Minimum Viable Product) необходимо пройти все уровни, даже если некоторые задания могут вызывать сомнения в их доступности для маленьких детей⁵.

АНАЛИЗ ПРОЕКТА

Исходя из информации о параметрах приложения «Робот Айли прокачивает речь» для постановки речи у детей дошкольников, проведем анализ его основных направлений и задач:

1) социализация:

- приложение помогает детям приобрести навыки социализации, включая умение заводить друзей и начинать разговор;
- грамотная речь способствует уверенности ребенка в общении с окружающими;

2) коммуникация:

- задания приложения ориентированы на развитие коммуникативных навыков у детей с развитой речью;
- упражнения часто представлены в виде диалогов, что способствует легкости объяснения и взаимодействия;

3) речевые способности:

- приложение помогает детям правильно произносить звуки и слова, а также развивает словарный запас;
- задания направлены на улучшение артикуляции и ясности речи у детей;

4) самостоятельность:

- приложение ориентировано на самостоятельные задания, что способствует развитию навыков самостоятельности у ребенка;
- ребенок учится задавать себе вопросы и оценивать свои возможности;

5) эмоциональный интеллект:

- приложение помогает детям выражать свои чувства и эмоции, а также учит распознавать их и называть словами;
- развитие эмоционального интеллекта способствует лучшему пониманию эмоций и контролю над ними.

Исходя из анализа, можно сделать вывод, что приложение «Робот Айли прокачивает речь» охватывает широкий спектр задач и направлений для развития речи у детей дошкольного возраста, включая социализацию, коммуникацию, развитие речевых способностей, самостоятельность и эмоциональный интеллект.

Несмотря на большое количество преимуществ приложения «Робот Айли прокачивает речь», необходимо обратить внимание на недостатки, которые связаны с тем, что данное приложение является MVP. Для того чтобы выделить эти недостатки, необходимо обратиться к самому понятию MVP. Это продукт с минимальным набором функций, который создается с целью быстрого выхода на рынок, тестирования гипотезы и последующей доработки на основе обратной связи от пользователей. Это позволяет минимизировать затраты, а также оценить жизнеспособность и потенциал продукта. Таким образом, разработчики четко определяют существенные ограничения функционала, которые будут внедрены в рамках MVP. Одним из таких ограничений является отсутствие обработки аудиоданных от ребенка сторонним сервисом. Вместо этого используется собственный набор данных и обученная на нем нейронная сеть, которая сравнивает результаты произнесенных ребенком слов с набором чистых данных по фонемам и передает полученные результаты родителям в виде обобщенных графиков и таблиц. Также используется вторая нейронная сеть, которая обрабатывает фразы ребенка, выделяя только звуки и указывая на возможные проблемы в речи.

Подводя итог анализу приложения «Робот Айли прокачивает речь», можно выделить следующие аспекты.

1. Инновационный подход: приложение представляет инновационный метод развития речи у детей с использованием ее анализа через нейронные сети. Это позволяет детям заниматься самостоятельно, получая персонализированные задания и обучаясь.

2. Игровой формат: приложение представлено в виде игры, что делает процесс обучения увлекательным и интересным для детей. Игровой элемент способствует более эффективному усвоению материала и мотивирует детей продолжать обучение.

3. Адаптивность и прогресс: нейронная сеть анализирует речь ребенка и адаптирует задания в зависимости от прогресса. Это позволяет детям развиваться в индивидуальном темпе, что способствует более эффективному обучению.

4. Универсальность и доступность: приложение предоставляет доступ к обучающим материалам в любое удобное время вне зависимости от места, что делает процесс обучения гибким и удобным для детей и родителей.

5. Экономичность и удобство: приложение считается более доступным и удобным в использовании, чем сеансы с логопедом, так как автоматизирует корректировки программы, при этом способствует общему развитию навыков ребенка, а не только навыка правильного произношения.

Научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН М.А. Сабиров написал рецензию на проект технического задания

⁵ InnoLingvo. Режим доступа: <https://innolingvo.ru/>.

для мобильного приложения «Робот Айли прокачивает речь», в которой подчеркнул, что разрабатываемое приложение для детей ориентировано на развитие речевых способностей в младшем возрасте с использованием инновационных методов⁶.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание приложения формирует общее представление о его целях, инструментах и способах их достижения. Важно отметить, что хотя приложение может быть полезным инструментом для развития детей, оно не заменит необходимого живого родительского участия в обучении и развитии детей. Предложение о режиме совместного использования приложения с участием родителей или логопедов представляется разумным и целесообразным. Таким образом, разработка данного приложения представляет собой важный шаг в поддержке развития детей, однако необходимо учитывать, что его эффективность может быть

максимальной при активном участии взрослых в процессе обучения и воспитания⁷.

Развитие языковых навыков у детей в дошкольном возрасте играет критическую роль в формировании их интеллектуальных и социальных способностей. Понимание родного языка и владение им с раннего возраста способствуют успешному развитию ребенка в целом. Онлайн-платформы, такие как игровое приложение «Робот Айли прокачивает речь», представляют собой инновационные инструменты для развития языковых навыков детей, обеспечивая им доступ к образовательным материалам в интерактивной и увлекательной форме. Важно создавать благоприятную среду для развития речи у детей, где они могут свободно общаться и экспериментировать с языком. Таким образом, использование современных методов и технологий, включая онлайн-платформы, является эффективным способом содействия развитию языковых навыков у детей в раннем возрасте.



Поступила / Received 12.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2024
Принята в печать / Accepted 29.05.2024

⁶ Сабиров МА. Рецензия на проект ТЗ для мобильного приложения «Робот Айли прокачивает речь». Режим доступа: <https://docs.google.com/document/d/1X2Bpwu-0XivFM5UtBstY1vn1vrCzH43icMoFkddtCp0/edit>.

⁷ Там же.

Список литературы / References

1. Ушинский КД. *Родное слово. Первая книга для чтения*. Екатеринбург: Типография ситипринт; 2022. 152 с.
2. Смирнова ЕО. *Дошкольная педагогика: педагогические системы и программы дошкольного воспитания*. 2-е изд. М.: Юрайт; 2020. 121 с.
3. Эльконин ДБ. *Психология игры*. 2-е изд. М.: ВЛАДОС; 1999. 360 с.
4. Тихеева ЕИ. *Развитие речи детей*. М.: Юрайт; 2020. 161 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.П. Туктарова
Концепция и дизайн исследования – М.П. Туктарова
Написание текста – М.П. Туктарова, В.В. Брагина, Д.А. Ли
Сбор и обработка материала – М.П. Туктарова
Обзор литературы – М.П. Туктарова
Редактирование – В.В. Брагина
Утверждение окончательного варианта статьи – М.П. Туктарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Margarita P. Tukatarova
Study concept and design – Margarita P. Tukatarova
Text development – Margarita P. Tukatarova, Varvara V. Bragina, Diana A. Li
Collection and processing of material – Margarita P. Tukatarova
Literature review – Margarita P. Tukatarova
Editing – Varvara V. Bragina
Approval of the final version of the article – Margarita P. Tukatarova

Информация об авторах:

Туктарова Маргарита Павловна, основатель стартапа «Робот Айли прокачивает речь», ООО «Инно Лингво»; 117303, Россия, Москва, ул. Болотниковская, д. 31; il@innolingvo.ru
Брагина Варвара Владимировна, магистрант программы «Управление цифровым продуктом», Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет); 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9; bragina.varvara@phystech.edu
Ли Диана Александровна, магистрант программы «Науки о данных», Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет); 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9; dlee9370@gmail.com

Information about the authors:

Margarita P. Tukatarova, Startup Founder "Ailey Robot Improves Verbal Skills", Inno Lingvo LLC; 31, Bolotnikovskaya St., Moscow, 117303, Russia; il@innolingvo.ru
Varvara V. Bragina, Master's Student in the "Digital Product Management" Program, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia; bragina.varvara@phystech.edu
Diana A. Li, Master's Student in the "Data Science" Program, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia; dlee9370@gmail.com

Безопасность лекарственных назначений у детей в критических состояниях: в фокусе – антибиотики

А.В. Власова^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>, annavlasova75@mail.ru

Т.В. Куличенко⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3523-5411>, tkulichenko@yandex.ru

Д.А. Сычев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, rmapo@rmapo.ru

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

² Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

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

Резюме

Введение. Актуальность внедрения системы оценки лекарственных назначений для контроля безопасности применения антибиотиков и сопутствующей терапии обусловлена появлением электронных медицинских карт в многопрофильных детских стационарах.

Цель. Оценить потенциальные риски нежелательных реакций на антибиотики по внедренному ретроспективному когортному анализу лекарственных назначений антимикробных препаратов у детей в критических состояниях.

Материалы и методы. Выполнен анализ влияния лекарственных назначений антибиотиков на потенциальный риск развития нежелательных реакций при развитии критического состояния у детей в рамках проспективного наблюдательного исследования в Морозовской детской городской клинической больнице с 01.02.2020 по 01.09.2021 г. у 100 детей в возрасте от 0 до 17 лет. Для оценки листов назначений был применен метод двухэтапного ретроспективного когортного анализа потенциальных рисков нежелательных реакций на антибиотики при развитии критического состояния у детей с нозокомиальной инфекцией, пациенты были разделены на две когорты. На 1-м этапе был проведен анализ в 1-й когорте «исход НР+» 30 детей с нежелательными реакциями на антибиотики и во 2-й когорте «исход НР–» 70 детей без нежелательных реакций на антибиотики. На 2-м этапе проведен анализ в тех же когортах с дополнительным критерием выборки «наличие сопутствующей терапии» 40 пациентов.

Результаты и обсуждение. Показаны возможности учета дополнительных потенциальных рисков нежелательных реакций на антибиотики при оформлении листа назначений у детей с нозокомиальной инфекцией при развитии критического состояния. В группе детей, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск развития нежелательных реакций на антибиотики при применении тигециклина (отношение шансов 7,24; 95%-й доверительный интервал 0,64–8,21) и меропенема (отношение шансов 1,84; 95%-й доверительный интервал 1,01–3,36).

Заключение. В исследовании показаны возможности и перспективы развития риск-ориентированного подхода при выборе комбинаций антимикробных препаратов при оформлении листа назначений на основе электронной медицинской карты стационарного больного.

Ключевые слова: антибиотики, безопасность, педиатрия, нежелательные реакции, дети

Для цитирования: Власова АВ, Куличенко ТВ, Сычев ДА. Безопасность лекарственных назначений у детей в критических состояниях: в фокусе – антибиотики. *Медицинский совет.* 2024;18(11):253–261. <https://doi.org/10.21518/ms2024-287>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The safety of medicinal prescriptions in children in critical conditions: antibiotics are in focus

Anna V. Vlasova^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>, annavlasova75@mail.ru

Tatiana V. Kulichenko⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3523-5411>, tkulichenko@yandex.ru

Dmitry A. Sychev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, rmapo@rmapo.ru

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

² Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

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

Abstract

Introduction. The relevance of the introduction of a system for evaluating medicinal prescriptions to control the safety of the use of antibiotics and concomitant therapy is due to the emergence of electronic medical records in multidisciplinary children's hospitals.

Aim. To assess the potential risks of adverse reactions to antibiotics using an implemented retrospective cohort analysis of antimicrobial drug prescriptions in critically ill children.

Materials and methods. The analysis of the effect of antibiotic prescriptions on the potential risk of HP in the development of a critical condition in children was performed as part of a prospective observational study at the Morozov Children's City Clinical Hospital from 02/01/2020 to 09/01/2021 in 100 children aged 0 to 17 years. To evaluate the prescribing lists, a two-stage retrospective cohort analysis method was used to assess the potential risks of HP for antibiotics in the development of a critical condition in children with nosocomial infection. The patients were divided into 2 cohorts in 2 stages: at stage 1, an analysis was performed in 1 cohort "outcome HP+" of 30 children with HP on antibiotics and 2 cohort "outcome HP–" of 70 children without HP on antibiotics. At stage 2, an analysis was carried out in the same cohorts with an additional sampling criterion "availability of concomitant therapy" for 40 patients.

Results and discussion. The possibilities of taking into account additional potential risks of HP for antibiotics when making an appointment list in children with nosocomial infection with the development of a critical condition are shown. In the group of children receiving concomitant therapy, the highest relative risk of developing HP for antibiotics was revealed when using tigecycline (OR 7.24; 95% CI 0.64–8.21) and meropenem (OR 1.84; 95% CI 1.01–3.36).

Conclusion. The study shows the possibilities and prospects for the development of a risk-based approach when choosing combinations of antimicrobial drugs when making an appointment sheet based on an electronic medical record of an inpatient.

Keywords: antibiotics, safety, pediatrics, adverse reactions, children

For citation: Vlasova AV, Kulichenko TV, Sychev DA. The safety of medicinal prescriptions in children in critical conditions: antibiotics are in focus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):253–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-287>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Традиционные инструменты оценки причинно-следственной связи между лекарственными препаратами и нежелательными реакциями (НР) по шкалам Наранхо (Naranjo Scale) и критериям Бредфорда – Хилла (Bradford-Hill Criteria) с использованием математических моделей MONARCSi, а также оценки связи применения лекарственных препаратов с лекарственно-индуцированным поражением печени по модель-схеме Benichou в формате современной шкалы SIOMS/RUCAM по-прежнему ограничены в использовании у пациентов в критических состояниях в условиях политерапии [1–5]. В настоящее время не существует надежного общепризнанного метода оценки причинно-следственной связи между лекарственным препаратом и НР для пациентов, получающих несколько лекарственных препаратов. В ряде исследований предложено проводить оценку потенциальной связи НР на лекарства с оценкой листа лекарственных назначений методами математического моделирования [6–9]. Антибиотики занимают лидирующую позицию среди лекарств как потенциальную причину возникновения НР у детей [10]. Внедрение электронных медицинских карт в многопрофильном детском стационаре предоставляет уникальную возможность получения дополнительной информации из листов назначений для оценки рисков лекарственных НР и является актуальным направлением развития для отечественной клинической практики [6, 11, 12]. Предложен алгоритм двухэтапного ретроспективного когортного анализа для оценки потенциальных рисков НР на лекарства по листу лекарственных назначений [12].

Цель – оценить потенциальные риски НР на антибиотики по внедренному ретроспективному когортному анализу лекарственных назначений антимикробных препаратов у детей в критических состояниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ влияния лекарственных назначений антимикробных препаратов на потенциальный риск НР на антибиотики при развитии критического состояния у детей в рамках проспективного наблюдательного исследования в Морозовской детской городской клинической больнице с 01.02.2020 по 01.09.2021 г. у 100 детей (44 мальчика, 56 девочек) в возрасте от 0 до 17 лет включительно с нозокомиальной инфекцией [13].

Для оценки листов назначений был применен метод двухэтапного ретроспективного когортного анализа потенциальных рисков НР на антибиотики при развитии критического состояния у детей с нозокомиальной инфекцией, пациенты были разделены на две когорты. На 1-м этапе был проведен анализ в 1-й когорте «исход НР+» 30 детей с НР на антибиотики и во 2-й когорте «исход НР–» 70 детей без НР на антибиотики. На 2-м этапе проведен анализ в тех же когортах с дополнительным критерием выборки «наличие сопутствующей терапии» с выделением 40 пациентов: в 1-й когорте «исход НР+» 12 детей с НР на антибиотики, во 2-й когорте «исход НР–» 28 детей без НР на антибиотики, получавших сопутствующую терапию вместе с комбинированной антимикробной терапией. Под сопутствующей терапией, потенциально значимой для возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий, понимали назначение вазопрессоров или диуретиков, или антиконвульсантов, или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие инфекций с факторами риска полирезистентных возбудителей;
- наличие симптомокомплекса по критериям соответствия нозокомиальной инфекции, определенной, вероятной или возможной на основе микробиологических данных по определению Центров по контролю

и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC)¹ и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC)²;

■ наличие положительных результатов микробиологического исследования биологического материала с выделением этиологически значимого полирезистентного микроорганизма.

Критерии исключения:

- наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19;
- наличие онкологических заболеваний;
- внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей;
- терминальные стадии недостаточности органов и систем как конкурирующие с инфекцией за основной диагноз или состояние.

Другие критерии исключения: дети, находящиеся под опекой.

Предыдущая/сопутствующая терапия для включения в исследование не имела значения.

Оценку сопутствующей терапии (не антимикробными лекарственными препаратами) у детей в критических состояниях проводили с помощью POP-критериев (версия 2019 г. с изменениями и дополнениями) [14].

Для пациентов в критических состояниях системный воспалительный ответ при инфекции оценивали по уровню и динамике изменений маркеров воспаления – С-реактивного белка и прокальцитонина. Эффективность антимикробной терапии оценивали по двукратному снижению уровня прокальцитонина и (или) С-реактивного белка. При оценке динамики учитывали результаты методов визуализации в соответствии с локализацией инфекционного процесса. В наблюдательном исследовании все включенные пациенты имели одну локализацию нозокомиальной инфекции: 41 пациент с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), 30 – с катетер-ассоциированной инфекцией кровотока (КАИК), 19 – с инфекцией области хирургического вмешательства (ИОХВ), 7 – с нозокомиальной инфекцией мочевых путей (ИМВП) и 3 – с инфекцией кожи и мягких тканей (ИКМТ).

При ВАП у детей из трахеи выделялись микробы рода *Enterobacteriales* у 16 (40%) пациентов из 41, при этом у 12 (30%) выявлялась продукция бета-лактамаз расширенного спектра и у 4 (10%) – продукция карбапенемаз OXA-48 или NDM. Из 41 ребенка с ВАП у 11 (27%) был выделен *Acinetobacter complex* (у 2 пациентов штаммы ацинетобактерий были панрезистентными), у 9 (23%) выделялся *Pseudomonas aeruginosa*.

Из 30 детей с КАИК наиболее часто из крови высевались грамотрицательные микробы с высоким уровнем резистентности к антибиотикам. Так, у 7 пациентов (34%) были выделены карбапенемазопродуцирующие микробы – синегнойная палочка у 2 и энтеробактерии у 5. У 9 (30%) пациентов были получены грамположительные микробы – коагулазонегативные стафилококки у 6 (20%) и золотистые стафилококки у 3 (10%).

Этиологическая структура ИОХВ у 19 пациентов следующая. У 6 (27%) пациентов из области оперативного вмешательства выделяли *Candida parapsilosis*, у 5 (26,5%) – микробы рода *Enterobacteriales* и коагулазонегативные стафилококки соответственно. В единичных случаях при ИОХВ выделялась синегнойная палочка, *Achromobacter xylosoxidans* и *Enterococcus faecium* фенотипа VRE – по 1 (5%) соответственно.

У 7 детей с ИМВП была полирезистентная флора с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра: кишечная палочка и *Serratia marcescens* – по 1 пациенту, по 2 – панрезистентная клебсиелла с продукцией карбапенемаз OXA-48 и *C. glabrata*.

У 3 детей с ИКМТ как этиология нозокомиальной инфекции были выделены у 2 детей *C. parapsilosis* и у 1 пациента – *E. faecium* фенотипа VRE.

Среднеквадратическое отклонение (СКО) и медиана в скобках (медиана) при оценке синдрома органной дисфункции у детей на момент включения в исследование по шкале Pediatric SOFA составила 4,78 ± 1,12 (4) балла. Как показано на рис. 1, по шкале Pediatric SOFA для пациентов с ВАП медиана составляла (средняя (медиана)) 5,18 ± 1,02 (3), при КАИК – 5,12 ± 1,21 (3), ИОХВ – 4,69 ± 1,32 (3), ИМВП – 4,35 ± 0,92 (2) и ИКМТ – 4,56 ± 1,12 (4) балла. Следует подчеркнуть, что в исследование не были включены пациенты, имеющие прогрессирующие заболевания печени и хронические болезни почек в терминальной стадии.

В группе пациентов с ВАП прокальцитонин составил 9,27 ± 2,02 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) – 82,47 ± 6,12 мг/л и в группе пациентов с КАИК уровень прокальцитонина 8,78 ± 1,12 нг/мл, СРБ – 125,3 ± 11,02 мг/л. У пациентов с ИОХВ системный воспалительный ответ характеризовался уровнем прокальцитонина 2,33 ± 1,02 нг/мл и СРБ – 109,59 ± 11,02 мг/л, у детей с ИМВП прокальцитонин составлял 1,2 ± 0,52 нг/мл и СРБ – 103,74 ± 11,12 мг/л. У детей с ИКМТ прокальцитонин составлял 3,74 ± 1,2 нг/мл и СРБ – 153,97 ± 14,12 мг/л. Показатели органной дисфункции по pSOFA – от 4,35 до 5,18 балла (медиана – 4), что соответствует показателю от 22 до 37% вероятности неблагоприятного исхода и указывает на вовлеченность не более 1–2 систем в составе синдрома органной дисфункции в соответствии с рекомендациями [15].

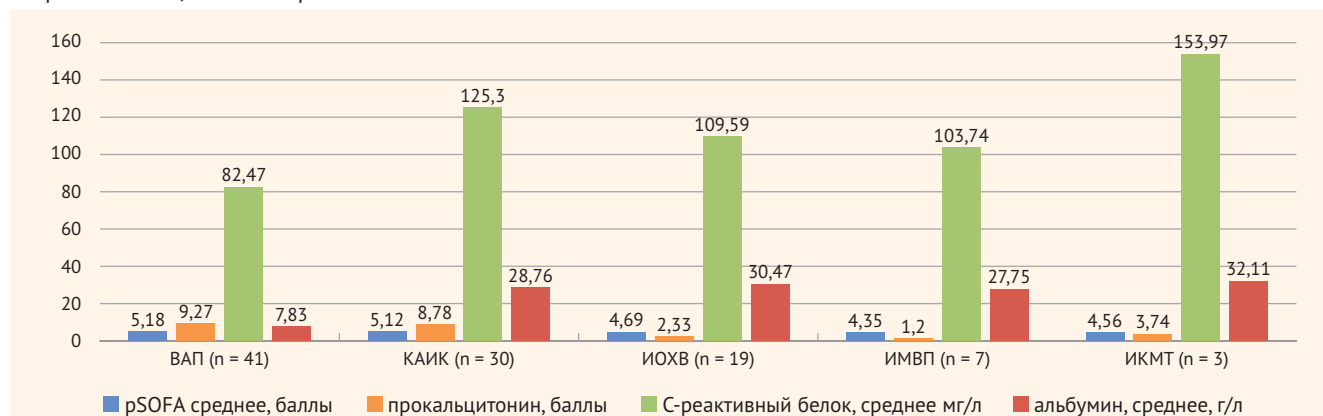
У 85 (85%) детей стартовая антимикробная терапия была эффективна, у 64 (75,3%) детей в рамках деэскалации проведена смена терапии на 8,28 (14,51) суток. В соответствии с протоколом настоящего наблюдательного исследования после перевода из отделения анестезиологии и реанимации факт деэскалации у пациентов не учитывался. У 15 (15%) детей от общего числа включенных пациентов деэскалацию не проводили по причине неэффективности стартовой антимикробной терапии, 12 (12%) детям от общего числа включенных пациентов потребовалось назначение второго курса антимикробной терапии в связи со сменой клинически значимого микроорганизма без изменения локализации инфекционного процесса – так называемого ведущего возбудителя инфекции

¹ Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/index.html>.

² European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en>.

● **Рисунок 1.** Характеристика пациентов по показателям органной дисфункции (медиана) по шкале pSOFA и медиана показателей крови по прокальцитонину, С-реактивному белку и альбумину при нозокомиальных инфекциях у детей в критических состояниях

● **Figure 1.** Characteristics of patients in terms of organ dysfunction (median) on the pSOFA scale are and average blood values for procalcitonin, C-reactive protein and albumin in nosocomial infections in children in critical conditions



ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония; КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока; ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства; ИМВП – нозокомиальная инфекция мочевых путей; ИКМТ – инфекция кожи и мягких тканей.

на фоне ускользания эффекта от проводимой терапии, 3 (3%) детям потребовалось назначение третьего курса антимикробных препаратов в связи с ускользанием эффекта на фоне антимикробной фармакотерапии с изменением локализации инфекционного процесса, в подобных случаях исходно была КАИК с последующим развитием ВАП. В настоящем наблюдательном исследовании в течение 3 нед. пребывания в отделении анестезиологии и реанимации детей с инфекцией в среднем у каждого пациента было выполнено 1–2 изменения курса антимикробной терапии, применяли комбинацию антимикробных препаратов с антибактериальной и антимикотической активностью (рис. 2). С момента включения в исследование длительность лечения нозокомиальных инфекций у 41 ребенка с ВАП составила 26,46 (14,5–26,9) суток, у 30 детей с КАИК – 23,83 (13,4–26,8) суток, у 19 детей с ИОХВ – 18,26 (12,2–22,1) суток, у 7 детей с ИМВП – 23,44 (17,5–24,3) суток и у 3 детей с ИКМТ – 18,33 (15,5–21,2) суток.

Оценка лекарственных назначений в электронной медицинской карте стационарного больного КИС ЕМИАС (Клиническая информационная система Единой медицинской информационно-аналитической системы) выполнена с использованием статистической обработки данных. Для проведения статистической обработки результатов исследования использовали пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics 26 (разработчик – IBM, США). Для сравнения шанса получения исковых результатов в двух группах дихотомических переменных использовали метод отношения шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 100 включенных детей с нозокомиальной инфекцией в период госпитализации было выполнено 288 назначений антимикробных препаратов. Проведен анализ анамнестических данных по лекарственным назначениям антибиотиков для оценки риска их возможного влияния на развитие НР при последующем применении

у пациентов в критических состояниях, включавший этапы антибиотикопрофилактики для оперированных пациентов или стартовую эмпирическую антимикробную терапию (удаление для 100 пациентов) до этапа включения в наблюдательное исследование и получения результатов чувствительности микроорганизмов в двух когортах в два этапа. На 1-м этапе в 1-й когорте «исход НР+» у 30 детей с НР на антибиотики всего было выполнено 92 назначения антимикробных препаратов (3,1 назначения на 1 пациента), во 2-й когорте «исход НР–» у 70 детей без НР на антибиотики – 193 назначения (2,74 назначения на 1 пациента).

На 1-м этапе проанализированы лекарственные назначения антимикробных препаратов по наименованиям за весь период стационарного лечения в когортах 1 и 2, результат представлен в табл. 1. На риск возникновения потенциальных НР на антибиотики у детей при развитии в последующем критического состояния на фоне течения нозокомиальной инфекции не влияло назначение в анамнезе пиперациллина + тазобактама, фосфомицина *per os*, ко-тримоксазола, цефазолина, амикацина, ампициллина + сульбактама и цефепима. Полученные результаты не противоречат данным, полученным в отечественном исследовании ретроспективным методом у взрослых [12]. Подобные результаты были получены в многопрофильном детском стационаре [10].

Как показано в табл. 2, более высокий потенциальный риск НР на антимикробные препараты выявлен для тигециклина (ОШ 4,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,32–6,97), ванкомицина (ОШ 3,24; 95% ДИ 2,29–8,11) и меропенема (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,01–3,36). Для пациентов без учета сопутствующей терапии, получивших антимикробные препараты, представленные в табл. 2, был проведен ROC-анализ для самых статистически значимых показателей факторов риска развития НР на антибиотики у детей в критических состояниях для тигециклина, меропенема и ванкомицина.

Кривая ROC-анализа, удовлетворяющая критериям статистической значимости, получена для ванкомицина

● **Таблица 1.** Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками, при развитии критического состояния у детей

● **Table 1.** Effects of drugs prescribed on the potential risk of antibiotic-related adverse drug reactions in critical condition development in children

Лекарственные назначения	Данные о количестве назначений				Отношение шансов и 95%-й доверительный интервал
	1-я когорта «исход НР+» (30 детей)	2-я когорта «исход НР-» (70 детей)	1-я когорта «исход НР+» (30 детей)	2-я когорта «исход НР-» (70 детей)	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактора риска нет (препарат не назначен)		
Пиперациллин + тазобактам (n = 105)	36	69	57	126	ОШ 1,15; 95% ДИ 0,69–1,92
Фосфомицин <i>per os</i> (n = 195)	64	131	29	64	ОШ 1,078; 95% ДИ 0,63–1,83
Ко-тримоксазол (n = 194)	63	131	30	64	ОШ 1,03; 95% ДИ 0,61–1,74
Цефазолин (n = 199)	63	136	30	59	ОШ 0,91; 95% ДИ 0,54–1,55
Амикацин (n = 196)	62	134	31	61	ОШ 0,91; 95% ДИ 0,54–1,54
Ампициллин + сульбактам (n = 196)	63	133	30	62	ОШ 0,90; 95% ДИ 0,58–1,66
Цефепим (n = 111)	33	78	60	117	ОШ 0,83; 95% ДИ 0,49–1,38

Примечание. Изучение фактора риска назначения антимикробного препарата: «Исход НР+» – у 30 пациентов с реализацией нежелательных реакций на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 92 назначения; «Исход НР-» – у 70 пациентов без реализации нежелательных реакций на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 193 назначения.

● **Таблица 2.** Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками, при развитии критического состояния у детей

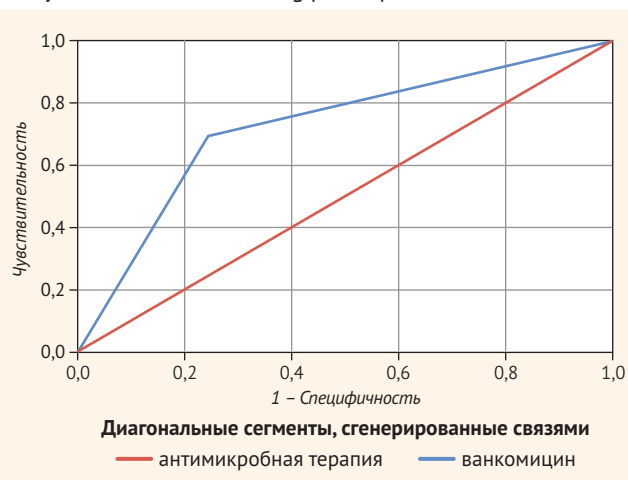
● **Table 2.** Effects of drugs prescribed on the potential risk of antibiotic-related adverse drug reactions in critical condition development in children

Лекарственные назначения	Данные о количестве назначений				Отношение шансов и 95%-й доверительный интервал
	1-я когорта «исход НР+» (30 детей)	2-я когорта «исход НР-» (70 детей)	1-я когорта «исход НР+» (30 детей)	2-я когорта «исход НР-» (70 детей)	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактора риска нет (препарат не назначен)		
Тигециклин (n = 14)	9	5	34	178	ОШ 4,07; 95% ДИ 1,32–6,97
Ванкомицин (n = 41)	24	17	36	171	ОШ 3,24; 95% ДИ 2,29–8,11
Меропенем (n = 55)	24	31	69	164	ОШ 1,41; 95% ДИ 1,01–3,36
Микафунгин (n = 24)	9	15	84	180	ОШ 1,29; 95% ДИ 0,54–3,06
Линезолид (n = 119)	42	77	51	118	ОШ 1,26; 95% ДИ 0,77–2,08
Каспофунгин (n = 197)	65	132	28	63	ОШ 1,108; 95% ДИ 0,65–1,89
Эртапенем (n = 195)	64	131	29	64	ОШ 1,08; 95% ДИ 0,63–1,83
Полимиксин (n = 118)	39	79	54	116	ОШ 1,06; 95% ДИ 0,64–1,75
Рифампицин (n = 193)	63	130	30	65	ОШ 1,05; 95% ДИ 0,62–1,78
Амфотерицин В дезоксихолат (n = 85)	63	131	30	64	ОШ 1,03; 95% ДИ 0,61–1,74
Ципрофлоксацин (n = 193)	63	130	30	65	ОШ 1,0; 95% ДИ 0,47–2,13
Флуконазол (n = 204)	66	138	27	57	ОШ 1,01; 95% ДИ 0,59–1,74
Азтреонам (n = 103)	33	70	60	125	ОШ 0,98; 95% ДИ 0,59–1,65
Позаконазол (n = 194)	31	63	62	132	ОШ 0,96; 95% ДИ 0,56–1,61
Цефтазидим + авибактам (n = 195)	62	133	31	62	ОШ 0,93; 95% ДИ 0,55–1,58
Цефоперазон + сульбактам (n = 113)	35	78	58	117	ОШ 0,91; 95% ДИ 0,55–1,51
Моксифлоксацин (n = 2)	1	1	1	191	Н/д

Примечание. Изучение фактора риска назначения антимикробного препарата: «Исход НР+» – у 30 пациентов с реализацией нежелательных реакций на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 92 назначения; «Исход НР-» – у 70 пациентов без реализации нежелательных реакций на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 193 назначения; н/д – нет статистической значимости, мало наблюдений.

● **Рисунок 2.** ROC-кривая влияния применения ванкомицина на риски развития нежелательных реакций на антибиотики у детей в критических состояниях по результатам анализа лекарственных назначений антимикробных препаратов

● **Figure 2.** ROC-curve of the effect of vancomycin use on the risks of developing adverse reactions on antibiotics in children in critical conditions based on the results of the analysis of antimicrobial drug prescriptions



и представлена на рис. 2. Выявлено, что для 100 пациентов, получивших антимикробные препараты без учета сопутствующей терапии, назначение ванкомицина в настоящем исследовании стало независимым фактором потенциального риска развития НР на антибиотики у детей в критических состояниях.

Принимая во внимание, что более половины пациентов в настоящем исследовании были дети с ВАП или КАИК в критических состояниях, была выдвинута гипотеза о возможном влиянии не самого факта применения ванкомицина на развитие НР на антибиотики, а фактора влияния выраженного системного воспалительного ответа при нозокомиальной инфекции. Поэтому на 1-м этапе когортного анализа был проведен специальный ретроспективный анализ с выделением дополнительных подгрупп пациентов в зависимости от назначений ванкомицина.

Ретроспективно получена клиничко-лабораторная характеристика пациентов 1-й подгруппы (с ванкомицином) у 31 пациента: нозокомиальные инфекции были представлены у 18 (58,1%) КАИК, у 7 (22,6%) – ИОХВ (абсцесс задней черепной ямки у 5 пациентов и гнойный медиастинит у 1 пациента) и у 6 (19,4%) – ВАП. По результатам микробиологического исследования в качестве этиологически значимого фактора развития нозокомиальной инфекции у 18 (58,1%) пациентов получен высеv грамположительных (коагулазонегативные стафилококки – 3, энтерококки – 2) и грамотрицательных микробов у 13 (41,9%) пациентов (у 9 выделены PDR *P. aeruginosa* и у 4 детей – PDR *Klebsiella pneumoniae*). В 1-й подгруппе (с ванкомицином) оценка по pSOFA СКО (медиана) была $6,1 \pm 1,2$ (5) балла. Выполнен анализ в двух подгруппах: 1-я подгруппа (с ванкомицином) – 31 пациент и 2-я подгруппа (без ванкомицина) – 69 пациентов. В составе комбинированной антимикробной терапии 18 (58,1%) пациентам назначался меропенем, 6 – колистиметат, 5 – цефепим и 2 были

назначены в комбинации с ванкомицином два антибиотика – колистиметат и фосфомицин.

НР на антибиотики в 1-й подгруппе (с ванкомицином) из 31 пациента отмечались у 10 (32,3%) пациентов: лабораторные отклонения в виде эозинофилии у 2 детей, проявления гепатотоксичности в виде повышения аланинаминотрансферазы выше 3 верхних пределов нормы с дефицитом зависимых от витамина К факторов со снижением показателя протромбина до 53% у 5 пациентов; гепатотоксичность сопровождалась лабораторными отклонениями, но не достигла клинически значимых проявлений лекарственно-индуцированного поражения печени. Из 10 детей, получавших ванкомицин и реализовавших НР на антибиотики, проявления нефротоксичности, отнесенные на счет применения ванкомицина, со снижением скорости клубочковой фильтрации отмечались у 3 пациентов, 1 пациенту потребовалось проведение заместительной почечной терапии. У 1 пациента, получавшего ванкомицин в комбинации с ципрофлоксацином, было зафиксировано проявление кардиотоксичности в виде двукратного увеличения интервала QTc и стойкой артериальной гипотензии, проявления НР были оценены как НР на ципрофлоксацин.

При анализе системного воспалительного ответа у 31 пациента в 1-й подгруппе (с ванкомицином) СКО (медиана) прокальцитонина крови составила $4,3 \pm 1,22$ (0,5) нг/мл, уровень в крови СРБ – $93,9 \pm 11,6$ (72) мг/л. При оценке исходов госпитализации в 1-й подгруппе (с ванкомицином) в группе из 31 пациента, получивших ванкомицин, умерли 9.

Во 2-й подгруппе (без ванкомицина) проведен анализ клинической характеристики. Единственным отличительным признаком следует назвать более высокий показатель прокальцитонина крови – выше в 1,5 раза в 1-й подгруппе (с ванкомицином) по сравнению с его уровнем во 2-й подгруппе (без ванкомицина) – $4,3 \pm 1,22$ и $2,85 \pm 0,92$ нг/мл соответственно. У 69 пациентов во 2-й подгруппе (без ванкомицина) СКО (медианы) уровня прокальцитонина крови составило $2,85 \pm 0,92$ (0,5) нг/мл, уровня СРБ – $107,17 \pm 1,6$ (71,35) мг/л. Коэффициент распределения в 1-й подгруппе (с ванкомицином) составил 0,97 и 0,63 для прокальцитонина и уровня СРБ соответственно. Таким образом, при сравнении всех количественных переменных по двум подгруппам в 1-й подгруппе (с ванкомицином) по сравнению со 2-й подгруппой (без ванкомицина) при распределении, отличном от нормального, методом критерия Манна – Уитни статистически значимых различий получено не было. При оценке исходов госпитализации из 31 пациента, получившего ванкомицин, умерли 9, из 69 пациентов во 2-й подгруппе, не получивших ванкомицин, умерли 10 детей. Статистической значимости на потенциальный риск развития летального исхода у детей при применении ванкомицина выявлено не было.

При ретроспективном когортном анализе лекарственных назначений у детей более высокий риск потенциальной НР был выявлен у пациентов, которым был назначен ванкомицин (ОШ 3,24; 95% ДИ 2,29–8,11). Однако

на полученный результат анализа оказали влияние несколько факторов. С одной стороны, это фактор более выраженного системного воспалительного ответа при нозокомиальной инфекции. Так, уровень прокальцитонина крови был в 1,5 раза выше в группе пациентов, получавших ванкомицин: у 58,1% регистрировалась КАИК, у 19,4% – ВАП, также у 58,1% пациентов получен высев этиологически значимых грамположительных микробов (коагулазонегативных стафилококков и энтерококков) по сравнению с подгруппой пациентов, не получавших ванкомицин. С другой стороны, более высокий риск потенциальной НР у пациентов в 58,1% случаев, вероятно, был обусловлен влиянием меропенема по причине комбинированной терапии с ванкомицином. Сходные результаты были получены в ретроспективном исследовании оценки листа лекарственных назначений. Из 1196 лекарств у 6% госпитализированных детей была установлена потенциальная связь с лекарственно-индуцированным заболеванием печени для 6 антимикробных препаратов: сульфаметоксазола (ОШ 2,97; 95% ДИ 2,28–3,87), меропенема (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,99–2,82), флуконазола (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,71–2,42), ванкомицина (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,44–2,07), фуцидина (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,08–1,86) и нистатина (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,10–1,75) [11].

На 2-м этапе когортного анализа, как показано в *табл. 3*, при сравнительном анализе лекарственных назначений антибиотиков в группе 40 детей с сопутствующей терапией из 30 детей 1-й когорты «исход НР+» были

выделены 12 детей с сопутствующей терапией, которым было выполнено 39 назначений антимикробных препаратов (3,25 назначения антибиотиков на 1 пациента). Из 70 детей 2-й когорты «исход НР–» выделены 28 детей без НР на антибиотики, им было выполнено 135 назначений антимикробных препаратов (4,82 назначения на 1 пациента). Результат сравнительного анализа лекарственных назначений антибиотиков в группе 40 детей с сопутствующей терапией представлен в *табл. 3*. В группе пациентов, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск развития НР на антибиотики при применении тигециклина (ОШ 7,24; 95% ДИ 0,64–8,21) и меропенема (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,01–3,36).

Таким образом, на 2-м этапе настоящего когортного исследования для тигециклина и меропенема в группе пациентов, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск развития НР на антибиотики. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с данными о распространенности НР с клиникой повреждения печени в исследовании для взрослых [16, 17]. В отношении бета-лактама антибиотика меропенема в последние годы стали появляться данные о значимости НР на него с повреждением печени [2, 3].

Ограничения исследования

В настоящей публикации описана одна медицинская организация, в которой реализован настоящий проект, что несколько снижает ценность полученных результатов.

● **Таблица 3.** Влияние лекарственных назначений на потенциальный риск развития нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками, при развитии критического состояния на 2-м этапе у 40 детей с сопутствующей терапией

● **Table 3.** Effects of drugs prescribed on the potential risk of antibiotic-related adverse drug reactions in critical condition development in children at stage 2 in 40 children receiving concomitant therapy

Лекарственные назначения	Данные о количестве назначений у пациентов с сопутствующей терапией				Отношение шансов и 95%-й доверительный интервал
	из 1-й когорты «исход НР+» (12 детей)	из 2-й когорты «исход НР–» (28 детей)	из 1-й когорты «исход НР+» (12 детей)	из 2-й когорты «исход НР–» (28 детей)	
	Фактор риска есть (препарат назначен)		Фактора риска нет (препарат не назначен)		
Тигециклин (n = 10)	9	1	19	134	ОШ 7,24; 95% ДИ 0,64–8,21
Меропенем (n = 25)	5	20	14	115	ОШ 1,84; 95% ДИ 1,01–3,36
Флуконазол (n = 125)	30	95	9	40	ОШ 1,40; 95% ДИ 0,61–3,22
Ванкомицин (n = 23)	10	13	29	122	ОШ 1,24; 95% ДИ 0,81–3,12
Азтреонам (n = 61)	15	46	24	89	ОШ 1,21; 95% ДИ 0,58–2,53
Эртапенем (n = 118)	27	91	12	44	ОШ 1,09; 95% ДИ 0,50–2,35
Колистиметат (n = 66)	15	51	24	84	ОШ 1,03; 95% ДИ 0,50–2,14
Амфотерицин (n = 116)	26	90	13	45	ОШ 1,00; 95% ДИ 0,47–2,13
Ципрофлоксацин (n = 116)	26	90	13	45	ОШ 1,05; 95% ДИ 0,62–1,78
Цефоперазон + сульбактам (n = 68)	15	53	24	82	ОШ 0,97; 95% ДИ 0,47–2,01
Цефтазидим + авибактам (n = 117)	26	91	13	44	ОШ 0,97; 95% ДИ 0,45–2,06
Позаконазол (n = 117)	26	91	13	44	ОШ 0,97; 95% ДИ 0,45–2,06

Примечание. Изучение фактора риска назначения антимикробного препарата: «Исход НР+» – у 12 пациентов с реализацией нежелательных реакций на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 39 назначений; «Исход НР–» – у 28 пациентов без реализации нежелательных реакций на антибиотики при наступлении критического состояния, всего 135 назначений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проспективном наблюдательном исследовании оценки потенциальных рисков НР на лекарства по листу лекарственных назначений у детей, получавших сопутствующую терапию, был выявлен самый высокий относительный риск развития НР, ассоциированной с антибиотиками, при применении тигециклина (ОШ 7,24; 95% ДИ 0,64–8,21) и меропенема (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,01–3,36).

Благодаря реализации предложенных подходов к анализу листа назначений электронных медицинских карт в многопрофильном детском стационаре показана возможность получения дополнительной информации об увеличении потенциальных рисков НР при комбинированном применении антибиотиков из электронной медицинской карты

стационарного больного и перспективы развития риск-ориентированного подхода при выборе тактики назначения и комбинации антимикробных препаратов у конкретного пациента в многопрофильном детском стационаре. Врач может учесть дополнительные риски потенциальных НР на антибиотики, выбрав наиболее безопасные комбинации не только при оформлении листа назначений, но и при формировании протоколов стартовой эмпирической терапии и периоперационной антибиотикопрофилактики. Полученные нами результаты согласуются с данными авторов, предложивших применить ретроспективную когортную оценку по листу лекарственных назначений [12].

Поступила / Received 03.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2024
Принята в печать / Accepted 03.07.2024

Список литературы / References

1. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. MODified NARAnjo Causality Scale for ICSRs (MONARCSI): A Decision Support Tool for Safety Scientists. *Drug Saf.* 2018;41(11):1073–1085. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>.
2. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323–1330. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90101-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90101-6).
3. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):14. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>.
4. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295–300. <https://doi.org/10.1177/003591576505800503>.
5. Zhao Z, Shen J, Shen C, Zhu B, Sun J, Yu J et al. An investigation of pharmacovigilance and reporting of adverse drug reactions in hospitals: a cross-sectional study in China. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(11):2001–2006. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1967114>.
6. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE.* 2009;4(2):e4439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004439>.
7. Van Kraaij DJ, Haagsma CJ, Go IH, Gribnau FW. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med.* 1994;44(5):166–173. [https://doi.org/10.1016/0300-2977\(95\)90003-9](https://doi.org/10.1016/0300-2977(95)90003-9).
8. Pitts PJ, Le Louet H. Advancing Drug Safety Through Prospective Pharmacovigilance. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;52(4):400–402. <https://doi.org/10.1177/2168479018766887>.
9. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provati D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(1):77–83. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x>.
10. Li S, Huang L, Zeng L, Yu D, Jia Z, Cheng G, Zhang L. A tool for screening potentially inappropriate prescribing in Chinese children. *Front Pharmacol.* 2022;13:1019795. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1019795>.
11. Yu Y, Nie X, Song Z, Xie Y, Zhang X, Du Z et al. Signal Detection of Potentially Drug-Induced Liver Injury in Children Using Electronic Health Records. *Front Pediatr.* 2020;8:171. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00171>.
12. Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, Madigan D, Ryan P, Friedman C. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(6):1010–1021. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.50>.
13. Власова АВ, Смирнова ЕВ, Горев ВВ, Сычев ДА. Нежелательные реакции детей на антимикробные препараты: ограничения метода спонтанных сообщений и возможности метода глобальных триггеров лекарственно-индуцированных состояний. *Фарматека.* 2023;30(1-2):18–31. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.18-31>.
14. Власова АВ, Куличенко ТВ, Смирнова ЕВ. Потенциально неприемлемые назначения лекарственных препаратов у детей в критических состояниях: POPI-критерии в России. *Вестник РГМУ.* 2024;(2):50–5. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2024.018>.
15. Власова АВ, Куличенко ТВ, Смирнова ЕВ. Potentially inappropriate prescribing among critically ill children: POPI-criteria in Russia. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2024;(2):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/brsmu.2024.018>.
16. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, Russell S, Rebull MN, Martin B et al. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2024;331(8):675–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0196>.
17. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА, Коняева ЕИ. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях антибиотиков пенициллинового ряда с применением метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. *Фармация и фармакология.* 2020;8(1):57–64. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64>.
18. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА, Коняева ЕИ. Retrospective Analysis of Adverse Drug Reaction Reporting Forms Associated with Penicillin Family Antibiotics (PCNE-DRP 9.0) Based on Drug-Related Approach. *Pharmacy & Pharmacology.* 2020;8(1):57–64. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64>.
19. Yu Z, Zhao Y, Jin J, Zhu J, Yu L, Han G. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: A multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis.* 2022;120:59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.024>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Власова

Концепция и дизайн исследования – А.В. Власова, Т.В. Куличенко, Д.А. Сычев

Написание текста – А.В. Власова

Сбор и обработка материала – А.В. Власова

Обзор литературы – А.В. Власова

Анализ материала – А.В. Власова

Статистическая обработка – А.В. Власова

Редактирование – А.В. Власова, Д.А. Сычев

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Власова, Д.А. Сычев, Т.В. Куличенко

Contribution of authors:*Concept of the article* – Anna V. Vlasova*Study concept and design* – Anna V. Vlasova, Tatiana V. Kulichenko, Dmitry A. Sychev*Text development* – Anna V. Vlasova*Collection and processing of material* – Anna V. Vlasova*Literature review* – Anna V. Vlasova*Material analysis* – Anna V. Vlasova*Statistical processing* – Anna V. Vlasova*Editing* – Anna V. Vlasova, Dmitry A. Sychev*Approval of the final version of the article* – Anna V. Vlasova, Dmitry A. Sychev, Tatiana V. Kulichenko**Информация об авторах:**

Власова Анна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделом клинической фармакологии, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; ведущий специалист отдела организации медицинского обеспечения по клинической фармакологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; annavlasova75@mail.ru

Куличенко Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор РАН, начальник управления национального медицинского исследовательского центра по педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; tkulichenko@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., профессор, ректор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; rmapo@rmapo.ru

Information about the authors:

Anna V. Vlasova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Acad. B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Clinical Pharmacology Department, Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; Clinical Pharmacology and Medical Management Specialist, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; annavlasova75@mail.ru

Tatiana V. Kulichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of National Medical Research Center of Pediatricians, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; tkulichenko@yandex.ru

Dmitry A. Sychev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; rmapo@rmapo.ru

Рецидивирующий ацетонемический синдром с циклической рвотой у детей

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

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

Резюме

Рецидивирующий ацетонемический синдром (АС) относится к патологическим состояниям преимущественно детского возраста с периодическими кетотическими кризами с повторной (многократной) рвотой, которые обусловлены повышением в крови кетоновых тел крови свыше 30 мг/л в результате неполного окисления жирных кислот и/или распада кетогенных аминокислот, а также другими метаболическими нарушениями. В русскоязычных источниках состояния повторной рвоты обозначают как идиопатический ацетонемический синдром с циклической рвотой и акцентируют внимание на метаболических нарушениях, из которых к основным относят гиперкетонемию и изменения кислотно-щелочного равновесия (кетозидоз). Необходимость обсуждения проблемы обусловлена значительной частотой случаев, в том числе требующих госпитализации пациентов, полиэтиологичностью данного состояния, сложными и во многом неоднозначными механизмами развития, трудностями дифференциальной диагностики и неопределенностью прогноза. Предрасположенность к рецидивирующей гиперкетонемии в дошкольном возрасте объясняют рядом особенностей детского организма, к которым относят сниженную толерантность к пищевым жирам, функциональную незрелость печени, высокую интенсивность гликолиза и липолиза при повышенных энергетических потребностях и т.д. В обзорной статье представлены современные литературные данные по рецидивирующему ацетонемическому синдрому с циклической рвотой, при этом обращено внимание на терминологические аспекты проблемы, обсуждаются наиболее значимые этиологические факторы и патогенетические механизмы развития кризисных состояний, а также диагностические и терапевтические стратегии. Статья относится к дискуссионным публикациям и предназначена для педиатров, врачей общей практики, детских эндокринологов, гастроэнтерологов, специалистов по оказанию скорой и неотложной помощи.

Ключевые слова: дети, циклическая рвота, ацетонемический синдром, недиабетический кетозидоз, гиперкетонемия, гипогликемия, кетогенез

Для цитирования: Таранушенко Т.Е. Рецидивирующий ацетонемический синдром с циклической рвотой у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(11):262–267. <https://doi.org/10.21518/ms2024-227>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Recurrent acetonemic syndrome with cyclic vomiting in children

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

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

Abstract

Recurrent acetonemic syndrome (AS) refers to pathological conditions predominantly in childhood with periodic ketotic crises with repeated (multiple) vomiting, which are caused by an increase in blood ketone bodies over 30 mg/l as a result of incomplete oxidation of fatty acids, and/or breakdown of ketogenic amino acids, as well as other metabolic disorders. The need to discuss the problem is due to the significant frequency of cases, including those requiring hospitalization of patients, the polyetiology of this condition, the complex and largely ambiguous mechanisms of development, the difficulties of differential diagnosis and the uncertainty of the prognosis. The article presents modern literature data on recurrent acetonemic syndrome with cyclic vomiting, drawing attention to the terminological aspects of the problem, discussing the most significant etiological factors and pathogenetic mechanisms of the development of crisis conditions, as well as diagnostic and therapeutic strategies. The article relates to discussion publications and is intended for pediatricians, general practitioners, pediatric endocrinologists, gastroenterologists, and emergency care specialists.

Keywords: children, cyclic vomiting, acetonemic syndrome, non-diabetic ketoacidosis, hyperketonemia, hypoglycemia, ketogenesis

For citation: Taranushenko TE. Recurrent acetonemic syndrome with cyclic vomiting in children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):262–267. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-227>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В детском возрасте одним из наиболее частых дисметаболических состояний является кетоз (повышенное содержание в тканях организма кетоновых тел), который характеризуется расстройством обмена веществ в организме, возникающим при нарушении обмена жиров в печени на фоне недостатка углеводов и накопления в тканях и крови кетоновых тел (бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислот и ацетона) [1, 2].

Рецидивирующий ацетонемический синдром (АС) – болезненное состояние преимущественно детского возраста с периодическими кетотическими кризами с повторной (многократной) рвотой, которые обусловлены повышением в крови кетоновых тел крови свыше 30 мг/л в результате неполного окисления жирных кислот и/или распада кетогенных аминокислот, а также возможной гиперурикемией [3, 4].

В МКБ 10-го пересмотра АС не выделяется как отдельная нозологическая единица.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В англоязычной литературе для обозначения состояний, сопровождающихся повторной рвотой, используется термин синдром циклической рвоты (Cyclic Vomiting Syndrome – CVS). Синдром циклической рвоты впервые описан известным педиатром G. Samuel в 1882 г., но этиология заболевания не однозначна, патогенез не расшифрован, а клиника ориентирована преимущественно на повторную рвоту. Появлению рвоты может предшествовать неприятное ощущение тошноты, которое связывают с потоком афферентных стимулов, поступающих в центр рвоты в продолговатом мозге (обсуждается вклад повышенного тонуса парасимпатической нервной системы). Синдром циклической рвоты может быть диагностирован как в детском возрасте (средний возраст 5 лет), так и во взрослой жизни (отдельно выделяют синдром каннабиоидной неукротимой рвоты). CVS встречается у 1,9–2,3% детей, причем девочки болеют чаще мальчиков. Пик диагностики заболевания приходится на возраст 3–7 лет, у школьников развивается редко. По мнению специалистов, большинство случаев CVS относится к функциональным расстройствам с наличием симптомов в течение как минимум 6 мес. (включая последние 3 мес.), тошнотой и/или рвотой, вызывающей беспокойство примерно 1 раз в нед. Важно, что подтверждение функционального характера этого расстройства может потребовать дополнительного обследования. При исключении органической, метаболической, эндокринной патологии, различных ферментопатий диагноз CVS ставится на основе Римских критериев IV пересмотра 2016 г., согласно которым достаточно анамнестических данных, указаний на наличие 2 или более типичных эпизодов рвоты в течение последних 6 мес., стереотипности каждого приступа, а также наличие межприступных периодов, во время которых у детей отсутствуют признаки недомогания [5, 6].

В русскоязычных источниках состояния повторной рвоты обозначают как идиопатический ацетонемический

синдром с циклической рвотой и акцентируют внимание на метаболических нарушениях, из которых к основным относят гиперкетонемию и изменения кислотно-щелочного равновесия (кетацидоз). Ацетонемический синдром (периодическая ацетонемическая рвота) впервые описал Marfan в 1901 г. с указанием критического возраста этого состояния 2–10 лет и прекращением эпизодов рвоты к пубертатному периоду. По данным литературы, АС встречается у 4–6% детей в возрасте от 1 года до 12–13 лет (средний возраст составляет 5,2 года), при этом в 90% случаев ведущим симптомом приступов АС является многократная рвота с преобладанием эпизода у девочек (соотношение девочки / мальчики = 11/9). Предрасположенность к рецидивирующей гиперкетонемии в дошкольном возрасте объясняют рядом особенностей детского организма, к которым относят сниженную толерантность к пищевым жирам, функциональную незрелость печени, высокую интенсивность гликолиза и липолиза при повышенных энергетических потребностях и т.д. Ацетонемический синдром имеет ряд синонимов – гиперкетонемия (R82.4), недиабетический кетацидоз (E87.2), идиопатическая ацетонемическая рвота, циклическая ацетонемическая рвота. Все указанные состояния объединяет повышение уровня кетоновых тел (кетоз), которое в тяжелых случаях изменяет кислотно-щелочное равновесие со снижением pH (недиабетический кетацидоз) и сопровождается ацетонемической рвотой как наиболее ранним и типичным проявлением клинического симптомокомплекса АС [7, 8].

На схожесть клинических проявлений и возможность объединения CVS и АС указывают многие специалисты, что в перспективе не исключает подобного развития событий. С другой стороны, тождественность этих понятий признается не всеми практиками, что не позволяет исключить существования самостоятельных патологий – синдром циклической рвоты (генетическая близость с мигренью) и идиопатического ацетонемического синдрома с циклической ацетонемической рвотой (нарушения обмена веществ первичного или вторичного характера) [9–12].

ПАТОГЕНЕЗ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Патогенез АС с рвотой не однозначен. Весьма ракурсными являются представления об АС с синдромом циклической рвоты как о митохондриальной патологии, при которой нарушается энергетический обмен клетки в сторону преобладания более быстрого, но менее энергоемкого анаэробного метаболизма с образованием только 2 молекул АТФ, против 38 молекул при аэробном, и развитием дефицита энергии [13, 14]. Данные нарушения могут быть взаимосвязаны с нарушениями пуринового обмена, поскольку сохранение энергии в организме обеспечивают нуклеотиды (АТФ-аденозинтрифосфат является основным источником энергии для клеток в частности и организма в целом) [15–18]. Из числа нуклеотидов аденин и гуанин относятся к пуриновым основаниям и метаболизируются до мочевиной кислоты, а тимин, цитозин и урацил являются пиримидиновыми и метаболизируются с образованием кетоновых тел, аммиака и β-изомасляной кислоты. Данные представления

патогенетически сближают синдром циклической рвоты при гиперурикемическом состоянии и синдром ацетонемической рвоты при гиперкетонемии [1, 10, 19–21].

Известно, что свободные пурины и их соединения выполняют исключительно важные функции: являются центральным звеном биосинтеза нуклеотидов, участвующих во внутриклеточных биохимических процессах; относятся к предшественникам ДНК и РНК, а также к промежуточным продуктам многих синтетических реакций; участвуют в энергетических процессах всех биологических систем, выполняют регулирующую роль в биологической активности клеток и т. д. Конечным продуктом пуринового обмена является мочевая кислота, повышенный уровень которой может быть как бессимптомным лабораторным феноменом, так и клинически значимой манифестной гиперурикемией. Повышенный синтез мочевой кислоты может сопутствовать АС, что в прошлом позволяло ряду авторов относить повторные приступы привычной кетотической рвоты к проявлениям нервно-артритической аномалии конституции (диатезу).

Ацетонемические состояния в сочетании с дефектами метаболизма пуринов и пиримидинов, при которых имеется избыточная продукция мочевой кислоты и/или ее предшественников, могут комбинироваться или инициировать отклонения других видов обмена (преимущественно углеводного и липидного) [1, 2, 21].

Кетоз развивается в условиях, когда скорость образования кетоновых тел преобладает над скоростью утилизации периферическими тканями и выведением их из организма, что сопровождается гиперкетонемией и далее кетоацидозом, что может быть обусловлено рядом причин [15, 19–21]:

- функциональным или наследственно обусловленным дефицитом ферментов печени,
- увеличенным количеством жирных кислот (повышенная мобилизация из жировых депо, избыточное поступление с пищей свободных жиров и/или кетогенных аминокислот),
- активацией липолиза,
- ограниченными возможностями организма по включению повышенных уровней ацетил-КоА в цикл Кребса.

Кетоновые тела образуются в печени из ацетил-КоА. Основная часть кетоновых тел окисляется в цикле Кребса до углекислоты и воды, другая часть кетоновых тел используется для синтеза стерина, высших жирных кислот, фосфатидов, заменимых аминокислот.

При нормальном обмене веществ в отсутствие сбоя метаболизма часть ацетил-КоА вступает в реакцию с оксалоацетатом и продолжает участие в цикле Кребса с образованием энергии; другая часть ацетил-КоА используется для ресинтеза жирных кислот и образования холестерина и незначительная часть ацетил-КоА идет на образование кетоновых тел. При усилении липолиза образуется избыток ацетил-КоА и наряду с этим уменьшается количество оксалоацетата, что ограничивает ацетил-КоА в цикле Кребса. Кроме того, снижается активность ферментов, активирующих образование холестерина и жирных кислот. В итоге утилизация ацетил-КоА осуществляется преимущественно по пути кетогенеза [1, 3, 18].

Избыточное образование кетоновых тел запускает патогенетические каскады с прогрессированием симптоматики при значительном нарастании уровня кетокилот с развитием метаболического ацидоза. Кетоацидоз подтверждается данными оценки содержания электролитов и газов крови. Низкий уровень бикарбонатов (значения бикарбоната зависят от пола и возраста пациента и варьируют в пределах 17–29 ммоль/л) и $\text{pH} < 7,35$ при анализе газов подтверждают наличие метаболического ацидоза. Нарушения кислотно-щелочного равновесия запускают компенсаторные механизмы в виде гипервентиляции, что приводит к гипокпнии и вазоконстрикции, в том числе и сосудов головного мозга [15, 16]. Наряду с этим избыток кетоновых тел повреждает липидный слой клеточных мембран (жирорастворимый эффект ацетона), раздражает слизистую желудочно-кишечного тракта, что клинически проявляется рвотой и болями в животе, оказывает наркотическое действие на центральную нервную систему, вплоть до развития комы. Указанные эффекты кетоза в сочетании с другими метаболическими и функциональными нарушениями усугубляют течение заболевания, ухудшают прогноз и удлиняют продолжительность госпитализации [18, 21, 22].

Учитывая, что гиперкетонемия и кетонурия являются проявлением ряда заболеваний, уточнение причин развития указанных метаболических расстройств является основой диагностического поиска, что позволит не только управлять патологическим состоянием, но и не допустить тяжелых проявлений кетоацидоза.

В практической работе педиатр часто встречается с различными нарушениями обмена веществ у детей, которые сопровождаются развитием АС как эпизодического (преимущественно на фоне острой инфекции), так и рецидивирующего вариантов течения. По происхождению гиперкетонемия при АС делится на первичную, вторичную, идиопатическую, а также гиперкетонемия при сахарном диабете (отдельная категория – диабетический кетоз / кетоацидоз) [23, 24].

Первичная гиперкетонемия развивается у детей с наследственно обусловленными нарушениями обмена веществ. К генетическим факторам, вызывающим гиперурикемию, относится ряд энзимных дефектов: дефицит гипоксантин-гуанилфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша – Нихана); дефицит глюкозо-6-фосфатазы; повышение каталитической активности фермента фосфорибозил-пирофосфатсинтетазы.

Вторичная гиперкетонемия является следствием различных заболеваний (синдром циклической рвоты, эндокринопатии, токсические поражения печени, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, гликогенозы, инфекционно-токсический синдром, голодание, ЧМТ, опухоли мозга и др.).

Триггерные факторы развития кетоза разнообразны и включают стресс с дисфункцией эндокринной системы (относительное увеличение контринсулярных гормонов), гиперинсулинемические состояния с гипогликемией, алиментарные нарушения в виде голодания, избыточный прием жирной и белковой пищи (кетогенных аминокислот) при недостатке углеводов и т. д. Известно, что абсолютная

или относительная недостаточность углеводов (низкие концентрации глюкозы) стимулирует липолиз для обеспечения энергетических потребностей с повышением уровня неэстерифицированных жирных кислот, однако «отсутствие пламени углеводов затрудняет сжигания жиров и повышает уровень кетонов». Причинами гипогликемии с присоединением кетонемии также могут быть слабая ответная реакция на глюкагон во время голодания, сниженное содержание гликогена в печени при высоком уровне метаболизма, недостаток контринсулярных гормонов, гиперинсулинизм. Снижение гликемии стимулирует липолиз для поддержания энергетических потребностей, а при усиленном липолизе в печень поступает избыток свободных жирных кислот, которые трансформируются в «универсальный» метаболит – ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА) [16].

Идиопатическая кетотическая гипогликемия (ИКГ) является диагнозом исключения, который может рассматриваться после исключения различных метаболических и эндокринных заболеваний, обычно протекает в легкой форме и проходит самостоятельно. Вместе с тем ряд авторов указывают на возможность возникновения тяжелых и длительных состояниях кетоза на фоне гипогликемии и предлагают выделять физиологический (реакция на голодание, особенно у детей со сниженной толерантностью к ограничению питания) и патологический варианты кетотической гипогликемии, причем последняя характеризуется рецидивирующими симптоматическими эпизодами с уровнем бета-гидроксибутирата $\geq 1,0$ ммоль/л и уровнем глюкозы в крови менее 70 мг/дл (ниже 3,9 моль/л) при отсутствии длительного голодания, острых инфекций и хронических заболеваний. Патологический вариант может быть проявлением необнаруженных заболеваний, например болезнь накопления гликогена IXa, синдром Сильвера-Рассела, дефекты транспорта кетонов или другие редкие заболевания, требующие идентификации с помощью секвенирования экзона [23–25].

Наряду с этим к причинам вторичной гиперкетонемии относят инфекционные заболевания различной этиологии, что взаимосвязано с активацией контринсулярных гормонов на фоне стрессовой ситуации, а также с интоксикацией, которая сопровождается рвотой, отказом от еды.

Вторичный кетоз может быть вызван употреблением спиртовых соединений. Катаболизм этилового спирта осуществляется преимущественно в митохондриях печени, где окисляется от 75 до 98% поступившего в организм этанола при участии фермента никотинамидадениндинуклеотида (NAD), который превращает этанол в токсический метаболит – ацетальдегид и восстановленный NADH, в последующем метаболическом каскаде образуется уксусная кислота и ацетил-КоА, направленный на синтез кетоновых тел. Усиленному кетогенезу при алкогольной интоксикации способствуют гипогликемические состояния, связанные с рвотой и голоданием, гормональные нарушения (глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, АКТГ и др.), интоксикация и дегидратация [26–28].

Клинические проявления ацетонемического синдрома:

■ Независимо от причин возникновения гиперкетонемии клиническая картина кетоацидоза обусловлена раз-

дражением ЖКТ избытком кетоновых тел с появлением многократной или неукротимой рвоты (нарастание симптомов провоцируется попыткой напоить или покормить ребенка) и абдоминальной симптоматикой (схваткообразные или упорные боли в животе).

■ Обезвоживание, потеря бикарбоната или накопление молочной кислоты ведут к эксикозу, ацидозу, гемодинамическим нарушениям (тахикардия, нарушения ритма, падение артериального давления), бледность и мраморность кожи, мышечная гипотония).

■ Токсическое действие метаболитов на ЦНС сопровождается появлением симптомов менингизма, нарушением сознания с беспокойством и возбуждением, которые сменяются вялостью, развитием сопора и комы, судорогами.

■ Обращает внимание запах ацетона в выдыхаемом воздухе, моче и рвотных массах.

■ В отдельных случаях отмечается повышение температуры тела до 37,5–38,5 °С.

■ В периферической крови может быть умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ.

ОСЛОЖНЕНИЯ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТОЙ

К последствиям АС с циклической рвотой у детей относят тяжелый эксикоз, гемодинамические расстройства, угнетение сознания, появление признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Многократная мучительная рвота может вызывать повреждение стенки желудка и пищевода, синдром Мэллори – Вейса (интенсивное кровотечение из верхних отделов ЖКТ вследствие разрывов слизистой оболочки). При частых рецидивах АС у детей формируется эзофагит и гастрит, кариес (действие соляной кислоты), стоматит. Повторные приступы нарушают психоэмоциональное состояние ребенка, приводят к социальной дезадаптации.

ДИАГНОСТИКА ПРИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТОЙ

Биохимические исследования. Во время приступа наблюдается повышенный уровень кетонов (более 0,5 ммоль/л) или кетоацидоз (свыше 3 ммоль/л). Дополнительно исследуют концентрацию лактата, аммония, глюкозы, липидограмму, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, амилазу, общий белок, мочевую кислоту, электролиты, мочевину, креатинин. В моче с помощью тест-полосок и качественного анализа определяют ацетон.

Методы визуализации. Многократная рвота в сочетании с другими диспепсическими расстройствами требует проведения УЗИ органов брюшной полости, обзорной рентгенографии или КТ органов живота. При выраженной неврологической симптоматике потребуются обследование головного мозга с помощью нейросонографии, КТ или МРТ.

Дополнительные методы. Для правильного подбора инфузионной терапии проводят расширенный анализ крови на электролиты, определяют показатели кислотно-щелочного равновесия. Чтобы исключить кишечные

инфекции, назначают микробиологическое исследование рвотных масс, микроскопию и бакпосев кала. По показаниям исследуют уровни гормонов крови.

Признавая значимость и информативность традиционных диагностических тестов, следует учесть, что настоящее и будущее принадлежит методам молекулярной диагностики. Подход NGS (англ. next generation sequencing) имеет бесспорные преимущества, особенно в верификации нозологий с легкими биохимическими отклонениями или атипичными проявлениями, а также для выявления новых редких заболеваний [10–12, 29, 30].

ЛЕЧЕНИЕ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Лечение АС включает два этапа:

- 1) Купирование ацетонемического криза.
- 2) Мероприятия, направленные на профилактику рецидивов, в межприступный период.

Купирование ацетонемического криза

Необходимо питание с ограничением жиров, исключение экстрактивных веществ, бульонов и мясных продуктов; рацион с преобладанием молочнорастительной пищи с достаточным количеством углеводов; обильное питье (сладкий чай, отвары шиповника, сухофруктов, негазированная щелочная минеральная вода, 1–2% раствор гидрокарбоната натрия, комбинированные растворы для оральной регидратации). По показаниям – очистительная клизма и промывание кишечника 1–2% раствором гидрокарбоната натрия.

Лечение кетотической гипогликемии направлено на предотвращение гипогликемии, окисления жирных кислот и коррекцию дефицита белка (по показаниям) с назначением адекватного количества углеводов, включая сырой кукурузный крахмал, кормление через зонд в ночное время, внутривенное введение декстрозы может потребоваться при острых эпизодах кетотической гипогликемии [17].

Основное лечение рецидивирующего АС с циклической рвотой у детей направлено на устранение кетоза, ацидоза, кетоза и эксикоза.

К факторам высокого риска развития тяжелого обезвоживания относят грудной и ранний возраст, низкую массу тела, указание на три и более эпизодов рвоты в течение последних суток, трудности с пероральным восполнением жидкости (невозможность или отказ от питья), признаки белково-энергетической недостаточности.

Классификация и тактика ведения ребенка с обезвоживанием основаны на рекомендациях ВОЗ (стандартная оральная регидратационная соль (ORS) содержит натрия хлорида 3,5 г, гидрокарбоната натрия 2,5 г, калия хлорида 1,5 г и безводной глюкозы 20 г в 1 л кипяченой воды), а также представлены в российских алгоритмах оказания неотложной помощи при острых токсикозах. Внутривенное введение глюкозосолевых растворов проводится в зависимости от степени дегидратации, традиционный стартовый подход основан на применении изотонического раствора натрия хлорида и 5% раствор декстрозы в объемах, которые зависят от возраста и клинической ситуации.

Коррекция метаболического ацидоза раствором бикарбоната натрия 5% проводится при тяжелом ацидозе ($\text{pH} < 7,1$) и гипотензии. Расчет необходимого количества бикарбоната натрия выполняется по формуле Мелленгаарда–Аструпа: $\text{HCO}_3^- \text{ (ммоль)} = \text{BE } 0,3 \text{ m (масса тела пациента в кг)}$, при этом 1 мл 8,4% раствора равен 1 ммоль. Введение раствора осуществляется медленным титрованием из расчета 1–2 ммоль/кг в час до достижения $\text{pH } 7,2$ (при болюсном введении препарата может наступить снижение артериального давления, повышение внутричерепного давления и риск отека головного мозга). На фоне проводимой терапии возможны гипернатриемия и гиперосмолярность, гипокалиемия, гипокальциемия. Назначение бикарбонатов требует мониторинга кислотно-щелочного состояния обозначенных электролитов. Альтернативой раствору бикарбоната натрия может быть триметамол, который является буфером, не содержащим натрия и не образующим CO_2 в процессе реакции с кислотами (отсутствие натрия в молекуле триметамола позволяет использовать препарат при гипернатриемии) [23].

Симптоматическая медикаментозная терапия включает противорвотные средства, спазмолитики, энтеросорбенты в возрастной дозировке. Ряд авторов рекомендует назначение ферментов и кофакторов углеводного обмена (кокарбоксилаза, тиамин, пиридоксин). Ондансетрон, антагонист рецепторов серотонина 3-го типа, также рекомендуется детям с синдромом циклической рвоты [9].

Важно помнить о необходимости этиотропной терапии при вторичном АС.

Мероприятия в межприступный период

В межкризисный период диетическое питание предусматривает рациональное питание по возрасту с исключением из рациона продуктов, содержащих большое количество пуринов (концентрированные мясные и рыбные бульоны, телятина, мясо птицы, субпродукты, копчености, рыбные консервы), и ограничение растительных продуктов с высоким содержанием пуриновых оснований (фасоль, горох, бобы, чечевица, грибы, щавель, шпинат, ревень, спаржа), а также чай, кофе, какао, шоколад. Рекомендуются молоко, кисломолочные продукты, яйцо, картофель, пшеничные и крупяные изделия, овощи, фрукты, ягоды, цитрусовые (лимон, грейпфруты), растительные масла с низкими кетогенными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс медицинской науки по современным и очень актуальным разделам метаболомного анализа с изучением конечных и промежуточных продуктов обмена веществ в клетке, а также дальнейшее развитие и доступность тестирования ДНК для генетического подтверждения патологии, в перспективе должны расширить наши представления о рассматриваемой проблеме и ответить на ряд вопросов, которые в настоящее время остаются. Идентификация возможной или определенной генетической причины может представляться большим шагом вперед в лечении

труднообъяснимых метаболических нарушений у детей в контексте персонализированной медицины. Современные достижения генетики должны побудить клиницистов и исследователей к уточнению причин с использованием секвенирования экзона. Наконец, получение современных генетических данных, связанных с ацетонемическими

состояниями, могут привести к выявлению важных новых мишеней для лекарственной терапии и показаний к созданию новых лекарственных препаратов для лечения [24]. 

Поступила / Received 10.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2024
Принята в печать / Accepted 05.05.2024

Список литературы / References

1. Фелинга Ф (ред.). *Эндокринология и метаболизм*. М.: Медицина; 1985. Т. 2. 416 с.
2. Дедов ИИ, Мельниченко ГА (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 832 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
3. Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Derks TG, Chen MA, Siegel S et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inher Metab Dis*. 2015;38(3):489–493. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9744-1>.
4. Рябчук ФН, Пирогова ЗИ. Коэнзимное ацетилирование и уровень свободных жирных кислот крови у детей с ацетонемией и билиарной недостаточностью. *Лечащий врач*. 2012;(8):42–46. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435503>.
Ryabchuk FN, Pirogova ZI. Coenzyme acetylation and the level of the free fatty acids of the blood in children with acetoneemia and biliar insufficiency. *Lechaschi Vrach*. 2012;(8):42–46. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435503>.
5. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, JR Malagelada, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
6. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
7. Зрячкин НИ, Хмилевская СА, Зайцева ГВ, Макарова ОА, Каральская ЖЖ. Особенности ацетонемического синдрома у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013;(3):22–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-atsetonemicheskogo-sindroma-u-detey>.
Zryachkin NI, Khmylevskaya SA, Zaytseva GV, Makarova OA, Karal'skaya ZhZh. Peculiarities of the course of acetoneic syndrome in children. *Russian Pediatric Journal*. 2013;(3):22–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-atsetonemicheskogo-sindroma-u-detey>.
8. Решетник ЛА, Парфенова ЕО, Кривицкая НС. Клиническая интерпретация ацетонемической рвоты у детей. *Педиатрия*. 2013;4(3):74–76. <https://doi.org/10.17816/PED4374-76>.
Reshetnik LA, Parfenova YO, Krivickaya NS. Clinical interpretation of acetoneic vomiting in pediatrics. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(3):74–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED4374-76>.
9. Frazier R, Venkatesan T. Current understanding of the etiology of cyclic vomiting syndrome and therapeutic strategies in its management. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(11):1305–1316. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2138341>.
10. Gelfand AA, Gallagher RC. Cyclic vomiting syndrome versus inborn errors of metabolism: a review with clinical recommendations. *Headache*. 2016;56(1):215–221. <https://doi.org/10.1111/head.12749>.
11. Смирнов ВВ, Симаков АВ. Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика (часть 1). *Лечащий врач*. 2017;(6). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436740>.
Smirnov VV, Simakov AV. Hyperketonemia syndrome in children and adolescents: pathogenesis, reasons, diagnostics (part 1). *Lechaschi Vrach*. 2017;(6). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436740>.
12. Смирнов ВВ, Симаков АВ. Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика (часть 2). *Лечащий врач*. 2017;(7). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/07/15436770>.
Smirnov VV, Simakov AV. Hyperketonemia syndrome in children and adolescents: pathogenesis, reasons, diagnostics (part 2). *Lechaschi Vrach*. 2017;(7). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/07/15436770>.
13. Boles R, Chun N, Senadheera D, Wong L-JC. Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations. *Lancet*. 1997;350(9087):1299–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62477-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62477-4).
14. Salpietro CD, Briuglia S, Merlino MV, Di Bella C, Rigoli L. A mitochondrial DNA mutation (A3243 G mtDNA) in a family with cyclic vomiting. *Am J Pediatr*. 2003;162(10):727–728. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1280-1>.
15. Meoli M, Lava SAG, Bronz G, Goeggel-Simonetti B, Simonetti GD, Alberti I et al. Eu- or hypoglycemic ketosis and ketoacidosis in children: a review. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(4):1033–1040. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06115-5>.
16. Schillaci LP, DeBrosse SD, McCandless SE. Inborn errors of metabolism with acidosis: organic acidemias and defects of pyruvate and ketone body metabolism. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):209–230. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.003>.
17. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):412–426. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-7560\(199911/12\)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8).
18. Cartwright MM, Hajja W, Al-Khatib S, Hazeghazam M, Sreedhar D, Li RN et al. Toxicogen and metabolic causes of ketosis and ketoacidotic syndromes. *Crit Care Clin*. 2012;28(4):601–631. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.001>.
19. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Lenzen-Schulte M, Schloot NC, Martin S. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med*. 2021;19(1):313. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02185-0>.
20. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic ketoacidosis. *Curr Diab Rep*. 2020;20(7):25. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01307-x>.
21. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(4):541–551. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9704-9>.
22. De Cosmi V, Milani GP, Mazzocchi A, D'Orta V, Silano M, Calderini E, Agostoni C. The metabolic response to stress and infection in critically ill children: the opportunity of an individualized approach. *Nutrients*. 2017;9(9):1032. <https://doi.org/10.3390/nu9091032>.
23. Drachmann D, Hoffmann E, Carrigg A, Davis-Yates B, Weaver V, Thornton P et al. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):173. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01797-2>.
24. Wolfsdorf JL, Derks TGI, Drachmann D, Shah P, Thornton PS, Weinstein DA. Idiopathic pathological ketotic hypoglycemia: finding the needle in a haystack. *Horm Res Paediatr*. 2024. <https://doi.org/10.1159/000538483>.
25. Alhaidan Y, Larsen MJ, Schou AJ, Stenlid MH, Al Balwi MA, Christesen HT, Brusgaard K. Exome sequencing revealed DNA variants in NCOR1, IGF2BP1, SGLT2 and NEK11 as potential novel causes of ketotic hypoglycemia in children. *Sci Rep*. 2020;10(1):2114. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58845-3>.
26. Williams HE. Alcoholic hypoglycemia and ketoacidosis. *Med Clin North Am*. 1984;68(1):33–38. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)31239-1](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)31239-1).
27. Pigeaud L, de Veld L, van der Lely N. Elevated creatinine kinase levels amongst Dutch adolescents with acute alcohol intoxication. *Eur J Pediatr*. 2023;182(3):1371–1375. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04820-9>.
28. Casertano A, Rossi A, Fecarotta S, Rosanio FM, Moracas C, Di Candia F et al. An Overview of Hypoglycemia in Children Including a Comprehensive Practical Diagnostic Flowchart for Clinical Use. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:684011. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.684011>.
29. Тепаев РФ, Ластовка ВА, Пыталь АВ, Савлук ЮВ. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):384–389. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>.
Tepaev RF, Lastovka VV, Pytal AV, Savluk JV. Metabolic Acidosis: Diagnosis and Treatment. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):384–389. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>.
30. Ivannikova T, Milovanova N, Zakharova E, Gubayeva D, Kareva M, Melikyan Molecular Mechanisms of Idiopathic Ketotic Hypoglycemia in Children. *ESPE2019*. 2019;92:1–69. Available at: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0092/hrp0092p1-69>.

Информация об авторе:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиного-Ясеневского; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; tetar@rambler.ru

Information about the author:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tetar@rambler.ru

Течение болезни Ниманна – Пика типа А/В на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

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

А.А. Павликов, <https://orcid.org/0009-0009-9920-6079>, alexpavlicov@mail.ru

Е.К. Борисова, <https://orcid.org/0009-0008-7013-4465>, borisovaliza0@yandex.ru

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

Резюме

Болезнь Ниманна – Пика типа А/В (НПАВ) представляет собой редкое тяжелое наследственное заболевание из группы болезней накопления с дефектом в гене кислой сфингомиелиназы (ASMD). Симптомы поражения нервной системы и внутренних органов манифестируют в младенчестве, приводя к инвалидизации, летальным исходам в детском возрасте. НПАВ пока неизлечимо. Для оптимального ведения заболевания требуется многопрофильная команда врачей, специалистов. Основой терапии является устранение существующих / формирующихся осложнений, симптоматическое лечение. Ожидается, что заместительная ферментная терапия в качестве средства, модифицирующего течение данного заболевания, замедлит прогрессирование патологических проявлений болезни, не связанных с поражением центральной нервной системы. В лечении ASMD описаны единичные случаи применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), что является одним из новых методов, направленных на нормализацию уровня кислой сфингомиелиназы, показателей крови, а также на уменьшение степени выраженности патологических висцеральных проявлений. Однако развитие осложнений при проведении ТГСК, отсутствие положительного лечебного эффекта при тяжелом поражении ЦНС не позволяет широко внедрить данный метод. Учитывая противоречивость данных об эффективности ТГСК при ASMD, требуются дальнейшие клинические исследования. Анализ наблюдаемых авторами 2 клинических случаев НПАВ у детей из одной семьи позволил выявить отличия в течении и исходах заболевания при верификации диагноза при рождении с последующей ТГСК. Трудности диагностики данной крайне редкой патологии, требующей мультидисциплинарного подхода, обосновывают необходимость совершенствования методов ранней диагностики, в том числе организации определения генетического риска, внедрения пренатального генетического тестирования до беременности.

Ключевые слова: дети, болезнь Ниманна – Пика А/В, лизосомальные болезни, диагностика, трансплантация стволовых гемопоэтических клеток

Для цитирования: Мельникова ИМ, Павликов АА, Борисова ЕК. Течение болезни Ниманна – Пика типа А/В на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинский совет*. 2024;18(11):268–274. <https://doi.org/10.21518/ms2024-240>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Course of Niemann – Pick disease type A/B in the context of hematopoietic stem cell transplantation

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

Alexandr A. Pavlikov, <https://orcid.org/0009-0009-9920-6079>, alexpavlicov@mail.ru

Elizaveta K. Borisova, <https://orcid.org/0009-0008-7013-4465>, borisovaliza0@yandex.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Niemann – Pick disease type A/B (NPAB) is a rare severe inherited disease from the group of accumulation diseases with a defect in the acid sphingomyelinase gene (Niemann-Pick disease types B, A/B) (ASMD). Symptoms of damage to the nervous system and internal organs manifest in infancy, leading to disability, fatalities in childhood. NPAB is so far incurable. Optimal management of the disease requires a multidisciplinary team of physicians, specialists. The basis of therapy is the elimination of existing/forming complications, symptomatic treatment. Enzyme replacement therapy as a means of modifying the course of this disease is expected to slow down the progression of pathologic manifestations of the disease not related to the central nervous system lesions. Single cases of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have been described in the treatment of ASMD, which is one of the new methods aimed at normalizing the level of acid sphingomyelinase, blood parameters, as well as reducing the severity of pathological visceral manifestations. However, the development of complications during HSCT, absence of positive therapeutic effect in severe CNS lesions does not allow to widely implement this method. Taking into account the contradictory data on the efficacy of HSCT in ASMD, further clinical studies are required. Analysis of 2 clinical cases of NPAB in children from the same family allowed us to reveal differences in the course and outcomes of the disease at verification of the diagnosis at birth followed by HSCT. Difficulties in diagnosing this extremely rare pathology, which requires a multidisciplinary approach, justify the need to improve methods of early diagnosis, including the organization of genetic risk determination, introduction of prenatal genetic testing before pregnancy.

Keywords: children, Niemann – Pick A/B disease, lysosomal diseases, diagnosis, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Melnikova IM, Pavlikov AA, Borisova EK. Course of Niemann – Pick disease type A/B in the context of hematopoietic stem cell transplantation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):268–274. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-240>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика представляет собой панэтническое, крайне редкое мультисистемное наследственное заболевание из группы болезней накопления с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, имеющее в своей природе мутации в гене кислой сфингомиелиназы (SMPD1) при типах А, В, А/В и внутриклеточного транспортера холестерина (NPC 1,2) при типе С [1–5]. Это прогрессирующее и потенциально ограничивающее жизнь метаболическое заболевание, возраст начала которого варьируется от первого дня или первых месяцев жизни до зрелого возраста. Клинические особенности, время начала и тяжесть болезни Ниманна – Пика могут существенно различаться у разных подтипов и даже в семьях с идентичными генетическими изменениями: от малосимптомного (трудно диагностируемого) течения до быстро прогрессирующего ухудшения в состоянии, приводящего к преждевременной смерти [1, 6–8].

Первым эту болезнь описал в 1914 г. Альберт Ниманн в своей статье «Неизвестная клиническая картина». Затем, в 1922–1926 гг., Людвиг Пик установил специфические патологоанатомические изменения в органах, характерные для данного заболевания.

Болезнь Ниманна – Пика тип А, В, А/В (acid sphingomyelinase deficiency, ASMD) – это группа заболеваний, обусловленных недостаточной активностью фермента кислой сфингомиелиназы. Частота встречаемости типов А и В составляет с предполагаемой распространенностью в мире 1 : 100000–1000000 рождений. Выявлена более высокая частота некоторых специфических патогенных вариантов SMPD1 в определенных этнических группах с частотой заболевания 1 : 4000. Кислая сфингомиелиназа – это лизосомальная липидгидролаза, необходимая для расщепления сфинголипида, сфингомиелина до церамида и фосфохолина. Точная патофизиология ASMD недостаточно изучена. Поскольку заболевание развивается на уровне лизосом, ряд аномалий может быть напрямую связан с дисфункцией этих органелл, включая дефекты эндоцитоза / экзоцитоза, аутофагию и оборот макромолекул. Первоначальное накопление лизосомального сфингомиелина приводит к накоплению в лизосомах других липидов, наиболее заметным из которых является холестерин [9, 10].

Болезнь Ниманна – Пика типа А представляет собой тяжелую раннюю форму заболевания с манифестацией на первом году жизни и прогрессирующим нейровисцеральным дефицитом с гепатоспленомегалией. Первоначально больные с данной формой классифицировались как инфантильный нейровисцеральный тип. Известно, что при типе А неврологические нарушения с раннего возраста постепенно приводят не только к полной

обездвиженности детей, но и к неспособности полноценного питания в силу гипотонии и аспирации, что приводит в конечном итоге к кахексии и необходимости в парентеральном питании. Отложение липидов в легких проявляется тяжелым респираторным поражением нижних дыхательных путей, что нередко становится причиной летального исхода. Поражение печени и селезенки осложняется не просто их значительным увеличением, а в первую очередь печеночной недостаточностью, геморрагическим синдромом. Прогрессирующее полиорганное поражение приводит к летальному исходу пациентов в возрасте до 3 лет [3, 4].

Болезнь Ниманна – Пика типа В – это хроническая висцеральная форма с началом в более старшем возрасте, проявляющаяся гепатоспленомегалией, поражением легких, остеопенией и дислипидемией. Первоначально больные с этим заболеванием относились к хроническому висцеральному типу. Вовлечение легких является ведущим при данном типе, протекает разнообразно от малосимптомных форм до развития аспирационной пневмонии, прогрессирующего интерстициального поражения легких, дыхательной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Печеночная дисфункция нередко заканчивается формированием фиброза. Однако, несмотря на нарушение функций перечисленных органов, диапазон фенотипических проявлений болезни позволяет многим пациентам доживать до зрелого возраста [11–14].

Комбинированная форма болезни Ниманна – Пика А/В также относится к ASMD. Это собирательное заболевание сохраняет в себе клинические проявления типов А и В. Ранее это заболевание классифицировалось как инфантильный нейровисцеральный тип болезни Ниманна – Пика. Фенотипический вариант таких пациентов соответствует висцеральной форме в сочетании с медленно прогрессирующими неврологическими симптомами, варьирующими от легкой гипотонии или гипорефлексии до тяжелых прогрессирующих неврологических нарушений, таких как атаксия, спастичность и снижение когнитивных способностей. Именно благодаря разнообразию форм и позднему дебюту, продолжительность жизни при комбинированной форме превышает таковую при типе А. Пациенты доживают до раннего детства, а иногда и до зрелого возраста [15, 16].

ASMD имеет ряд лабораторно-инструментальных проявлений, часть из них неспецифичны. Биопсия костного мозга и тканей не рекомендуется для диагностики, однако взрослым пациентам ее часто проводят из-за подозрения на злокачественное новообразование при необъяснимой спленомегалии. В костном мозге у пациентов с ASMD обнаруживаются пенистые макрофаги («клетки Ниманна – Пика»)

и/или типичные «гистиоциты цвета морской волны». Но эти накопительные клетки не специфичны для ASDM.

Среди многообразия методов диагностики заболевания ASDM, наиболее значимым и обладающим высокой специфичностью является определение активности фермента сфингомиелиназы. Диагноз устанавливается на основании выявления недостаточной или значительно сниженной активности сфингомиелиназы в лейкоцитах или фибробластах. Были разработаны мультиплексные методы MS/MS, позволяющие одновременно измерять в одном анализе lyso-SM, N-пальмитоил-О-фосфохолин-серин, lyso-Gb1 (лучший биомаркер болезни Гоше), lyso-Gb3 (биомаркер болезни Фабри) и другие лизогликофинголипиды. Такие панели доказали свою диагностическую эффективность при скрининге сфинголипидозов и болезни Ниманна – Пика. Резкое повышение уровня lyso-Gb1 позволяет быстро провести дифференциальную диагностику с болезнью Гоше, в то время как существенное повышение уровня как lyso-SM, так и N-пальмитоил-О-фосфохолин-серин является признаком ASDM [17 – 19].

Генетическое тестирование гена SMPD1 должно проводиться для подтверждения диагноза у субъектов с активностью ASM ниже нормальных референтных интервалов и позволяет проводить генетическое консультирование. Молекулярный анализ SMPD1 настоятельно рекомендуется для подтверждения диагноза ASDM. Это единственный надежный метод идентификации носителей среди членов семьи и предпочтительный метод пренатальной диагностики. На сегодняшний день описано более 346 вариантов всего гена SMPD1 [9, 20].

ASDM пока неизлечимо, но это состояние поддается лечению. Для оптимального ведения заболевания требуется многопрофильная команда врачей, специалистов (врач-педиатр, гепатолог, невролог, гематолог, пульмонолог, реабилитолог, генетик, диетолог, кардиолог, психолог, логопед и др.). Основой терапии является устранение существующих / формирующихся осложнений, симптоматическое лечение [21, 22].

Ожидается, что заместительная ферментная терапия в качестве средства, модифицирующего заболевание, замедлит прогрессирование проявлений заболевания, не связанных с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Свою эффективность при висцеральных нарушениях без неврологических проявлений доказал препарат олипудаза альфа – вид ферментозаместительной терапии, возмещающий недостаток / дефект естественной сфингомиелиназы. Наиболее часто наблюдаемые побочные реакции на фоне лечения этим препаратом включали головную боль, кашель, диарею и артериальную гипотензию у взрослых, а также пирексию, кашель, диарею, ринит и боли в животе у детей [9, 23, 24].

Перспективным экспериментальным методом, изученным на модели лабораторных животных, является введение в структуры ЦНС (медуллярномозжечковая инъекция) адено-ассоциированного вирусного вектора, кодирующего человеческую сфингомиелиназу. Исследования показали предотвращение развития не только неврологических нарушений при своевременном введении и остановку их прогрессии, но и накопления

сфингомиелина в органах-мишенях, повышение уровня фермента в крови животных. Однако описанная методика имеет свои особенности и требует дальнейших исследований [25, 26].

В лечении болезни Ниманна – Пика типов А и А/В описаны единичные случаи применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая также является одним из новых методов, корректирующей уровень фермента, висцеральные проявления и значительно улучшающей показатели крови пациентов, однако не нашедшей широкого применения ввиду осложнений и отсутствия положительного влияния на клинику поражения ЦНС. Принцип ТГСК при лизосомальных болезнях накопления заключается в трансплантации генетически нормального субстрата – клеток, которые являются постоянным источником-продуцентом фермента. Однако тяжелые нежелательные явления, такие как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), инфекция и дисфункция почечных канальцев, смертность, связанная с ТГСК, ограничивают применение этого метода. ТГСК может быть полезна для коррекции метаболического дефекта, улучшения показателей крови и уменьшения увеличенных объемов печени и селезенки, но не устраняет неврологические заболевания и обратные последствия задержки роста неясны. Учитывая противоречивость данных, ТГСК на сегодняшний день остается экспериментальным методом лечения при ASDM [27–30]. Но даже в контексте клинических исследований III уровня, авторы считают важным напомнить о проблеме острой нехватки доноров костного мозга.

Одним из методов терапии является применение наночастиц липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при болезни Ниманна – Пика (в том числе типа А), исследованных на клеточной линии в лабораторных условиях. Результатом работы стало отмеченное снижение интенсивности накопления сфингомиелина в клетках, однако для практической реализации этот метод также требует дальнейших исследований [31].

Приводим собственное наблюдение 2 клинических случаев детей с болезнью Ниманна – Пика типа А/В, рожденных в одной семье. В первом случае диагноз был установлен в возрасте 5 мес. Во втором случае диагностика была проведена сразу после рождения ребенка с последующим лечением путем ТГСК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Мальчик N. 3 года 2 мес. от 3-й беременности (1-я беременность – здоровый мальчик, 2-я беременность – замершая на 8-й нед.) родился с массой тела 3050 г, длиной 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9. Брак неродственный. До возраста 3 мес. развивался нормально за исключением недостаточных прибавок в массу тела.

В возрасте 3 мес. пациент был госпитализирован с диагнозом «аспирационная пневмония». Спустя месяц неврологом был установлен диагноз «перинатальная энцефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, мышечная дистония». В 4,5 мес. выявлена гепатоспленомегалия, подтвержденная на УЗИ органов брюшной полости, которая неуклонно прогрессировала до конца жизни

(табл. 1). Учитывая описанные неврологические и висцеральные нарушения, была заподозрена наследственная болезнь обмена.

По результатам обследования в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проведенного в 5 мес. (2012 г.), обнаружены 2 гетерозиготные мутации в гене SMPD1 и снижение активности сфингомиелиназы, установлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика тип А/В». Одновременно у обоих родителей при проведении секвенирования выявлена гетерозиготная мутация. Была назначена посиндромная и симптоматическая терапия

● **Таблица 1.** Ультразвуковые показатели размеров печени, селезенки, почек в динамике

● **Table 1.** Changes in sonographic dimensions of the liver, spleen, kidneys over time

Размеры органов	Возраст				
	9 мес.	11 мес.	1 г. 5 мес.	1 г. 9 мес.	2 г. 3 мес.
Почки, мм					
Правая	65×23×32	72×34	-	82×35	-
Левая	70×25×29	82×35	-	88×36	-
Печень, мм	90	106	118	121	147
ПД					
ЛД	47	72	79	83	94
1-й сегмент	20	24	29	30	31
Селезенка, мм	102×43	120×52	158×83	164×85	169×88

● **Таблица 2.** Показатели гемограммы в динамике наблюдения

● **Table 2.** Changes in hemogram parameters over time

Показатель	Возраст								
	5 мес.	7 мес.	9 мес.	11 мес.	1 г. 5 мес.	1 г. 7 мес.	1 г. 9 мес.	2 г. 3 мес.	2 г. 5 мес.
Нб, г/л	121	99	107	114	104	127	123	93	71-115
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,42	3,95	3,88	4,24	3,84	4,58	4,49	3,41	2,56–3,98
WBC, $\times 10^9/л$	17,5	9,4	11,4	4,16	5,25	7,01	8,1	2,53	1,1–7,6
PLT, $\times 10^9/л$	333	191	186	128	113	141	147	88	31–95

● **Таблица 3.** Динамика показателей биохимического анализа крови

● **Table 3.** Changes in biochemical blood test values

Показатель	Возраст								
	5 мес.	7 мес.	9 мес.	11 мес.	1 г. 5 мес.	1 г. 7 мес.	1 г. 9 мес.	2 г. 3 мес.	2 г. 5 мес.
АСТ, Ед/л	155–251	289	380	1270	318	226	174	215	85–257
АЛТ, Ед/л	119–160	201	223	534	130	46	69	119	47–145
ГГТ, Ед/л	51 (макс)	59	91	-	92	58	67	93	64–130
ЩФ, Ед/л	549 (макс)	452	405	-	199	-	-	-	189–275
ЛДГ, Ед/л	263 (макс)	452	265	427	255	-	201	153	157–185
ОХС, ммоль/л	5,48 (макс)	6,14	6,01	-	4,51	5,59	5,91	4,42	3,83–5,97

(парентеральное, зондовое питание, диуретики, противосудорожная, обезболивающая терапия и др.).

В динамике 3 лет состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Отмечался некорректируемый дефицит массы тела. Со стороны ЦНС наблюдались тяжелые нарушения: надъядерный офтальмопарез, синдром смешанного апноэ, симптоматическая эпилепсия, псевдобульбарный синдром, тетрапарез. В гемограмме отмечалась нарастающая панцитопения (табл. 2). В пунктате костного мозга были визуализированы клетки Ниманна – Пика. В биохимическом анализе крови отмечены стабильно повышенные уровни печеночных маркеров: АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛДГ, холестерина (табл. 3).

Тяжелая полиорганная недостаточность, прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность в стадии декомпенсации привели к летальному исходу ребенка в возрасте 3 лет 2 мес.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Под нашим наблюдением с 2018 г. находится девочка Х., 6 лет. Родилась от 5-й беременности (1-я беременность – здоровый мальчик, 2-я беременность – замершая на 8-й нед., 3-я беременность – больной мальчик с НПАВ (умер); 4-я беременность – здоровый мальчик). В роддоме взят материал для прицельного обследования, выявлены 2 гетерозиготные мутации в гене SMPD1 и снижение активности фермента сфингомиелиназы. С рождения был установлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика тип А/В».

В возрасте 2 нед. размеры печени умеренно превышали среднестатистические возрастные. В 2,5 мес. отмечен синдром двигательных нарушений по дистоническому

типу. На инициальной МРТ в 8 мес. зафиксирована тотальная лейкопатия белого вещества больших полушарий, характерная для нейродегенеративного заболевания.

В возрасте 8 мес. пациентка поступила в центр пересадки костного мозга больницы Хадасса, Иерусалим, Израиль. Донор – подходящий чужеродный, совпадение 10/10 (по результатам типирования). Непосредственная инфузия донорского материала прошла без осложнений и клетки прижились к концу 1-го мес. Однако на фоне лечения развился целый ряд осложнений (лихорадка на фоне нейтропении, мукозит). Кроме того, отмечались тяжелые эпизоды реакции «трансплантат против хозяина», требующие реанимационных мероприятий (профузная диарея, высокая лихорадка, обезвоживание, желудочно-кишечное кровотечение и др.). Спустя 7 мес. от момента ТКК выявлен эрозивный колит. Перенесла сепсис с инфекционно-токсическим шоком (*Klebsiella pneumoniae*). В результате проведенной МРТ (через 9 мес. от момента ТКК) отмечена отрицательная динамика в виде атрофической вентрикуломегалии, редукции объема вещества обоих полушарий, хронической субдуральной гематомы на фоне быстрого уменьшения объема мозга.

За время наблюдения в течение 5 лет неврологические нарушения прогрессируют и, помимо задержки нервно-психического развития и формирования тетрапареза с контрактурами в исходе, появились эпизоды апноэ. С 2 лет 8 мес. начали отмечаться различные по проявлениям эпизоды эпилептической активности до 10 раз в сут., по поводу чего были назначены противосудорожные препараты на постоянной основе. Вследствие псевдобульбарного синдрома проводилось смешанное парентерально-энтеральное питание с использованием гастростомы, на котором пациентка находится до сих пор. Ребенок получал фентанил, омепразол, урсолит, препараты кальция, колекальциферол, клоназепам, оксикодон, трамадол.

В возрасте 4 лет 10 мес. в ходе плановой госпитализации в ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава МО» на основании клинического обследования и данных лабораторно-инструментальных исследований пациентке

● **Таблица 4.** Динамика активности сфингомиелиназы

● **Table 4.** Changes in sphingomyelinase activity

Возраст	15 дней (до пересадки)	5 лет 2 мес. (после пересадки)	Референсные значения
Активность сфингомиелиназы, мкмоль/л/ч	0,43	1,49	1,5–25

● **Таблица 5.** Основные показатели гемограммы в динамике наблюдения

● **Table 5.** Changes in basic hemogram parameters

Показатель	Возраст								
	15 дней	7 мес.	1 г. 1 мес.	2 г. 6 мес.	3 г.	3 г. 6 мес.	4 г. 4 мес.	4 г. 8 мес.	5 лет 5 мес.
Hb, г/л	155	-	101	99	100	95	92	114	127
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,61	-	3,24	3,51	3,4	3,27	2,9	3,75	5,04
WBC, $\times 10^9/л$	18,0	12,0	5,5	6,0	6,2	7,0	2,9	9,0	5,2
PLT, $\times 10^9/л$	582	247	307	268	208	188	175	264	185

установлен основной диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип А/В. Состояние после трансплантации костного мозга от 05.03.2019, осложненное реакцией «трансплантат против хозяина», кожная форма, гастроинтестинальная форма 4-й ст. (в анамнезе); сепсис, инфекционно-токсический шок (в анамнезе). Вялый тетрапарез. Грубые контрактуры в лучезапястных, голеностопных, коленных суставах. Идиопатическая фокальная эпилепсия. Умственная отсталость. Гипергликемия. Гиперхолестеринемия».

Осложнения: Синдром нарушенного кишечного всасывания. Зависимость от парентерального питания. Минеральная болезнь костной ткани. Патологические переломы бедренных костей в анамнезе. Нарушение эвакуации мокроты из дыхательных путей.

Сопутствующий диагноз: носитель центрального венозного катетера в правой подключичной вене от 11.2020. Носитель гастростомы от 09.2020. Паллиативная помощь. Недостаточность митрального клапана 1,5–2-й ст. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й ст. СН 0 ст. ФК 1-й ст. по NYHA.

В динамике наблюдения активность фермента сфингомиелиназы увеличилась до нижней границы нормы (табл. 4), нормализовались показатели гемограммы (табл. 5), отмечена положительная динамика в отношении гепатоспленомегалии и печеночных показателей при сохранении умеренного повышения щелочной фосфатазы и холестерина (табл. 6).

Сложность наблюдаемых нами случаев заключается не только в том, что у обоих детей в семье последовательно было диагностировано орфанное заболевание, установление которого возможно только в специализированных центрах при условии мультидисциплинарного подхода, но и в необходимости совершенствования методов ранней диагностики, организации определения генетического риска и проведения пренатального генетического тестирования до беременности. Генетическое консультирование (включая обсуждение потенциальных рисков для потомства и репродуктивных возможностей) следует предлагать молодым взрослым, которые имеют заболевание, являются носителями или подвержены риску стать носителями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ведении пациентов с подозрением на болезнь Ниманна – Пика необходимо принимать во внимание тяжесть течения патологии с ее возможным ранним летальным исходом, трудность дифференциальной диагностики,

- **Таблица 6.** Динамика биохимических показателей крови в течение 5 лет
 ● **Table 6.** Changes in biochemical blood test values over 5 years

Показатель	Возраст								
	15 дн.	7 мес.	1 г. 11 мес.	2 г. 6 мес.	3 г.	3 г. 6 мес.	4 г. 4 мес.	4 г. 8 мес.	5 лет 5 мес.
АСТ, Ед/л	50,2	324	47	67	58	74	111	70	18
АЛТ, Ед/л	11,7	519	102	55	48	87	85	73	27
ГГТ, Ед/л	47,5	-	59	47	39	48	81	74	26
ЩФ, Ед/л	462	-	616	489	554	364	486	707	428
ЛДГ, Ед/л	401	-	514	-	-	106	358	135	-
Креатинин, мкмоль/л	-	-	<13	46	51	50	41	54	82
ОХС, ммоль/л	4,4	-	-	6,6	4,9	5,0	4,4	6,1	-
Общий белок, г/л	47	-	61	70	58	68	65	61	72
Глюкоза, ммоль/л	-	-	-	-	6,3	6,6	5,0	5,4	-

вследствие большого фенотипического сходства с другими болезнями накопления. Следует надеяться, что активно ведущиеся высокотехнологические разработки по лечению детей с ASMD, в частности генная терапия, поиск методов лечения, влияющих на неврологические проявления, позволят в недалеком будущем сделать прогноз для этого заболевания не столь фатальным [3].

Повышение осведомленности специалистов здравоохранения наряду с расширением федерального регистра

позволяет говорить о перспективе внедрения болезни Ниманна – Пика в программу расширенного неонатального скрининга для своевременного выявления заболевания и реализации терапии в доклиническую стадию, что в будущем позволит значительно улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием.



Поступила / Received 15.04.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2024
 Принята в печать / Accepted 29.05.2024

Список литературы / References

- Pfrieger FW. The Niemann-Pick type diseases – A synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism. *Prog Lipid Res.* 2023;90:101225. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101225>.
- Кузенкова ЛМ, Намазова-Баранова ЛС, Студеникин ВМ, Геворкян АК, Вашакмадзе НД, Мамедьяров АМ, Подклетнова ТВ. 100 лет болезни Ниманна – Пика: что нового? *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(3):10–15. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/a46/a46af28f4dfe922aeaf4fa0770c05a35.pdf>.
- Семьякина АН, Букина ТМ, Курбатов МБ, Воскобоева ЕЮ, Воинова ВЮ, Яблонская МИ и др. Болезнь Ниманна-Пика типа А у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008;53(4):52–57. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/juaqjz>.
- Bajwa H, Azhar W. Niemann-Pick Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556129/>.
- Pinto C, Sousa D, Ghilas V, Dardis A, Scarpa M, Macedo MF. Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12870. <https://doi.org/10.3390/ijms222312870>.
- Рахмаева РФ, Сагеева ГИ, Артыкова НА, Мингачева НР, Данилаева НМ, Камалова АА. Перинатальная форма болезни Ниманна–Пика тип С на фоне субстрат-редуцирующей терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023;68(5):73–77. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-73-77>.
- Rakhmaeva RF, Sageeva GI, Artykova NA, Mingacheva NR, Danilaeva NM, Kamalova AA. Perinatal form of Niemann–Pick disease type C on the background of substrate-reducing therapy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2023;68(5):73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-73-77>.
- Дегтярева АВ, Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Туманова ЕЛ, Куликова НВ, Прошлякова ТЮ. Неонатальный холестаз – одно из ранних проявлений болезни Ниманна–Пика тип С. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2017;96(1):164–170. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/356/2017_1_4838.pdf.
- Degtyareva AV, Mihaylova SV, Zaharova EY, Tumanova EL, Kulikova NV, Proshlyakova TY. Neonatal cholestasis – one of the earliest manifestations of Niemann–Pick disease type C. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2017;96(1):164–170. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/356/2017_1_4838.pdf.
- Viana Dos Santos R, das Neves Ferreira T, Oliveira de Almeida D, Brito da Silva Fatal L, Queiroz Araujo EM. Nutrition management of Niemann Pick disease type C: A case report. *Endocr Regul.* 2021;55(4):238–241. <https://doi.org/10.2478/enr-2021-0026>.
- Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, Bolton SC, Dardis A, Lehman A et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>.
- Breiden B, Sandhoff K. Mechanism of Secondary Ganglioside and Lipid Accumulation in Lysosomal Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2566. <https://doi.org/10.3390/ijms21072566>.
- Capron T, Trigui Y, Gautier C, Puech B, Chanez P, Reynaud-Gaubert M. Respiratory impairment in Niemann–Pick B disease: Two case reports and review for the pulmonologist. *Respir Med Res.* 2019;76:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.05.001>.
- Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann–Pick disease. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>.
- Sousa Martins R, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R. Niemann–Pick type B: A rare cause of interstitial lung disease. *Cureus.* 2022;14(1):e21230. <https://doi.org/10.7759/cureus.21230>.
- Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, McGovern MM. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B). *Am J Surg Pathol.* 2012;36(8):1234–1246. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825793ff>.

15. Pavlů-Pereira H, Asfaw B, Poupctová H, Ledvinová J, Sikora J, Vanier MT et al. Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(2):203–227. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-5671-5>.
16. Hu J, Maegawa GHB, Zhan X, Gao X, Wang Y, Xu F et al. Clinical, biochemical, and genotype-phenotype correlations of 118 patients with Niemann-Pick disease Types A/B. *Hum Mutat*. 2021;42(5):614–625. <https://doi.org/10.1002/humu.24192>.
17. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):212. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0>.
18. Voorink-Moret M, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, Wijburg FA, Ghauharali-van der Vlugt JMM, Beers-Stet FS et al. Rapid screening for lipid storage disorders using biochemical markers. Expert center data and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):76–84. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.431>.
19. Polo G, Burlina AP, Ranieri E, Colucci F, Rubert L, Pascarella A et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863–1874. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1301>.
20. Горбунова ВН, Бучинская НВ. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы – сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна – Пика, болезнь Вольмана. *Педиатрия*. 2022;13(4):5–27. <https://doi.org/10.17816/PED1345-27>.
21. Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):200363. <https://doi.org/10.1183/16000617.0363-2020>.
22. Pinto C, Sousa D, Ghilas V, Dardis A, Scarpa M, Macedo MF. Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12870. <https://doi.org/10.3390/ijms222312870>.
23. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med*. 2022;24(7):1425–1436. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.021>.
24. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, Scarpa M et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):437. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02587-0>.
25. Samaranch L, Pérez-Cañamás A, Soto-Huelin B, Sudhakar V, Jurado-Arjona J, Hadaczek P et al. Adeno-associated viral vector serotype 9-based gene therapy for Niemann-Pick disease type A. *Sci Transl Med*. 2019;11(506):eaat3738. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat3738>.
26. Bu J, Ashe KM, Bringas J, Marshall J, Dodge JC, Cabrera-Salazar MA et al. Merits of combination cortical, subcortical, and cerebellar injections for the treatment of Niemann-Pick disease type A. *Mol Ther*. 2012;20(10):1893–1901. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.118>.
27. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019;26(3):187–191. <https://doi.org/10.3747/co.26.5033>.
28. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Front Pediatr*. 2019;7:433. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00433>.
29. Miranda SR, Erlich S, Friedrich VL Jr, Haskins ME, Gatt S, Schuchman EH. Biochemical, pathological, and clinical response to transplantation of normal bone marrow cells into acid sphingomyelinase-deficient mice. *Transplantation*. 1998;65(7):884–892. <https://doi.org/10.1097/00007890-199804150-00005>.
30. Tirelli C, Rondinone O, Italia M, Mira S, Belmonte LA, De Grassi M et al. The genetic basis, lung involvement, and therapeutic options in Niemann-Pick disease: A comprehensive review. *Biomolecules*. 2024;14(2):211. <https://doi.org/10.3390/biom14020211>.
31. Schultz ML, Fawaz MV, Azaria RD, Hollon TC, Liu EA, Kunkel TJ et al. Synthetic high-density lipoprotein nanoparticles for the treatment of Niemann-Pick diseases. *BMC Med*. 2019;17(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1423-5>.

Согласие пациентов на публикацию: родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию данных.

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

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:

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru

Павликов Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; alexpravlicov@mail.ru

Борисова Елизавета Кирилловна, студент педиатрического факультета, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; borisovaliza0@yandex.ru

Information about the authors:

Irina M. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Alexandr A. Pavlikov, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; alexpravlicov@mail.ru

Elizaveta K. Borisova, Student of the Faculty of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; borisovaliza0@yandex.ru

Актуальные вопросы мультидисциплинарного наблюдения детей с медуллобластомой на педиатрическом участке

Ю.В. Диникина^{1✉}, dinikinayulia@mail.ru, И.Л. Никитина¹, О.Г. Желудкова², И.А. Леонова¹, Г.И. Образцова¹, Е.Б. Башнина³, Т.В. Косенкова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Возможности диагностики и лечения онкологических заболеваний у пациентов детского возраста в критически быстрые сроки достигли высокотехнологичного уровня, способствуя улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости. Очевидно, что ключевым фактором является усовершенствование программ диагностики и скрининга, противоопухолевой, сопроводительной терапии и в том числе персонификации протоколов диспансеризации с целью мониторинга и своевременной коррекции ранних и отдаленных осложнений. Высокую актуальность приобретают вопросы качества жизни излеченных пациентов, включая социальную и психологическую реабилитацию, а также аспекты реализации репродуктивного потенциала. Следует отметить критическую важность участия осведомленной мультидисциплинарной команды специалистов на всех этапах лечения онкологического заболевания. В соответствии с объемом противоопухолевого лечения в индивидуальном порядке необходимо прогнозировать ожидаемые варианты токсических осложнений с целью последующей реализации программ диспансерного наблюдения. Кроме этого, важно, что иммунокомпрометированные пациенты имеют повышенный риск осложнений и смерти от болезней, предупреждаемых вакцинацией, что подчеркивает ее значимость у данной категории пациентов. В представленной публикации на примере медуллобластомы как самой частой злокачественной опухоли центральной нервной системы у детей представлены основные алгоритмы и наиболее значимые вопросы диагностики и курации пациентов с онкологическим диагнозом, заслуживающие внимания врача-педиатра и других специалистов узкого профиля. Предлагаемые рекомендации основаны на изучении особенностей течения медуллобластомы в рамках ретроспективного анализа регистра пациентов детского возраста с рецидивирующими и рефрактерными формами медуллобластомы (n = 270), получавших противоопухолевую терапию в период с 01.07.1993 по 01.07.2023 г., а также международных клинических данных.

Ключевые слова: педиатр, детская онкология, химиотерапия, медуллобластома, отдаленные осложнения, диспансеризация, рекомендации

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301).

Для цитирования: Диникина ЮВ, Никитина ИЛ, Желудкова ОГ, Леонова ИА, Образцова ГИ, Башнина ЕБ, Косенкова ТВ. Актуальные вопросы мультидисциплинарного наблюдения детей с медуллобластомой на педиатрическом участке. *Медицинский совет*. 2024;18(11):275–284. <https://doi.org/10.21518/ms2024-266>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multidisciplinary monitoring in pediatric patients with medulloblastoma by primary care physician

Yulia V. Dinikina^{1✉}, dinikinayulia@mail.ru, Irina L. Nikitina¹, Olga G. Zheludkova², Irina A. Leonova¹, Galina I. Obratsova¹, Elena B. Bashnina³, Tamara V. Kosenkova¹

¹ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care; 38, Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Diagnostic and treatment facilities in pediatric oncology have reached a very technological advances in a short period of time, contributing to increased relapse-free and overall survival rates. Obviously, the key factors are the improvement of diagnostic and screening programs, anticancer and concomitant therapy, including personification of clinical guidelines for monitoring and correction of early and late complications in time. Issues regarding the quality of life of patients, including social, psychological

rehabilitation and aspects of reproductive potential, are becoming highly actual. The critical importance is that an informed multidisciplinary team of specialists at all stages of anticancer treatment should be involved. This article presents the main algorithms and the most significant issues for pediatricians in the diagnosis and supervision of patients with an oncological diagnosis, using the example of medulloblastoma, as the most common malignant tumor of the central nervous system in children. The proposed recommendations are based on a retrospective analysis of pediatric patients with relapsed and refractory forms of medulloblastoma ($n = 270$) who received antitumor therapy in the period from 07/01/1993 to 07/01/2023, as well as international clinical data.

Keywords: pediatrician, pediatric oncology, chemotherapy, medulloblastoma, late effects, clinical examination, guidelines

Acknowledgments. The work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301).

For citation: Dinikina YuV, Nikitina IL, Zheludkova OG, Leonova IA, Obraztsova GI, Bashnina EB, Kosenkova TV. Multidisciplinary monitoring in pediatric patients with medulloblastoma by primary care physician. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):275–284. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-266>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) центральной нервной системы (ЦНС) у детей частота случаев медуллобластомы (МБ) доминирует, при этом коэффициент заболеваемости в детской популяции варьирует в пределах 0,39–0,41 на 100 000 населения [1–3]. Возрастные пики приходятся на периоды 3–4 и 5–9 лет, чаще МБ встречается у мальчиков [4]. Важно отметить, что около 5–6% случаев МБ возникает в структуре наследственных синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям (НСПОЗ), в то время как остальные случаи носят спорадический характер возникновения [4, 5]. Иных факторов риска, убедительно объясняющих причину развития МБ и имеющих самостоятельное значение, как внешних, так и со стороны пациента и родителей на сегодняшний день не определено [4, 6, 7].

Важно отметить, что благодаря использованию современных методов диагностики и в том числе генетического тестирования МБ разделена на несколько молекулярных групп, определяющих различия клинического течения и прогноза заболевания. Риск-стратифицирующий подход к противоопухолевой терапии с применением хирургического лечения, комбинированных режимов лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) позволяет достигать высоких показателей выживаемости, которая, по данным литературы, варьирует в пределах 50–90% [8]. Безусловно, случаи рецидива заболевания, а также развитие тяжелых осложнений, индуцированных проводимой противоопухолевой терапией, будут обуславливать причину снижения показателей выживаемости в отдаленном периоде, что требует в том числе внимания специалистов для их своевременной диагностики и коррекции.

В соответствии с порядками оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2021 г. №55н) и диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.06.2021 г. №629н) существует необходимость в длительной, а в ряде случаев – пожизненной диспансеризации, которая должна

организовываться и проводиться врачом-педиатром амбулатории/стационара, врачом общей практики (семейным врачом), врачом – детским онкологом-гематологом, детским онкологом/гематологом. Врач-педиатр должен иметь представление о ключевых направлениях и вопросах курации пациентов, являясь ведущим специалистом амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Пациенты группы риска также зачастую требуют консультации специалистов узкого профиля (хирург, гинеколог, эндокринолог, психолог, офтальмолог, оториноларинголог и др.), тем самым подчеркивая необходимость включения мультидисциплинарного динамического наблюдения при рутинных посещениях амбулаторно-поликлинического отделения. Крайне важным вопросом является информирование пациентов и их родителей о состоянии здоровья и целенаправленное объяснение необходимости проведения регулярных обследований с целью оценки всесторонних отдаленных эффектов и их лечения для сохранения оптимального качества жизни. Очевидно, что существует необходимость персонификации программ диспансерного наблюдения общего характера для каждого конкретного пациента с учетом основного заболевания, объема проведенного лечения, наследственного анамнеза, рисков ранней и отдаленной токсичности для достижения их максимальной эффективности, а также снижения случаев гипердиагностики и избыточного лечения.

Рациональным подходом к планированию диспансеризации пациентов с онкологическим заболеванием является формирование соответствующих групп наблюдения:

- 1) пациенты, находящиеся в группе риска по возникновению ЗНО;
- 2) пациенты, находящиеся на этапе противоопухолевой терапии;
- 3) пациенты, достигшие ремиссии заболевания и отнесенные к группе динамического наблюдения;
- 4) инкурабельные пациенты, нуждающиеся в паллиативной и симптоматической терапии.

Таким образом, основная роль врача-педиатра амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения заключается:

- в обеспечении ранней диагностики онкологического заболевания;

■ диспансерном наблюдении на всех этапах противоопухолевой терапии, включая мониторинг ассоциированных осложнений и статуса заболевания после завершения лечения;

■ а также обеспечении доступной и квалифицированной паллиативной помощи на дому.

В представленной статье описывается ряд важных аспектов междисциплинарного наблюдения пациентов детского возраста с диагнозом МБ, способствующих улучшению качества оказания им медицинской помощи.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ И ГРУППЫ РИСКА

Как правило, именно педиатр первым оценивает симптомы, обусловленные наличием онкологического заболевания у ребенка, с дальнейшим определением его маршрутизации и требуемого объема диагностики. Зачастую это непростая задача, так как многие из начальных симптомов МБ могут быть схожи с другими состояниями, не имеющими столь серьезного прогноза. В ряде случаев причинами поздней диагностики будут:

- отсутствие у врача онкологической настороженности и незнание алгоритмов;
- неполный сбор анамнеза;
- неадекватный физикальный осмотр;
- пренебрежение жалобами родителей и (или) ребенка, особенно имеющих общий характер.

Иногда имеет место неоправданно длительное наблюдение пациента без проведения лабораторных и (или) инструментальных методов обследования, неверная маршрутизация. Нередко врачи сталкиваются с объективными трудностями верификации диагноза, связанными в первую очередь:

- с анатомическими и физиологическими особенностями детей раннего возраста, являющихся причиной длительной компенсации и сохранного соматического статуса;
- неспособностью ребенка передать имеющиеся жалобы в силу раннего возраста, а иногда и по причине умышленного скрывания симптомов (наиболее типично для пациентов подросткового возраста);
- стертым течением болезни ввиду локализации опухоли;
- а также техническими трудностями при выполнении необходимой диагностики (отсутствие оборудования, специалистов нужного профиля и т. д.).

Безусловно, низкая медицинская активность родителей, невнимательное отношение к жалобам ребенка тоже могут являться причиной позднего обращения к врачу и, как следствие, установления диагноза на поздней стадии [9, 10]. Учитывая разнообразие клинической презентации онкологических заболеваний и особенности работы с пациентами детского возраста, требуется опытный врач с высоким уровнем знаний, чтобы дифференцировать имеющиеся симптомы ЗНО с другими многочисленными доброкачественными состояниями, требующими иного подхода к оказанию медицинской помощи [11].

Обсуждая вопросы ранней диагностики, следует отметить спектр основных клинически значимых симптомов,

которые зачастую ассоциированы с наличием новообразования ЦНС, и в частности с МБ:

1) общие симптомы:

- отставание в развитии,
- утрата ранее приобретенных моторных навыков,
- поведенческие нарушения,
- трудности в обучении,
- нарушение памяти,
- утомляемость,
- сонливость,
- нарушения сна,
- снижение массы тела,
- кахексия;

2) симптомы, обусловленные повышением внутричерепного давления / обструктивной гидроцефалией:

- головные боли (утренние часы);
- тошнота, рвота;
- сонливость, нарушение сознания;
- нарушения зрения: снижение остроты, выпадение полей зрения, застойные явления на глазном дне;
- выбухание родничка;

3) очаговая неврологическая симптоматика:

- атаксия, парезы, параличи, снижение чувствительности;
- судорожный синдром;
- эндокринные нарушения (редко);
- дисфункция тазовых органов;
- для экстракраниального метастазирования могут быть характерны костные боли (кости, костный мозг), цитопенический синдром.

Как правило, имеет место сочетанная клиническая симптоматика, которая будет определяться локализацией опухоли, ее распространением (стадией) и возрастом пациента на момент манифестации заболевания. В большинстве случаев МБ локализуется в области гемисфер/червя мозжечка и (или) IV желудочка, тем не менее крайне редко может иметь место первично лептоменингеальная форма [12]. МБ является высокоагрессивным типом опухоли, что обуславливает стремительное прогрессирование симптомов – в среднем в течение 1,5–3 мес. [13].

Особенностью течения рецидивов МБ является высокая частота бессимптомных форм заболевания, тем самым определяя первостепенное значение плановой нейровизуализации после завершения противоопухолевой терапии первой линии. Медиана времени до развития рецидива МБ составляет ~ 17 мес., при этом большая часть будет иметь место в течение первых 3 лет. Однако до 8% случаев рецидивов заболевания могут случаться в период от 5 до 15 лет, что также следует учитывать при планировании программ динамического наблюдения. Еще одним свойством рецидивирующих форм МБ является доминирующая частота диссеминированных стадий заболевания с лептоменингеальным и (или) экстракраниальным метастазированием, что тем самым подчеркивает необходимость визуализации всех отделов ЦНС, а в ряде случаев – и с использованием методов, исключающих системный метастатический процесс.

Скрининг МБ применим для пациентов с генетически детерминированными рисками ее развития в структуре НСПОЗ. К таковым следует отнести наследственный

TP53-ассоциированный опухолевый синдром (Ли – Фраумени), синдромы Горлина (*PTCH1*, *SUFU*), Тюрко 1-го (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*) и 2-го типа (*APC*), Рубинштейна – Тауби (*CREBBP*, *EP300*), анемию Фанкони (*FANCA*) и ряд других, обусловленных мутациями в генах *BRCA2*, *PALB2*, *GPR161*, *ELP1* [4, 5]. Активное наблюдение с включением должных методов диагностики способствует раннему выявлению опухолей, а также статистически значимому увеличению выживаемости этой когорты пациентов [14, 15]. Кроме того, следует помнить, что наличие НСПОЗ ассоциировано с высокими рисками вторых и вторичных опухолей, а также с избыточной токсичностью при использовании стандартных режимов противоопухолевой терапии, что также требует индивидуализации подходов к лечению с максимально допустимым снижением частоты использования ЛТ и генотоксической ХТ, а также к последующей диспансеризации [16].

МОНИТОРИНГ ОТДАЛЕННОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Мультимодальное противоопухолевое лечение, в том числе МБ, включающее применение ХТ, ЛТ, хирургическое лечение, сопряжено с колоссальными рисками развития ассоциированной токсичности. В зависимости от сроков развития ее следует разделять на раннюю, характерную для всего периода специфического лечения, и отдаленную, развивающуюся после завершения терапии и в течение всей последующей жизни пациента. При этом срок манифестации отдаленных осложнений не лимитирован временем после излечения онкологической патологии, но даже имеет возрастающую кумулятивную частоту¹ [17–21].

Важно отметить, что не только специфическое лечение будет делать вклад в развитие ранней и отдаленной токсичности. Не следует забывать и о рисках, сопряженных с применением ряда лекарственных агентов сопроводительной

терапии, как, например, глюкокортикоиды, диуретики, ото-/нефротоксичные антибактериальные препараты и др. Основные из них представлены на рис. 1² [22].

В соответствии с объемом противоопухолевого лечения в индивидуальном порядке необходимо прогнозировать ожидаемые варианты токсических осложнений с целью последующей реализации программ диспансерного наблюдения [23]. Рациональным подходом представляется использование унифицированных форм для внесения информации (табл. 1). Такая практика должна обоюдно поддерживаться врачами – детскими онкологами и педиатрами, так как только правильное определение рисков развития конкретного варианта токсических осложнений позволит своевременно использовать максимально информативные и обоснованные методы их диагностики и коррекции.

Необходимость применения междисциплинарного подхода к диспансеризации определяется мультисистемным характером токсических осложнений (табл. 2), которые могут варьировать от нетяжелых, легко поддающихся коррекции до опасных для жизни, таких как, например, отсроченная почечная недостаточность, вторичное онкологическое заболевание, эндокринные нарушения и ряд других³ [18, 19, 22]. При этом степень выраженности побочных эффектов как ХТ, так и ЛТ будет зависеть от возраста пациента на момент проведения лечения, суммарных доз используемых ХТ-агентов / режима облучения, комбинации с другими методами лечения. Важно подчеркнуть, что в большом числе случаев (~ 45%) диагностируются сочетанные варианты токсичности, при этом они варьируют от 2 до 6 и более у одного пациента.

Очевидно, что не только факт тяжелого противоопухолевого лечения будет являться прогностически значимым для развития отдаленных осложнений и их степени тяжести, но и такие факторы, как наследственная предрасположенность, индивидуальные генетические особенности, наличие коморбидных состояний⁴ [24–27].

¹ Childrens Oncology Group. Long Term Follow-Up Guidelines Version 5.0. 2018. Available at: www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf.

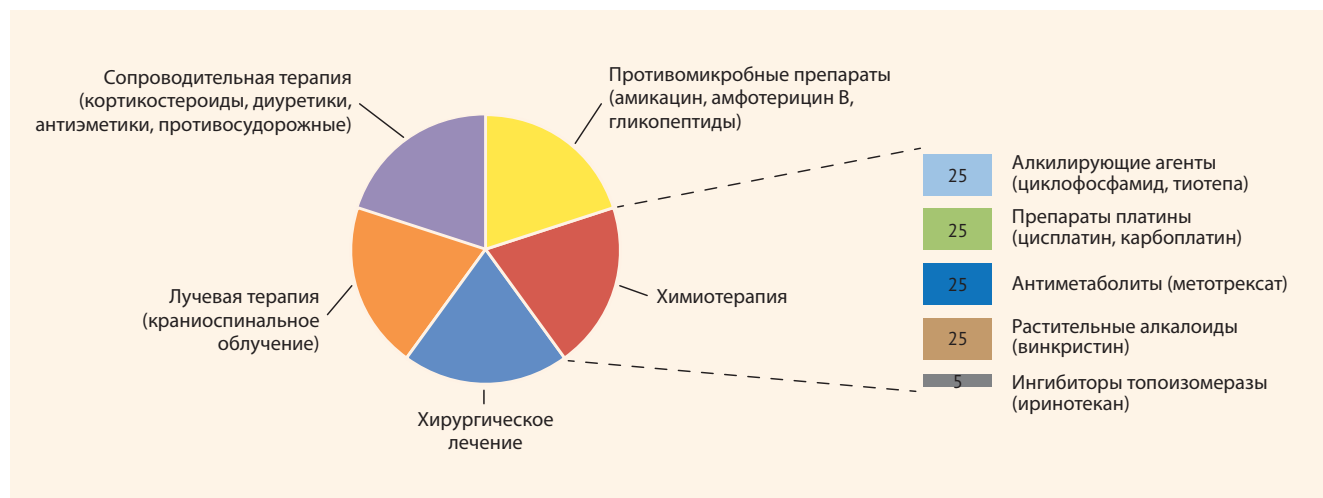
² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

● **Рисунок 1.** Факторы риска развития ранней и отдаленной токсичности противоопухолевого лечения у пациентов с медуллобластомой

● **Figure 1.** Risk factors predisposing to early and long-term anticancer therapy-related toxicity in patients with medulloblastoma



● **Таблица 1.** Объем информации, необходимый для прогнозирования вариантов токсичности, ассоциированной с противоопухолевой терапией

● **Table 1.** Scope of information required to predict anticancer therapy-related toxicity variants

Требуемый объем информации	Комментарии
Ф. И. О.	–
Дата рождения, возраст на момент начала лечения	–
Основной диагноз	Тип опухоли, стадия, фаза болезни
Даты постановки диагноза и завершения лечения	–
Программа/протокол противоопухолевой терапии	–
Стационар, где проводилось лечение	–
Хирургическое лечение	Дата, название операции, осложнения
Данные о проведенной химиотерапии	Даты проведения курсов химиотерапии, суммарные дозы антрациклинов и алкилирующих препаратов
Трансплантация костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток	Дата, режим химиотерапии
Сроки восстановления гемопоэза	Даты приживления трансплантата, иммунологической реконституции
Лучевая терапия	Даты проведения, область облучения, дозы, фракции
Осложнения противоопухолевой терапии	В том числе группа риска нарушений фертильности
Сопутствующая патология	Пороки развития, наследственные синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, другие хронические заболевания
Дата рецидива (в случае развития)	Дата, локализация, в случае проведения противорецидивной терапии – внесение данных, как и для первой линии терапии
Рост родителей (мать, отец)	–
Хронические заболевания в семье	–

Безусловно, излечение онкологического заболевания всегда является доминантой как для родителей, так и для врачей-специалистов. Тем не менее не следует пренебрегать вопросами профилактики и коррекции токсичности противоопухолевой терапии с использованием доступных методов лекарственной терапии [28, 29]. В исследовании M.S. Ning et al. проведен анализ исходов пациентов детского возраста, перенесших лечение по поводу МБ, при этом авторы отмечают, что летальность в исследуемой когорте будет связана не только с рецидивами заболевания, но и с такими событиями, как развитие вторичных опухолей и ряд токсических осложнений (рис. 2) [26].

Высокоактуальной остается проблема вторичных лекарственно- и (или) радиоиндуцированных опухолей, медиана развития которых после завершения первичного лечения составляет ~ 8,3 года (0–14,9). Наличие НСПОЗ будет являться дополнительным фактором риска их развития. Как правило, доминируют случаи опухолей головного мозга, рака щитовидной железы, гемобластозов и других ЗНО [26]. Потенциальными методами профилактики данного типа осложнений могут быть использование раннего генетического тестирования, применение подходов индивидуального дозирования лекарственных препаратов, выбор щадящих терапевтических опций, включая использование таргетной терапии [26].

Принимая во внимание все риски, ассоциированные с противоопухолевым лечением, основой диспансеризации детей, перенесших онкологическое заболевание, будет являться тщательный клинический мониторинг с оценкой антропометрических показателей, неврологического, соматического статуса, сроков наступления пубертата, качества жизни и ряда других параметров (табл. 3).

Помимо физикальных осмотров и консультирования специалистами узкого профиля, рекомендовано выполнение визуализирующих, функциональных и лабораторных методов диагностики (табл. 4) в декретированные сроки в соответствии с программой диспансеризации или ранее – при наличии внеплановых показаний.

ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ

Следует помнить, что иммунокомпрометированные пациенты имеют повышенный риск осложнений и смерти от болезней, предупреждаемых вакцинацией, что подчеркивает ее значимость у данной категории [30–32]. Задачей врача-педиатра совместно с детским онкологом/иммунологом является определение оптимальных сроков ее выполнения с учетом объема перенесенной терапии

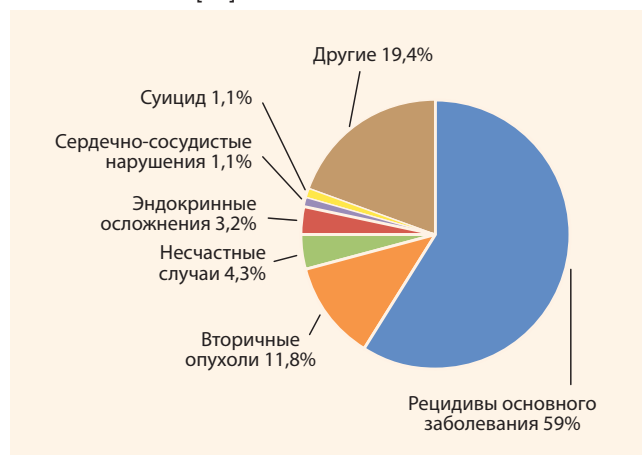
● **Таблица 2.** Варианты отдаленной токсичности, ассоциированные с проведением противоопухолевой терапии, у детей с медуллобластомой

● **Table 2.** Long-term anticancer therapy-related toxicity variants in children with medulloblastoma

Органы/система поражения	Потенциальные варианты нарушений	Факторы риска
Когнитивные функции	Нейрокогнитивный дефицит: неустойчивое внимание, снижение памяти, снижение скорости мышления, нарушения зрительно-моторной координации, дефицит обучения, снижение IQ, девиации поведения	Возраст <3 лет на момент лечения. Женский пол. Супратенториальная локализация опухоли. Семейный анамнез проблем в обучении, нарушения внимания. Доза лучевой терапии >24 Гр. Тотальное краниальное облучение
Центральная нервная система	Клиническая лейкоэнцефалопатия: атаксия, дизартрия, дисфагия, гемипарез, судороги. Цереброваскулярные осложнения: инсульт, мигрень, окклюзионная церебральная васкулопатия, каверномы	Высокодозный метотрексат. Лучевая терапия
Периферическая нервная система	Тугоухость (тимпаносклероз, отосклероз, дисфункция евстахиевой трубы). Периферическая сенсорная/моторная нейропатия, арефлексия, парестезии/дизестезии	Химиотерапия (цисплатин (>300 мг/м ²), карбоплатин, винкристин, тиотепа). Глюкокортикоиды. Высокие дозы лучевой терапии (>30 Гр)
Органы зрения	Нарушения зрения, катаракта, ксерофтальмия, ретинопатия, глаукома	Глюкокортикостероиды. Лучевая терапия на зону глаз (в том числе краниальное облучение)
Эндокринная система	Дефицит гормона роста, гонадотропная недостаточность, преждевременное половое созревание, ожирение, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, нарушения минерального обмена (дефицит витамина D)	Женский пол. Ранний возраст на момент лечения (<4 лет). Лучевая терапия на гипоталамо-гипофизарную область (>18 Гр)
Репродуктивная система	Гонадная дисфункция, задержка пубертата, преждевременная менопауза, бесплодие	Высокие дозы алкилирующих агентов (циклофосфамид, тиотепа и др.). Краниоспинальное облучение
Сердечно-сосудистая система (редко)	Кардиомиопатия, аритмия, перикардиальный фиброз, миокардиальный инфаркт, атеросклеротическая болезнь	Женский пол. Возраст <5 лет на момент лечения. Краниоспинальное облучение
Легкие (редко)	Пулмональный фиброз, интерстициальный пневмонит, рестриктивные и обструктивные болезни легких	Химиотерапия (ломустин), комбинированная пульмонотоксичная химиотерапия в комбинации с лучевой терапией (краниоспинальное облучение)
Почки	Почечная недостаточность, гипертензия, гломерулярные/тубулярные повреждения	Химиотерапия (цисплатин, карбоплатин, высокодозный метотрексат). Сопроводительная терапия (аминогликозиды, гликопептиды, диуретики и др.)
Печень	Нарушения функции печени	Высокодозный метотрексат
Уринарный тракт	Геморрагические циститы, фиброз мочевого пузыря, нарушение мочеиспускания, везикоуретральный рефлюкс, гидронефроз	Алкилирующие агенты (циклофосфамид)
Костная система	Сколиотическая деформация позвоночника, остеопороз, патология зубов	Ранний возраст на момент начала лечения. Лучевая терапия (краниоспинальное облучение). Высокие дозы глюкокортикоидов. Высокодозный метотрексат
Костный мозг	Длительная аплазия кроветворения	Химиотерапия, лучевая терапия (краниоспинальное облучение)
Вторичные опухоли	Солидные опухоли (головной мозг, щитовидная железа, кожа и др.). Гемобласты / миелодиспластический синдром	Химиотерапия (алкилирующие агенты). Лучевая терапия

● **Рисунок 2.** Причины отдаленной летальности пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы в детском возрасте [26]

● **Figure 2.** Causes of long-term mortality in patients who underwent anticancer therapy for paediatric medulloblastoma [26]



и возраста ребенка [31, 32]. Педиатр должен помнить о следующих принципах вакцинирования пациентов, перенесших противоопухолевое лечение.

1. Переносимость и частота осложнений вакцинации сопоставимы с таковой у общей популяции детей, тем не менее родители должны быть информированы об их возможном возникновении.

2. Использование инактивированных вакцин безопасно, однако при их использовании в условиях иммуносупрессии и (или) на фоне проводимого лечения имеются риски того, что защитный иммунный ответ сформирован не будет.

3. Необходимость определения титра антител перед планированием индивидуального календаря прививок для ребенка с онкологическим заболеванием остается дискуссионной.

4. Использование живых вакцин в период проведения противоопухолевого лечения и в течение 6–24 мес. после завершения терапии не рекомендовано.

5. Члены семьи и близко контактирующие с ребенком, получающим противоопухолевую терапию, должны быть

● **Таблица 3.** Рекомендуемый план диспансеризации пациента детского возраста, перенесшего противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы

● **Table 3.** Recommended medical check-up plan for a pediatric patient who underwent anticancer therapy for medulloblastoma

План диспансеризации	Период наблюдения после завершения противоопухолевой терапии					
	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	После 5 лет
Офтальмолог, невролог, гинеколог/андролог, сурдолог, психиатр, стоматолог и другие профильные специалисты	С учетом клинических показаний					
Нейропсихолог, оценка качества жизни	Второй и пятый год после завершения лечения, при достижении 18 лет, при переходе во взрослую сеть					
Нефролог	1 раз в год		По показаниям			
Эндокринолог	1 раз в год		Каждые 6 мес. до достижения 18 лет, далее – каждые 1–2 года			
Клинический мониторинг, антропометрические показатели, пубертатный статус	Каждые 4 мес.	Каждые 6 мес.	Ежегодно каждые 3–6 мес. до достижения пубертата. Ежегодно до завершения периода роста			

● **Таблица 4.** Ориентировочный объем диспансеризации пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы в детском возрасте

● **Table 4.** Approximate scope of medical check-ups in patients who underwent anticancer therapy for paediatric medulloblastoma

Объем диагностики	Сроки наблюдения после специфического лечения			
	1-й год	2-й год	3–5-й год	После 5 лет
Нейровизуализация (головной и спинной мозг (все отделы) с контрастным усилением)	Каждые 3 мес.	Каждые 3–4 мес.	Каждые 6 мес. до 5 лет, далее – ежегодно до 10 лет наблюдения, ранее – при наличии показаний	
Цитологическое исследование ликвора	При подозрении на рецидив			
Аудиометрия (традиционная тональная пороговая, высокочастотная аудиометрия, отоакустическая эмиссия)	Второй и пятый год после завершения терапии		Индивидуально по показаниям	
Эхокардиография, электрокардиограмма	1 раз в год – при наличии патологии, 1 раз в 3–5 лет – при нормальной функции			
Функциональные легочные тесты	1 раз в год – при наличии патологии или клинических проявлений, 1 раз в 3–5 лет – при отсутствии симптомов			

● **Таблица 4 (окончание).** Ориентировочный объем диспансеризации пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы в детском возрасте

● **Table 4 (ending).** Approximate scope of medical check-ups in patients who underwent anticancer therapy for paediatric medulloblastoma

Объем диагностики	Сроки наблюдения после специфического лечения			
	1-й год	2-й год	3–5-й год	После 5 лет
Рентгенография органов грудной клетки	Только при наличии клинической картины или выявленных нарушениях при проведении функциональных легочных тестов			
Денситометрия костей	У пациентов с высоким риском развития остеопороза			
Костный возраст	При задержке роста			
УЗИ молочных желез	После 20 лет – 1 раз в 3 года, при наличии факторов риска или жалоб – 1 раз в год			
УЗИ сосудов	У пациентов группы риска по показаниям в отдаленном периоде: скрининг сосудистых изменений сонных артерий, коронарных артерий			
Мониторинг вторичных опухолей	Визуализирующие методы исследования с учетом клинических показаний			
Исследование гормонов крови	Кортизол, IGF1, IGF-BP3, СТГ. ТТГ, сТ ₄ (ежегодно первые 10 лет, далее – каждые 2 года). Витамин D. Мальчики – старше 14 лет, девочки – старше 13 лет: ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон/эстрадиол, ингибин В, спермограмма / оценка менструального цикла, АМГ			
Гемограмма	1 раз в год или при наличии показаний			
Общий анализ мочи	1 раз в год (исключение – гематурии, глюкозурии, протеинурии) или при наличии показаний			
Биохимическое исследование крови	1 раз в год или при наличии показаний. Общий белок, альбумин, кальций, магний, фосфор, креатинин, мочевины, СКФ, цистатин С, АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза. Тропонин, натрийуретический пептид (раннее выявление пациентов высокого риска). Газовый состав крови. Липидный обмен (общий, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицериды натошак) – каждые 2 года			
Иммунограмма	Контроль до достижения иммунологической реконституции, далее – при наличии показаний			

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IGF-BP3 – протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста; СТГ – соматотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; сТ₄ – тироксин свободный; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза и АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

обязательно вакцинированы. Лишь уверенность в их достаточной иммунизации может быть фактором безопасности пациента. Следует отметить, что при проведении вакцинации у членов семьи живыми вакцинами необходимо исключить контакт с больным ребенком на срок карантина.

Представляется необходимым акцентировать внимание и на ряде других вопросов, требующих участия врачей-педиатров и других узкопрофильных специалистов, таких как:

- коррекция инфекционных осложнений в периоды амбулаторного противоопухолевого лечения;
- вопросы установления инвалидности;
- психосоциальная поддержка и адаптация;
- физическая реабилитация;
- перевод пациентов во взрослую сеть для последующего наблюдения;
- проведение паллиативной терапии и организация хосписа на дому.

При этом важное значение в их решении будет иметь осведомленность специалистов первичного звена

здравоохранения, грамотная организация диспансерного мониторинга, а также тесное взаимодействие врача-педиатра и детского онколога/гематолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря значительному прогрессу в лечении МБ у пациентов детского возраста отмечается возрастающее число излеченных детей, подлежащих пожизненной диспансеризации. На сегодняшний день актуальной остается задача обучения врачей-педиатров и специалистов другого профиля не только вопросам ранней диагностики онкологических заболеваний, но и подходам к наблюдению и коррекции осложнений противоопухолевого лечения, что во многом способствует увеличению продолжительности жизни пациентов, их социальной адаптации, реализации себя в профессиональной сфере и личной жизни.



Поступила / Received 02.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024
Принята в печать / Accepted 24.06.2024

Список литературы / References

- Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2015;122(3):321–327. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1712-y>.
- Mahapatra S, Amsbaugh MJ. *Medulloblastoma*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. 27 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431069>.
- Li Q, Dai Z, Cao Y, Wang L. Comparing children and adults with medulloblastoma: a SEER based analysis. *Oncotarget*. 2018;9(53):30189–30198. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23773>.
- Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, Bondy ML. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019;21(11):1357–1375. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz123>.
- Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):785–798. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30242-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30242-0).
- Muskens IS, Feng Q, Francis SS, Walsh KM, McKean-Cowdin R, Gauderman WJ et al. Pediatric glioma and medulloblastoma risk and population demographics: a Poisson regression analysis. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa089. <https://doi.org/10.1093/naajnl/vdaa089>.
- Lupo PJ, Schraw JM, Desrosiers TA, Nemhhard WN, Langlois PH, Canfield MA et al. Association Between Birth Defects and Cancer Risk Among Children and Adolescents in a Population-Based Assessment of 10 Million Live Births. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1150–1158. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1215>.
- Gaab C, Adolph JE, Tippelt S, Mikasch R, Obrecht D, Mynarek M et al. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-REZ 2005 Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):471. <https://doi.org/10.3390/cancers14030471>.
- Варфоломеева СР, Качанов ДЮ, Шнейдер ММ, Добренков КВ, Шаманская ТВ, Самочатова ЕВ, Румянцев АГ. Диспансерное наблюдение детей и подростков с онкологическими заболеваниями педиатром общей практики. *Онкогематология*. 2008;(1-2):63–69. Режим доступа: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/696>. Varfolomeeva SR, Kachanov DYU, Shneyder MM, Dobrenkov KV, Shamanskaya TV, Samochatova EV, Rumyantsev AG. Observation of oncohematologic patients by general pediatricians. *Oncohematology*. 2008;(1-2):63–69. (In Russ.) Available at: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/696>.
- Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(4):481–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03682.x>.
- Cantrell MA, Ruble K. Multidisciplinary care in pediatric oncology. *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:171–181. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s7108>.
- Morgacheva D, Daks A, Smirnova A, Kim A, Ryzhkova D, Mitrofanova L et al. Case Report: Primary Leptomeningeal Medulloblastoma in a Child: Clinical Case Report and Literature Review. *Front Pediatr*. 2022;10:925340. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.925340>.
- Vinchon M, Leblond P. Medulloblastoma: Clinical presentation. *Neurochirurgie*. 2021;67(1):23–27. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.04.006>.
- Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):559–567. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70119-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70119-x).
- Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e38–e45. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0408>.
- Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(10):1379–1386. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4>.
- Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klussmann JH et al. Krebserkrankungen bei Kindern – Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl*. 2003;100(13):A842–A852. Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/36271/Krebserkrankungen-bei-Kindern-Erfolg-durch-einheitliche-Therapiekonzepte-seit-25-Jahren>.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572–1582. <https://doi.org/10.1056/nejmsa060185>.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2328–2338. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.1425>.
- Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390(10112):2569–2582. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31610-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31610-0).
- Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4351. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4351>.
- Ott M, Wyss J, Scheinemann K. Long-Term Follow-Up of Pediatric CNS Tumor Survivors-A Selection of Relevant Long-Term Issues. *Children (Basel)*. 2022;9(4):447. <https://doi.org/10.3390/children9040447>.
- Skinner R, Wallace W, Levitt G (eds). *Therapy based long term follow up*. 2nd ed. United Kingdom Children's Cancer Study Group; Late Effects Group; 2005. 62 p. Available at: <https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/LTFU-full.pdf>.
- Feig SA, Gamis AS, Hord JD, Kodish ED, Mueller BU, Werner EJ et al. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics*. 2009;123(3):906–915. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3688>.
- Kurt BA, Armstrong GT, Cash DK, Krasin MJ, Morris EB, Spunt SL et al. Primary care management of the childhood cancer survivor. *J Pediatr*. 2008;152(4):458–466. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.10.002>.
- Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2015;122(2):321–327. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1712-y>.
- Elzagallaai AA, Carleton BC, Rieder MJ. Pharmacogenomics in Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021;61:679–699. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151>.
- Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KCM, Steyger PS, Blakley BW et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2408–2417. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.1110>.
- Yang X, Li G, Yang T, Guan M, An N, Yang F et al. Possible Susceptibility Genes for Intervention against Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;4894625. <https://doi.org/10.1155/2020/4894625>.
- Patel R, Skinner R, Health PT. *Vaccinations For Paediatric Patients Treated With Standard-Dose Chemotherapy And Haemopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Recipients*. CCLG; 2022. 15 p. Available at: https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Vaccination_CCLG_April2020.pdf.
- Sung L, Heurter H, Zokvic KM, Ford-Jones EL, Weitzman SS, Freeman R et al. Practical vaccination guidelines for children with cancer. *Paediatr Child Health*. 2001;6(6):379–383. <https://doi.org/10.1093/pch/6.6.379>.
- Wilck MB, Baden LR. Vaccination after stem cell transplant: a review of recent developments and implications for current practice. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(4):399–408. <https://doi.org/10.1097/qco.0b013e328307c7c5>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Леонова, Т.В. Косенкова

Концепция и дизайн исследования – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Леонова, Т.В. Косенкова

Написание текста – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, Г.И. Образцова, Е.Б. Башинина, Т.В. Косенкова

Сбор и обработка материала – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Леонова, Г.И. Образцова, Е.Б. Башинина, Т.В. Косенкова

Обзор литературы – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова

Анализ материала – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова

Статистическая обработка – Ю.В. Диникина, И.А. Леонова

Редактирование – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, Г.И. Образцова, И.А. Леонова, Е.Б. Башинина, Т.В. Косенкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Леонова, Г.И. Образцова, Е.Б. Башинина, Т.В. Косенкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Tamara V. Kosenkova

Study concept and design – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Tamara V. Kosenkova

Text development – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Galina I. Obratsova, Elena B. Bashinina, T.V. Kosenkova

Collection and processing of material – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Galina I. Obratsova, Elena B. Bashinina, Tamara V. Kosenkova

Literature review – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova

Material analysis – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova

Statistical processing – Yulia V. Dinikina, Irina A. Leonova

Editing – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Galina I. Obratsova, Elena B. Bashinina, Tamara V. Kosenkova

Approval of the final version of the article – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Galina I. Obratsova, Elena B. Bashinina, Tamara V. Kosenkova

Информация об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; dinikinayulia@mail.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Желудкова Ольга Григорьевна, д.м.н., профессор, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; cledud@mail.ru

Образцова Галина Игоревна, д.м.н., доцент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3115-5091>; obratsova_gi@almazovcentre.ru

Леонova Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>; leonova_ia@almazovcentre.ru

Башнина Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-7063-1161>; bashnina@mail.ru

Косенкова Тамара Васильевна, 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. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>; kosenkova_tv@almazovcentre.ru

Information about the authors:

Yulia V. Dinikina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children, Head of the Research Laboratory of Pediatric Neuroimmuno-Oncology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; dinikinayulia@mail.ru

Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Olga G. Zheludkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care; 38, Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; cledud@mail.ru

Galina I. Obratsova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of General Medicine, Medical Institution, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3115-5091>; obratsova_gi@almazovcentre.ru

Irina A. Leonova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of General Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>; leonova_ia@almazovcentre.ru

Elena B. Bashnina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endocrinology Named after Acad. V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015; <https://orcid.org/0000-0002-7063-1161>; bashnina@mail.ru

Tamara V. Kosenkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of General Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>; kosenkova_tv@almazovcentre.ru

Изменчивость кишечной микробиоты у детей при заболеваниях неинфекционного генеза

Ш.Т. Турдиева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Д.К. Ганиева, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Х.Б. Абдурашидова, <https://orcid.org/0000-0002-4473-0406>, xolidahon_1993@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Резюме

Обзорная статья посвящена проблеме особенностей изменчивости микробиоты кишечника у детей при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта неинфекционного генеза, что является одним из актуальных направлений современной детской гастроэнтерологии. В практической педиатрии в ходе лечения неинфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта врачи часто не учитывают влияние медикаментозных препаратов на микробиоту кишечника, в связи с чем в последующем развиваются осложнения в функциональной деятельности в данной системе, что зачастую расценивается как отдельная, невязанная патология. Проанализированы научные работы российских и зарубежных авторов, посвященные изучению изменчивости микробиоты кишечника у детей при неинфекционных заболеваниях различного генеза. Отмечено, что при неинфекционных воспалительных процессах в результате эндогенных и экзогенных факторов наблюдается уменьшение количества и качественного состава микроорганизмов, в основном продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, что влияет на течение основного заболевания. При этом открытым остается вопрос рационального назначения биотехнологических и генотерапевтических лекарственных препаратов совместно с традиционными, содержащими живые бактерии и вещества и обеспечивающими необходимые условия для роста и развития нормальной микробиоты кишечника (про-, пре-, син- и симбиотики). Анализ научной литературы показал, что у детей при неинфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта различного генеза наблюдается уменьшение количественного состава микробиоты кишечника за счет микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как *Clostridium spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, на фоне уменьшения пробиотических бактерий. Данные изменения ведут к диспропорции качественного состава микробиоты кишечника. Следовательно, таким пациентам следует назначать биопрепараты, содержащие *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Bifidobacteria*.

Ключевые слова: дети, бактерии, микробиота кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, пробиотики, пребиотики

Для цитирования: Турдиева ШТ, Ганиева ДК, Абдурашидова ХБ. Изменчивость кишечной микробиоты у детей при заболеваниях неинфекционного генеза. *Медицинский совет*. 2024;18(11):285–291. <https://doi.org/10.21518/ms2024-203>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variability of the intestinal microbiota in children with of non-infectious diseases

Shokhida T. Turdieva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Durdona K. Ganiyeva, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Kholidahon B. Abdurashidova, <https://orcid.org/0000-0002-4473-0406>, xolidahon_1993@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan

Abstract

The review article is devoted to the problem of the variability of the intestinal microbiota in children with various diseases of the gastrointestinal tract (GIT) of non-infectious origin, which is one of the current areas of modern pediatric gastroenterology. More often, in practical pediatrics, during the treatment of non-infectious diseases of the gastrointestinal tract, doctors often do not prescribe medications for the intestinal microbiota. In connection with this, complications subsequently develop in functional activity in this system, which is most often classified as a separate, unrelated pathology. The scientific articles by Russian and foreign authors devoted to the study of intestinal microbiota variability in children with non-infectious diseases of various origins were analyzed. According to the results of the study, it was noted that in non-infectious inflammatory processes, as a result of endogenous and exogenous factors, there is a decrease in the quantity and quality of microorganisms, mainly producing SCFA, which affects the course of the underlying disease. At the same time, the question of rational prescription of biotechnological and gene therapeutic drugs, together with traditional drugs containing live bacteria and substances that provide the necessary conditions for the growth and development of normal intestinal microbiota (pro-, pre-, syn- and symbiotics), also remains open. Analysis of scientific and literary data has shown that in children with non-infectious gastrointestinal diseases of various origins, there is a decrease in the quantitative composition of the intestinal microbiota due to microorganisms producing SCFA, such as *Clostridium spp.* and *Faecalibacterium prausnitzii*, against the background of a decrease in probiotic bacteria. These changes lead to disproportions in the qualitative composition of the intestinal microbiota. Therefore, these patients should be treated with biologics containing *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides*, and *Bifidobacteria*.

Keywords: children, bacteria, intestinal microbiota, short chain fatty acids, probiotics, prebiotics

For citation: Turdieva ShT, Ganiyeva DK, Abdurashidova KhB. Variability of the intestinal microbiota in children with of non-infectious diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):285–291. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-203>

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается ощутимый рост распространения хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей. Недавние исследования указывают на решающую роль взаимодействия изменений микробиоты кишечника и иммунной системы ребенка в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний у детей [1]. Несмотря на то что принимаются постоянные усилия для максимального повышения качества жизни детей в долгосрочной перспективе, устойчивых улучшений по-прежнему трудно достичь. Дополнительные проблемы вызваны изменением физиологии, связанной с ростом и развитием детей, которые особенно восприимчивы к побочным эффектам в связи с приемом лекарств. Несмотря на это, актуальной остается изменчивость иммунной системы у детей на фоне изменчивости микробиоты кишечника, что подтверждает прямую связь между ними.

Роль иммунной системы заключается в эффективном воздействии на различные патогены, такие как вирусы и бактерии, чтобы держать раковые клетки под контролем и избегать реакций против собственных тканей и органов [2]. В свою очередь, воспаление – это защитный механизм организма, с помощью которого иммунная система распознает и удаляет вредные и чужеродные раздражители и инициирует процесс заживления [3]. Различают два типа воспаления – острое и хроническое [4]. Острое начинается быстро, сразу становится тяжелым и длится несколько дней [5], тогда как хроническое протекает медленно и длится в течение значительного периода – от нескольких месяцев до года. Хроническое воспаление может быть результатом неспособности элиминировать патогенные микроорганизмы во время острого воспаления, длительного воздействия раздражителей или инородных тел, дефектов иммунной системы или аутоиммунных заболеваний [6, 7].

Научно доказано, что во время воспаления в ответ на чужеродные антигены идет выработка цитокинов (интерлейкины и фактор некроза опухоли- α (TNF- α)), которые, стимулируя инфильтрацию циркулирующих лейкоцитов [8, 9], непосредственно участвуют в противовоспалительном процессе. При этом имеется ряд научных данных, доказывающих прямую связь между иммунным ответом организма и функционированием микробиоты кишечника. В частности, производство воспалительных цитокинов, TNF- α с усилением выработки ферментов во время воспаления может привести к повреждению тканей и вторичным процессам восстановления [10, 11], т.е. само усиление иммунного ответа в кишечнике способствует вторичному обострению в нем воспалительных процессов. Нормальная микрофлора ЖКТ, берущая свое начало

в ротовой полости [12], играет огромную роль в защите слизистой кишечника. Следовательно, изучение данного механизма повышает актуальность изучения механизмов биоценоза микробиоты кишечника с последующей выработкой эффективной тактики профилактики и лечения патологических состояний.

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ

Изучение микробиоты кишечника у детей всегда являлось одним из актуальных направлений педиатрии, в частности в области детской инфекции. Как показали исследования, в кишечнике у детей обитает примерно от 10^{13} до 10^{14} бактерий, образующих кишечную микробиоту [13, 14]. Одной из их функций является защита от чрезмерного роста патогенных микроорганизмов, конкуренция за одни и те же питательные вещества и синтез защитных веществ, помощь в переваривании пищи и вырабатывании иммуномодулирующих соединений, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК (Short-Chain Fatty Acids – SCFA)) [1, 15]. Микробная колонизация кишечника у детей осуществляется из материнских (обсеменение бактериями родовых путей и грудного молока) и нематеринских источников (например, питание продуктами прикорма, из окружающей среды и др.), что способствует созреванию кишечного барьера в раннем возрасте [16, 17]. Контакт со специфическими микробами в течение первых 6 мес. жизни считается наиболее важным для созревания кишечника [18]. Наконец, к 3 годам профиль микробиоты демонстрирует зрелость, аналогичную взрослому человеку [19].

Из кишечника было выделено около 2000 видов бактерий, и большинство из них принадлежат к 4 типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Около 60% кишечных бактерий человека принадлежат к типу *Firmicutes*, большинство из них имеют грамположительную структуру клеточной стенки. Они присутствуют в основном в слизистом слое кишечника. *Bacteroidetes*, второй по распространенности тип, составляют около 30% всех бактерий в кишечнике и представляют собой грамотрицательные бактерии, локализующиеся преимущественно в просвете кишечника [16]. Соотношение между *Firmicutes* и *Bacteroidetes* считается показателем степени созревания микробиоты кишечника, при этом низкое соотношение характерно для младенцев и пожилых людей по сравнению со взрослыми [20]. Тем временем ряд бактерий, таких как *Streptococcus*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (грамположительные бактерии), а также *Bacteroides* и *Escherichia* (грамотрицательные бактерии), являются часто встречаемыми микробиотами в кишечнике ребенка. Недавно проведенное когортное исследование по сравнению микрофлоры, определяемой в каловой

массе детей и взрослых, показало, что у детей отмечается более низкое разнообразие микробиоты на фоне высокого содержания бактерий из группы *Bacteroides* [21].

Присутствие большого количества симбиотических микроорганизмов вблизи поверхности эпителия является огромной проблемой для иммунной системы слизистой оболочки, поскольку она должна избегать вредных воспалительных реакций на симбионтов, сохраняя при этом способность вызывать иммунный ответ против патогенов [22]. Взаимодействие кишечной микробиоты и клеток-хозяев регулируется иммунной системой через рецепторы распознавания образов, включая Toll- и NOD-подобные рецепторы [23]. Иммуноглобулины (Ig) A и G являются преобладающими изотипами антител, способствующими поддержанию кишечного барьера, отбору микробиома и снижению активации врожденного иммунитета. Специфические для микробиоты IgA и IgG передаются новорожденным через материнское молоко для защиты кишечника от бактериальной транслокации через его эпителий. В более позднем возрасте IgA и IgG продуцируются на слизистых оболочках лимфоидными тканями, ассоциированными с кишечником (GALT – Gut Associated Lymphoid Tissue), и секретируются в просвет кишечника, где они ограничивают транслокацию микроорганизмов в организм [14].

Недавние результаты, связывающие колонизацию кишечника младенцев комменсальными микроорганизмами с правильным развитием и созреванием иммунной системы в тканях слизистой оболочки, были всесторонне рассмотрены [9]. Ранние годы жизни, по-видимому, являются критическим периодом, когда происходит формирование иммунной системы и иммунные клетки учатся переносить комменсальную микробиоту. Следовательно, нарушенное перекрестное взаимодействие между микробиотой и иммунной системой в это время может привести к серьезным пожизненным дефектам здоровья. Например, повышенный риск развития неинфекционных воспалительных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, целиакия, синдром мальабсорбции и др.) [24] связан с микробным дисбиозом у детей раннего возраста.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

Многочисленные исследования позволили понять механизмы, посредством которых микробиота влияет на развитие и созревание иммунной системы. Очень ограниченное воздействие соответствующей микробиоты на иммунную систему в раннем возрасте приводит к морфологическим аномалиям в GALT, включая пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы и мезентериальные лимфатические узлы [25, 26]. Функциональное нарушение иммунной системы слизистых оболочек связано со снижением количества определенных субпопуляций Т-клеток и продукции противомикробных IgA и IgG. Такие дефекты могут быть частично восстановлены за счет колонизации кишечника разнообразной микробной популяцией. Напротив, было обнаружено повышенное накопление инвариантных НК-клеток (естественных киллеров, iNKT) в толстой кишке, что связано с предрасположенностью к колиту [8].

Существует несколько факторов, которые могут влиять на гомеостаз кишечника, в том числе кесарево сечение, кормление детской смесью вместо грудного вскармливания, антибиотики, диета, географическое положение и гигиена. Более высокая степень кишечного микробного разнообразия с повышенным содержанием *Bacteroides* наблюдалась у детей, рожденных естественным путем, чем у детей, родившихся с помощью кесарева сечения [2, 8]. Эти различия сохранялись до второго года жизни и, как полагают, являлись результатом контакта младенца с микробиотой (например, *Lactobacillus*) родовых путей матери во время родов. И наоборот, кесарево сечение связано с повышенным уровнем кишечных патогенов, таких как *Klebsiella*, *Citrobacter* и *Escherichia coli* [27].

Грудное вскармливание и прием антибиотиков являются наиболее значимыми факторами, связанными с формированием структуры микробиома в течение первого года жизни. Грудное молоко играет важную роль в ограничении проницаемости кишечника и создании здорового кишечного барьера, поскольку оно содержит различные питательные вещества, витамины, макромолекулы и иммуноглобулины [28]. Кроме того, оно содержит пробиотические бактерии, такие как *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Bifidobacteria*. Микробиота в грудном молоке индуцирует иммунную толерантность, предотвращает инфекцию и участвует в поддержании эпителиального барьера. Олигосахариды в грудном молоке действуют как пребиотические субстраты для бактериальной ферментации и способствуют созданию микробиоты кишечника младенцев [29]. КЦЖК, которые высвобождаются при распаде этих олигосахаридов, поддерживают целостность кишечника и минимизируют рост патогенных микроорганизмов. Было также доказано, что эти олигосахариды ингибируют адгезию патогенных бактерий, таких как *E. coli*, *Vibrio cholerae* и *Salmonella typhi*, к эпителиальным клеткам. Концентрация олигосахаридов выше в молозиве на 4-й день после родов (в молоке матери недоношенных детей), чем в зрелом молоке, что подчеркивает важность грудного вскармливания в первые дни жизни [7].

Сообщается, что у детей, находящихся на искусственном вскармливании, микробиота характеризуется более низким содержанием *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bifidobacterium* по сравнению с детьми на грудном вскармливании. Надлежащее созревание кишечного барьера, проявляющееся снижением кишечной проницаемости, особенно важно для недоношенных детей, которые подвержены некротизирующему энтероколиту, возникающему в результате гиперпроницаемости кишечника и дисбактериоза [23]. Важно отметить, что созревание кишечного барьера у недоношенных детей может быть вызвано исключительно грудным вскармливанием до 10-го дня после рождения. Обилие представителей *Clostridiales* в фекальной микробиоте, по-видимому, связано с ранним грудным вскармливанием. Более того, грудное вскармливание снижает заболеваемость инфекциями ЖКТ у младенцев.

Лечение антибиотиками также может влиять на микробиоту, создавая благоприятные условия для выживания

и чрезмерного роста патогенных микроорганизмов в кишечнике, таких как *Salmonella enterica* и *Clostridium difficile* [30]. Было показано, что пероральные антибиотики изменяют микробиоту кишечника на период от нескольких недель до нескольких лет [25]. Более широкое использование антибиотиков, более гигиеничные условия жизни и урбанизация также изменили воздействие различных микроорганизмов. Согласно гигиенической гипотезе, снижение воздействия микробных антигенов в раннем возрасте может негативно сказаться на развитии адаптивного иммунного ответа и в конечном счете привести к развитию аутоиммунных нарушений. Доказательством в поддержку этой гипотезы является наблюдение, что рост аутоиммунных и воспалительных заболеваний наблюдается параллельно с индустриализацией и урбанизацией общества [31].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ ПРИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Наиболее распространенными факторами, влияющими на изменчивость микробиоты кишечника, считаются изменение образа жизни, такие как изменение диеты, ограничение калорий и повышенные физические нагрузки, медикаментозные вмешательства, такие как введение про-, пре- или антибиотиков, и трансплантация фекальной микробиоты. Стоит подчеркнуть, что диетические изменения, если они достаточно радикальны, могут быстро изменить микробиоту кишечника – даже в течение 24 ч, что отмечается при синдроме мальабсорбции. Изменения в диетических практиках обычно оказывают долгосрочное влияние на состав и функциональные возможности микробиоты [32]. Имеются данные, указывающие, что диеты с высоким содержанием ферментируемых растительных источников приводят к увеличению количества *Firmicutes*, которые метаболизируют полисахариды пищевых растений. Напротив, диеты с высоким содержанием мяса и низким содержанием растений приводят к увеличению количества устойчивых к желчи микроорганизмов, таких как *Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*, и уменьшению количества *Firmicutes* [6].

В последние годы отмечается высокий рост применения биотехнологических и генотерапевтических лекарственных препаратов в педиатрической практике для купирования нарушенной функции микробиоты кишечника. В частности, начали широко использовать некоторые препараты, имеющие в своем составе аминокислоты, ферменты, полисахариды и другие биоактивные вещества, разработанные с помощью генной инженерии на основе штаммов микроорганизмов, но они также имеют ряд побочных действий и не могут заменить биофункциональную деятельность микробиоты кишечника. Так, пребиотики, наряду с другими важными факторами участвующие в формировании микробной флоры кишечника, были определены Международной научной ассоциацией про- и пребиотиков как «субстраты, которые избирательно используются микроорганизмами-хозяевами, принося пользу

здоровью» [33]. Одновременно с этим во всем мире часто используются пребиотики, положительно влияющие на избирательную стимуляцию активности полезной кишечной микрофлоры, продукты ферментации которых в основном составляют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). При этом научно обоснованно, что КЦЖК участвуют в поддержании целостности кишечного барьера.

Трансплантация фекальной микробиоты, которая включает перенос фекальных бактерий от предположительно здорового донора в ЖКТ больного реципиента для лечения микробного дисбактериоза, также является фактором, влияющим на микрофлору кишечника [26]. Данный метод уменьшает воспаление кишечника, о чем свидетельствует снижение уровней провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин-1 β и интерферон- γ , и помогает восстановить гомеостаз кишечника. Он успешно используется в лечении рецидивирующих и резистентных к антибиотикам инфекций, вызванных *C. difficile* у детей [34, 35].

Неинфекционные воспалительные заболевания кишечника (НВЗК) – это группа хронических, рецидивирующих и ремитирующих воспалительных состояний, которые в первую очередь поражают ЖКТ. Традиционно их делят на болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неклассифицированные. Заболевание чаще всего начинается в подростковом и юношеском возрасте, так как до 25% пациентов с ВЗК моложе 18 лет [36].

Причина НВЗК остается малоизученной, однако исследования показывают участие в патогенезе заболевания генетики, особенности микробиома, окружающей среды и иммунной системы. Заболевание имеет сложную многофакторную этиологию с генетическими дефектами путей, связанных с иммунной системой, эпителиальным барьером и инфекциями [30]. Интересно, что среди многочисленных генетических локусов, ассоциированных с риском НВЗК, есть и ген *PTPN22*, генетическая предрасположенность к БК и ЯК частично совпадает, и у пациентов в семейном анамнезе часто имеются подтипы обоих заболеваний [37].

Стандартом для диагностики ВЗК остается эндоскопия кишечника с биопсией. Проводится исследование кала на наличие скрытой крови и возбудителей. Фекальный кальпротектин, белок нейтрофильного происхождения с повышенными концентрациями при воспалении кишечника, является полезным биомаркером.

Известно, что грудное вскармливание защищает от развития НВЗК, при этом определена большая польза от более продолжительного грудного вскармливания. Кроме того, высокое потребление клетчатки и фруктов связано со снижением риска развития БК, а высокое потребление овощей – риска ЯК. Диеты с высоким содержанием жиров и мяса связаны с повышенным риском ВЗК [31].

Многочисленные доказательства подтверждают важную роль микробиоты в возникновении и прогрессировании НВЗК, подчеркивая снижение микробного разнообразия в кишечнике детей [38]. Предыдущие методы обнаружения патобионтов у пациентов с НВЗК были сосредоточены на выявлении кишечных бактерий, связанных с IgA. В настоящее время анализ секвенирования нуклеиновых кислот, IgG-связанных микроорганизмов считается

более клинически значимым методом [10], поскольку у пациентов с НВЗК уровень IgG в просвете кишечника повышен, а IgG, по-видимому, более специфичны в отношении патогенов, чем IgAs. Анализ микробиома у детей с НВЗК выявил повышенное связывание IgG с инвазивными штаммами, такими как *Burkholderia cepacia*, *Flavonifractor plautii* и *Ruminococcus spp.*, в то время как связывание IgG с неинвазивными штаммами *Pseudomonas* было снижено. В других исследованиях сообщалось об изменениях в некоторых родах *Firmicutes* и увеличении количества видов *Enterobacteriaceae* у взрослых, страдающих НВЗК [31]. Некоторые исследования также показали изменения в *Bacteroides spp.*, которые, как правило, более выражены у пациентов с БК, чем с неспецифическим ЯК (НЯК) [39]. Одновременно с этим у детей с НВЗК было зарегистрировано множество других специфических для заболевания изменений в микробиоме [40]. Несколько патогенов, в том числе *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica* и *Vibrio cholerae*, могут участвовать в патогенезе НВЗК, поскольку они продуцируют ферменты, разлагающие муцин, и могут разрушать барьер слизистой оболочки кишечника, что снижает контакт между микроорганизмами и поверхностью эпителиальных клеток. Таким образом, патогены могут повышать восприимчивость к развитию НВЗК.

Кроме того, уменьшилось количество микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, таких как *Clostridium spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, они наблюдались у пациентов с НВЗК [26]. Снижение обилия *F. prausnitzii* в подвздошной кишке связано с повышенным риском послеоперационного рецидива БК подвздошной кишки и эндоскопического рецидива через 6 мес. *Roseburia spp.* и *F. prausnitzii*, представители типа *Firmicutes*, являются одними из самых полезных микробов [39]. Помимо производства КЦЖК путем ферментации клетчатки, эти микробы также выделяют несколько противовоспалительных метаболитов. КЦЖК, особенно бутират, способствуют развитию Т-клеток и выработке слизи для подавления воспалительных сигнальных путей [31].

Другой особенностью НВЗК является снижение метаболита триптофана – индол-3-акриловой кислоты, продуцируемой некоторыми видами *Peptostreptococcus*, что также способствует функционированию слизистого барьера и уменьшает воспалительные реакции [41]. Недавно были опубликованы исследования, посвященные сложному взаимодействию важных диетических факторов и профилей микробиоты в отношении здоровья и НВЗК [19].

Хотя различия в составе микробиоты действительно могут отражать изменения, характерные для НВЗК, следует иметь в виду, что состав микробиоты демонстрирует значительную неоднородность между предположительно здоровыми людьми, даже у одного и того же человека, когда он оценивается в разные моменты времени. Этот вывод подчеркивает необходимость проведения крупных когортных исследований, в которых можно провести различие между зависимыми и независимыми, а также зависящими от активности заболевания изменениями в составе микробиоты [27, 33].

Введение пробиотиков, в том числе *Lactobacillus* или *Bifidobacterium spp.*, было успешным при некоторых расстройствах кишечника. Было доказано, что пероральное назначение пробиотика, содержащего *E. coli*, продлевает ремиссию у пациентов с НЯК. *E. coli* может секретировать микроцины с антимикробной активностью и подавлять конкурирующие *Enterobacteriaceae*, которые могут усугубить воспаление кишечника [42]. Одновременно с этим смесь, содержащая 8 пробиотических организмов, полезна в качестве дополнения к стандартной терапии для пациентов с НЯК. Однако в настоящее время пробиотики не рекомендуются в руководствах по лечению НЯК из-за недостаточного количества доказательств.

Тем не менее, несмотря на преимущества антибиотиков для лечения БК и НЯК, их использование для модификации микробиоты ограничено их неспособностью избирательно уничтожать патогенные бактерии, не затрагивая полезные микроорганизмы, особенно при длительных или повторных курсах [23]. В настоящее время антибиотики рекомендуются для лечения заболеваний, осложненных инфекцией (абсцессы, избыточный бактериальный рост, *C. difficile*) или перианальной фистулезной болезнью. К сожалению, по-прежнему недостаточно знаний о том, какие патогены вызывают НВЗК и воспаление у генетически предрасположенных пациентов [38].

Хронические воспалительные заболевания ЖКТ часто лечат симптоматической терапией, что в конечном счете приводит к множественным последствиям. Несмотря на большое сходство между этой группой заболеваний у детей и взрослых, педиатрической особенностью являются атипичные черты. Взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды имеет решающее значение в развитии НВЗК [17]. Проводимые во всем мире научные исследования в области взаимодействия микробиоты кишечника с соматическими заболеваниями внутренних органов дадут возможность в будущем проводить своевременную диагностику и лечение ряда заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота кишечника играет значимую роль в функционировании ЖКТ у детей, при неинфекционных воспалительных процессах отмечается изменчивость данного состава. Анализ научной литературы показал, что у детей при неинфекционных заболеваниях ЖКТ различного генеза наблюдается уменьшение количественного состава микробиоты кишечника за счет микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, таких как *Clostridium spp.* и *F. prausnitzii*, на фоне уменьшения пробиотических бактерий. Данные изменения ведут к диспропорции качественного состава микробиоты кишечника. Следовательно, практикующие педиатры и врачи общей практики в процессе работы с данными пациентами должны назначать биопрепараты, содержащие *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. lactis*, *L. mesenteroides* и *Bifidobacteria*.



Поступила / Received 07.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

1. Венцловайте НД, Горячева ЛГ, Гончар НВ, Грешнякова ВА, Ефремова НА. Патогенетическая связь между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями печени. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(2):97–105. <https://doi.org/10.33029/2305-34962022-11-2-97-105>.
2. Ventslovayte ND, Goriacheva LG, Gonchar NV, Greshnyakova VA, Efremova NA. Pathogenetic relationship between the condition gut microbiota and liver diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(2):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-2-97-105>.
3. Paludan SR, Pradeu T, Masters SL, Mogensen TH. Constitutive immune mechanisms: mediators of host defence and immune regulation. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(3):137–150. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0391-5>.
4. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):826–831. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>.
5. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
6. Hannoodde S, Nasuruddin DN. *Acute Inflammatory Response*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556083/>.
7. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>.
8. Torun A, Hupalowska A, Trzonkowski P, Kierkus J, Pyrzynska B. Intestinal Microbiota in Common Chronic Inflammatory Disorders Affecting Children. *Front Immunol*. 2021;12:642166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.642166>.
9. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, Cousu C, Al Bounny S, Déjardin F et al. A Weaning Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity*. 2019;50(5):1276–1288.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>.
10. Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol*. 2020;13(2):183–189. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y>.
11. 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>.
12. Данилова НА, Абдулхакоев СР, Григорьева ТВ, Маркелова МИ, Васильев ИЮ, Булыгина ЕА и др. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):13–20. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000211>.
13. Danilova NA, Abdulkhakov SR, Grigoryeva TV, Markelova MI, Vasilyev IYu, Bulygina EA et al. Markers of dysbiosis in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(4):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000211>.
14. Turdieva ST, Nasirova GR. Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal*. 2021;5(3):272–275. https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj.84_21.
15. Мкртчян ЛС, Мазовка КЕ, Ткачев АВ. В лабиринтах патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: эволюция микробиологической теории. *Практическая медицина*. 2022;20(1):8–13. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-1-8-13>.
16. Mkrтчян ЛС, Мазовка КЕ, Ткачев АВ. In the labyrinths of pathogenesis of inflammatory bowel diseases: evolution of microbiology theory. *Practical Medicine*. 2022;20(1):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-1-8-13>.
17. Castro-Dopico T, Clatworthy MR. IgG and Fcγ Receptors in Intestinal Immunity and Inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00805>.
18. Forster CS, Hsieh MH, Cabana MD. Perspectives from the Society for Pediatric Research: Probiotic use in urinary tract infections, atopic dermatitis, and antibiotic-associated diarrhea: an overview. *Pediatr Res*. 2021;90(2):315–327. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01298-1>.
19. Ma B, McComb E, Gajer P, Yang H, Humphrys M, Okogbule-Wonodi AC et al. Microbial Biomarkers of Intestinal Barrier Maturation in Preterm Infants. *Front Microbiol*. 2018;9:2755. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02755>.
20. Turdieva S, Ganieva D. Peculiarities of the physical growth of schoolchildren and teenagers with chronic diseases of the gastroduodenal area. *J Exp Clin Med*. 2022;39(3):681–685. <https://doi.org/10.52142/omujecm.39.3.17>.
21. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0213-y>.
22. Armstrong H, Mander I, Zhang Z, Armstrong D, Wine E. Not All Fibers Are Born Equal: Variable Response to Dietary Fiber Subtypes in IBD. *Front Pediatr*. 2021;8:620189. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.620189>.
23. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020;12(5):1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>.
24. Radjabzadeh D, Boer CG, Beth SA, van der Wal P, Kieft-De Jong JC, Jansen MAE et al. Diversity, compositional and functional differences between gut microbiota of children and adults. *Sci Rep*. 2020;10(1):1040. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57734-z>.
25. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.
26. Jin YT, Duan Y, Deng XK, Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants – an updated review. *World J Clin Pediatr*. 2019;8(2):23–32. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v8.i2.23>.
27. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*. 2016;165(4):842–853. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>.
28. Basilicata M, Pieri M, Marrone G, Nicolai E, Di Lauro M, Paolino V et al. Saliva as Biomarker for Oral and Chronic Degenerative Non-Communicable Diseases. *Metabolites*. 2023;13(8):889. <https://doi.org/10.3390/metabo13080889>.
29. Quraishi MN, Shaheen W, Oo YH, Iqbal TH. Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(1):24–38. <https://doi.org/10.1111/cei.13597>.
30. Danne C, Rolhion N, Sokol H. Recipient factors in faecal microbiota transplantation: one stool does not fit all. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):503–513. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00441-5>.
31. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324–1332.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.019>.
32. Moossavi S, Miliku K, Sepehri S, Khafipour E, Azad MB. The Prebiotic and Probiotic Properties of Human Milk: Implications for Infant Immune Development and Pediatric Asthma. *Front Pediatr*. 2018;6:197. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00197>.
33. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544–545. <https://doi.org/10.1126/science.aad9358>.
34. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
35. Zhang N, Ju Z, Zuo T. Time for food: The impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition*. 2018;51–52:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.12.005>.
36. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.
37. Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):255–265. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0141-8>.
38. Валиев АА, Хаитов КН, Турдиева ШТ. Диапазон сопутствующих заболеваний у детей при псориазе. *Медицинский совет*. 2022;(3):56–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-56-62>.
39. Valiev AA, Khaïtov KN, Turdieva ShT. Diapason of concomitant diseases in children with psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(3):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-56-62>.
40. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:j2083. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2083>.
41. Cleyne I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016;387(10014):156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00465-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-1).
42. Clooney AG, Eckenberger J, Laserna-Mendieta E, Sexton KA, Bernstein MT, Vagianos K et al. Ranking microbiome variance in inflammatory bowel disease: a large longitudinal intercontinental study. *Gut*. 2021;70(3):499–510. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321106>.
43. Yilmaz B, Juillerat P, Øyås O, Ramon C, Bravo FD, Franc Y et al. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease. *Nat Med*. 2019;25(2):323–336. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0308-z>.
44. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornoel N, Haiser HJ, Reinker S et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019;4(2):293–305. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0306-4>.

41. Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE et al. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal *Peptostreptococcus* Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):25–37.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.007>.

42. Sassone-Corsi M, Nuccio SP, Liu H, Hernandez D, Vu CT, Takahashi AA et al. Microcins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nature*. 2016;540(7632):280–283. <https://doi.org/10.1038/nature20557>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ш.Т. Турдиева

Написание текста – Д.К. Ганиева, Х.Б. Абдурашидова

Обзор литературы – Ш.Т. Турдиева, Д.К. Ганиева

Редактирование – Ш.Т. Турдиева

Contribution of authors:

Concept of the article – Shokhida T. Turdieva

Text development – Durdona K. Ganiyeva, Kholidahon B. Abdurashidova

Literature review – Shokhida T. Turdieva, Durdona K. Ganiyeva

Editing – Shokhida T. Turdieva

Информация об авторах:

Турдиева Шохидат Толкуновна, д.м.н., доцент кафедры семейной медицины №1, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; shohidahon69@mail.ru

Ганиева Дурдона Камаловна, к.м.н., доцент кафедры семейной медицины №1, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; durdona.ganiyeva.63@mail.ru

Абдурашидова Холида Ботир кизи, клинический ординатор кафедры анестезиологии с реаниматологией, детской анестезиологии с реаниматологией, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; xolidahon_1993@mail.ru

Information about the authors:

Shokhida T. Turdieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; shohidahon69@mail.ru

Durdona K. Ganiyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; durdona.ganiyeva.63@mail.ru

Kholidahon B. Abdurashidova, Clinical Resident of the Department of Anesthesiology with Resuscitation, Pediatric Anesthesiology with Resuscitation, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; xolidahon_1993@mail.ru

Синдром Фишера – Эванса как одна из причин цитопенических состояний у детей

Г.В. Морева¹, <https://orcid.org/0009-0002-7241-5726>, moreva.galina.52@mail.ru

Е.И. Малинина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>, malininaele@mail.ru

Т.И. Ксензова², <https://orcid.org/0009-0004-3701-4905>, okb@tokb.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55

Резюме

Интерес к проблеме цитопенических состояний у детей связан с многообразием вызывающих их причин. Спектр дифференциально-диагностического поиска причин очень широкий: гемобластозы, миелодиспластические и паранеопластические синдромы, апластические анемии. Для определения основной причины цитопений необходимо обращать внимание на общее состояние пациента (его жалобы, анамнестические данные — особенности старта болезни, перенесенные заболевания, сопутствующую соматическую патологию, постоянный прием лекарственных препаратов), особенности и комплекс клинических проявлений, функционального состояния органов и систем, в частности печени, гематологические изменения в периферической крови и костном мозге.

Комбинация иммунной тромбоцитопенической пурпуры с аутоиммунной гемолитической анемией называется синдромом Фишера — Эванса. В статье представлен клинический случай сочетания синдрома Фишера — Эванса и предшествующей В-лимфомы у ребенка дошкольного возраста, а также отражены основные этиопатогенетические механизмы развития данной патологии. Синдром Фишера — Эванса (СФЭ) — редкое аутоиммунное заболевание, которое представляет собой комплекс иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) при одновременном или последовательном сочетании с иммунной нейтропенией. Выделяют два варианта синдрома Фишера — Эванса: первичный и вторичный. Вторичный развивается на фоне следующей инфекционной патологии, обусловленной герпесвирусами, вирусом иммунодефицита, гепатита С, парвовирусом, микоплазменной и туберкулезной инфекцией. Кроме того, вторичный вариант синдрома Фишера — Эванса наблюдается при иммунодефицитных, лимфопролиферативных, аутоиммунных состояниях и злокачественных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФЛС), синдром Шегрена, дефицит иммуноглобулина А (IgA), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), лимфогранулематоз (ЛГМ), хронический лимфобластный лейкоз (ХЛЛ), аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, артериит Такаясу, системный склероз. Обозначены сложности диагностики заболевания исключения. Остается вопрос: В-лимфома — причина или соучастник синдрома Фишера — Эванса у ребенка?

Ключевые слова: аутоиммунное заболевание, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, В-лимфома, синдром Фишера — Эванса, внутривенный иммуноглобулин

Для цитирования: Морева ГВ, Малинина ЕИ, Ксензова ТИ. Синдром Фишера — Эванса как одна из причин цитопенических состояний у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(11):292–297. <https://doi.org/10.21518/ms2024-214>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fisher – Evans syndrome: rare cause of cytopenias in children

Galina V. Moreva¹, <https://orcid.org/0009-0002-7241-5726>, moreva.galina.52@mail.ru

Elena I. Malinina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>, malininaele@mail.ru

Tatyana I. Ksenzova², <https://orcid.org/0009-0004-3701-4905>, okb@tokb.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotovsky St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Interested in the problem of cytopenic conditions in children is associated with a various causes of them. The spectrum of differential diagnostic search is very wide: hemoblastoses, myelodysplastic and paraneoplastic syndromes, aplastic anemia. It is necessary for assessment of the main cause of cytopenia to pay attention on the patient' common status (his complaints, anamnestic data — features of the start of the disease, previous diseases, concomitant somatic pathology, constant medication). Also on the complex and features of the clinical manifestations, the functional state of organs and systems, and in particular the liver, hematological changes in peripheral blood and bone the brain. The combination of immune thrombocytopenic purpura with autoimmune hemolytic anemia are named Fisher — Evans syndrome (FES). The article presents a clinical case of the combination Fisher — Evans syndrome and preceding B-lymphoma in a preschool child, and also reflects the main

etiopathogenetic mechanisms of development this pathology. Fisher – Evans syndrome (SFE) is a rare autoimmune disease characterized by the immune thrombocytopenia (ITP) and Coombs–positive autoimmune hemolytic anemia (AIGA), which can develop simultaneously or sequentially, and in some cases are combined with immune neutropenia. The primary and secondary variants of Fisher – Evans syndrome are described. The secondary is the background of the following pathology: Epstein – Barr viral, cytomegalovirus, immunodeficiency virus, hepatitis C, parvovirus, varicella zoster virus, mycoplasma infection, tuberculosis), immunodeficiency and lymphoproliferative conditions, rheumatoid, autoimmune and malignant diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome (AFLS), Sjogren's syndrome, immunoglobulin A deficiency (IgA), autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), general variable immune deficiency (OVIN), lymphogranulomatosis (LGM), chronic lymphoblastic leukemia (CLL), autoimmune thyroiditis, autoimmune hepatitis, Takayasu arteritis, systemic sclerosis. The difficulties of searching causes are and indicated this diagnosis of exclusion. The question remains: is B-lymphoma the cause or accomplice of SFE in a child?

Keywords: autoimmune disease, hemolytic anemia, thrombocytopenia, B lymphoma, Fisher-Evans syndrome, intravenous immunoglobulin

For citation: Moreva GV, Malinina EI, Ksenzova TI. Fisher – Evans syndrome: rare cause of cytopenias in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):292–297. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-214>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к проблеме цитопенических состояний у детей связан с многообразием вызывающих их причин. Цитопенический синдром обусловлен снижением форменных элементов в периферической крови в результате либо изолированного или комбинированного угнетения различных ростков кроветворения (эритроцитарного, мегакариоцитарного, лейкопоэтического), либо повышенного распада форменных элементов крови при достаточной их продукции. Клинические проявления цитопении характеризуются развитием анемического (слабость, бледность, сонливость, желтуха), тромбоцитопенического синдромов (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) в совокупности либо без лейкопении или агранулоцитоза (инфекционно-септический синдром). Спектр дифференциально-диагностического поиска причин достаточно разнообразный и обширный — от гемобластозов и различных видов апластических анемий до миелодиспластических и паранеопластических синдромов. При формулировании основного клинического диагноза необходимо оценить совокупность факторов: общее состояние пациента (его жалобы, анамнестические данные — особенности старта болезни, перенесенные заболевания, сопутствующую соматическую патологию, постоянный прием лекарственных препаратов), особенности и комплекс клинических проявлений, функционального состояния органов и систем, в частности печени, гематологические изменения в периферической крови и костном мозге. Необходимо обращать внимание на комплексную оценку показателей крови в общем анализе, особенно у пациентов с признаками астеновегетативного синдрома и при наличии изменений в виде нормо- или гиперхромной анемии, тромбоцитопении, лейкопении, т. е. при угнетении трех ростков кроветворения необходимо рекомендовать проведение пункции или трепанобиопсии костного мозга для исключения различных вариантов анемий или гемобластозов. При этом не стоит забывать о перераспределительной лейкопении, часто встречающейся при вирусной инфекции, особенно на фоне катара

верхних дыхательных путей у здорового человека без гепатолиенального синдрома; при нормальных показателях тромбоцитов, эритроцитов при количестве лейкоцитов выше $2-3 \times 10^9/\text{л}$, обнаруживаемых при последующих обследованиях [1–4]. Кроме того, изолированная тромбоцитопения может являться клиническим симптомом при ревматологических или других аутоиммунных заболеваниях: системной красной волчанки, хронического активного гепатита, аутоиммунного криза при хроническом лимфолейкозе. Иммунная деструкция тромбоцитов может развиваться после приема очень многих медикаментов (хинидин, седативные, транквилизаторы, дигоксин, метилдопа, анальгетики и др.), которые играют роль гаптен. Комбинация иммунной тромбоцитопенической пурпуры с аутоиммунной гемолитической анемией, которые развиваются одновременно (около 50%) или последовательно (45–49%), а в некоторых случаях сочетаются и с иммунной нейтропенией называется синдромом Фишера — Эванса (СФЭ) [5–9]. Как правило, старт заболевания — с клинических признаков иммунной тромбоцитопении (ИТП) (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) в 30% случаев и лишь в 16–25% — с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) (слабость, бледность, сонливость, желтуха). Период между цитопениями при их последовательном развитии — от 4,2 года до 16 лет. История изучения синдрома началась в 1947 г., когда Джордж Фишер впервые не только описал патологию, но и предположил иммунный генез анемии и тромбоцитопении. В дальнейшем Роберт Эванс в середине прошлого столетия, а именно в 1951 г., подробно описал особенности дебюта, клинической картины заболевания у 24 пациентов разных возрастов от 3 до 78 лет. При этом автор отмечал, что у большинства пациентов с сочетанием цитопений заболевание носило более тяжелый хронически-рецидивирующий характер и являлось неблагоприятным прогностическим признаком болезни. СФЭ встречается в любом возрасте, при этом возраст старта цитопении в детской популяции больных составил 5,4 года (0,2–17 лет). При анализе генеалогического анамнеза выявлено, что у 22% детей с СФЭ имела отягощенная наследственность по аутоиммунной

патологии. Более того, у детей с изучаемым синдромом (до 82%) обнаруживались изменения иммунологических показателей, таких как позитивный титр антинуклеарных антител, изменение уровня сывороточных иммуноглобулинов, а также клинические признаки экземы, инсулинзависимого сахарного диабета, синдрома Гийена — Барре, мигрени, аутоиммунного гепатита или нефрита. Этиопатогенез идиопатического (первичного) СФЭ связан с иммунной дисрегуляцией. Разрушение эритроцитов и тромбоцитов осуществляется преимущественно в селезенке, иногда в печени и костном мозге. В связи с этим продуцирование кроветворных клеток в костном мозге увеличено, в миелограмме отмечается увеличение содержания эритроидных клеток и мегакариоцитов. Механизм развития тромбоцитопении классически связан с выработкой антитромбоцитарных антител (иммуноглобулинов класса G), направленных против антигенов мембраны тромбоцитов — гликопротеидов IIb—IIIa и гликопротеидов Ib или их комбинации. Антитромбоцитарные антитела опсонизируют тромбоциты, что приводит к их разрушению макрофагами, главным образом в селезенке. Иммунная деструкция эритроцитов в большинстве случаев развивается вследствие фиксации аутореактивных иммуноглобулинов класса G, активных при 37 °C (тепловые антитела) на поверхности мембраны эритроцитов, что приводит к внесосудистому гемолизу. Так, при обследовании детей с СФЭ Wang et al. выявили персистирующее повышение T4 (хелперов), снижение T8 (супрессоров) и значительное повышение соотношения T4/T8 в сравнении с нормальным контролем и пациентами с хронической ИТП. В качестве же пускового момента нарушения толерантности иммунной системы к собственным антигенам рассматриваются различные инфекции или вакцинация. С одной стороны, доказана ассоциация СФЭ с инфекциями, иммунодефицитными и лимфопролиферативными состояниями, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями, такими как аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), с другой стороны, до 50% детей с АЛПС и 10–20% — с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) могут иметь клинические проявления СФЭ либо изолированную вторичную ИТП. Стоит отметить, что до 60% случаев СФЭ являются неклассифицированными, 30% случаев — первичными и 10% — вторичными. Вместе с тем современные знания о патогенезе заболевания и обнаружение различных генетических дефектов, затрагивающих ключевые пути иммунной регуляции, позволяют выявить причины некоторых случаев СФЭ (вторичный СФЭ). Прежде чем установить первичный СФЭ, необходимо исключить другие состояния, на фоне которых мог развиваться вторичный СФЭ, и заболевания, при которых СФЭ может быть первым их проявлением. При лабораторном обследовании пациентов с СФЭ в общем анализе крови обнаруживается анемия, высокий ретикулоцитоз, тромбоцитопения ± нейтропения; в биохимическом анализе крови: повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), неконъюгированного билирубина, снижение гаптоглобина, при проведении прямой и непрямой проб Кумбса реакция может оказаться положительной, слабо

положительной и даже отрицательной (в 10%). При объективном осмотре у части пациентов описывают постоянное или интермиттирующее увеличение лимфоузлов, печени и/или селезенки в периоды обострения заболевания. Симптомы заболевания могут развиваться остро или постепенно; у половины пациентов в дебюте заболевания развиваются анемия и/или тромбоцитопения тяжелой степени. Пациенты с нейтропенией могут развивать мукозиты, повторные инфекции верхних дыхательных путей, диарею и более тяжелые проявления бактериальных инфекций, включая сепсис [10–15].

С момента первого описания и до настоящего времени СФЭ остается диагнозом исключения. Таким образом, по данным литературы, СФЭ может ассоциироваться с инфекциями (Эпштейн — Барр-вирусной, цитомегаловирусной, вирусом иммунодефицита, гепатитом С, парвовирусом, варицелла-зостер-вирусом, микоплазменной инфекцией, туберкулезом), иммунодефицитными и лимфопролиферативными состояниями, ревматоидными, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями, такими как системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФЛС), синдром Шегрена, дефицит иммуноглобулина А (IgA), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), лимфогранулематоз (ЛГМ), хронический лимфобластный лейкоз (ХЛЛ), аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, артериит Такаясу, системный склероз [16–19].

В статье представлен клинический случай течения синдрома Фишера — Эванса у ребенка, диагностированного в периоде первичной ремиссии, предшествующей В-лимфоме.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка А. 2011 г.р. поступила в гематологическое отделение ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (ГБУЗ ТО «ОКБ № 1») в ноябре 2012 г. в возрасте 1 года 3 мес. с подозрением на гемобластоз. Заболевание началось с сентября 2012 г. с явлений рецидивирующего стоматита и повышения температуры тела до 38 °C, получала симптоматическую терапию по месту жительства. Из анамнеза жизни известно, что девочка наблюдалась с рождения с диагнозом «железодефицитная анемия», получала ферротерапию с кратковременным эффектом. С начала ноября 2012 г. — снижение аппетита, выраженная слабость и бледность, утрата навыков ходьбы, эпизод фебрильной лихорадки. В общем анализе крови (ОАК) — тяжелая анемия (гемоглобин 47 г/л), тромбоцитопения (6×10^9), бластные клетки в периферической крови 40%. Объективно при поступлении состояние тяжелое. Выраженная слабость, вялость. Периферические лимфоузлы увеличены: шейные, подмышечные, паховые диаметром до 2 см, не спаяны с кожей. Кожные покровы бледные, геморрагическая сыпь — петехии, мелкие отцветающие. Печень +4 см. Селезенка +5,5 см. Лабораторно: анемия, лейкопения, ускорение СОЭ до 20 мм/ч. При диагностической трепанобиопсии в миелограмме: недифференцируемые

бластные клетки 2,5%. Лимфоциты 45,5%, лимфоциты с узкой цитоплазмой с короткими выростами 9%; мелкие и среднего размера лимфоидные клетки с очень узким ободком цитоплазмы 19%, в некоторых клетках цитоплазма не просматривается. Иммунофенотипирование: в регионе лимфоцитов преобладают В-лимфоциты (68%), среди них имеются клетки (около 15%) CD19/10+. На В-лимфоцитах более ярко экспрессируют IgM. Данные соответствовали В-клеточной лимфоме.

Биопсия левого подмышечного узла: в материале фрагменты лимфоузла с нарушенной структурой, с большим количеством тесно расположенных крупных фолликулов с явным преобладанием светлых центров и очень узкой полосой малых лимфоцитов по периферии. Светлые центры представлены крупными клетками (центробластами) с очень большим количеством лимфоцитов среди них. Подобная структура может быть при фолликулярной В-клеточной лимфоме.

На основании клинических и анамнестических данных, по результатам лабораторного и инструментального обследования выставлен диагноз «В-клеточная лимфома CD 20+, с поражением шейных лимфоузлов, костного мозга, селезенки». Получала курсы химиотерапии А, В, СС по программе NHL-BFM-04 с ноября 2012 г. по февраль 2013 г. Специфическую терапию переносила с выраженными осложнениями: язвенно-некротическая энтеропатия, двухсторонняя пневмония, синдром мальабсорбции, миелотоксический агранулоцитоз, гепатит высокой степени активности. Блоки проводились с увеличением временных интервалов ввиду осложнений. На фоне лечения отмечена положительная клинко-гематологическая динамика: купирование В-симптомов, лимфаденопатии, восстановление показателей гемограммы. Сохранялась спленомегалия.

В июне 2013 г. на основании изменений лабораторных показателей, а именно стойкой тромбоцитопенией, анемии легкой степени с явлениями гемолиза, ретикулоцитоза в периферической крови в течение 3 мес. объективного осмотра, инструментальных методов исследования коллегиально заподозрен синдром Фишера — Эванса.

С июня 2013 г. по сентябрь 2013 г. — 3 курса химиотерапии по протоколу R-CHOP. Получен клинко-гематологический ответ в виде нормализации показателей гемограммы, купирования гемолиза (табл. 1), сокращения размеров селезенки.

С сентября по октябрь 2013 г. перенесла два гемолитических криза, согласно лабораторным показателям отмечались: ретикулоцитоз 157%, анемия, тромбоцитопения, повышенный уровень ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), значимое раздражение эритроидного ростка в костном мозге (80%), которые были купированы пульс-гормонотерапией.

За время госпитализации ребенок неоднократно консультирован с целью верификации диагноза в Научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Ввиду неясности

● **Таблица 1.** Результаты основных лабораторных показателей у пациентки А. с синдромом Фишера — Эванса до и после проведения первого курса терапии R-CHOP

● **Table 1.** Findings of basic laboratory tests in female patient A. with Fisher–Evans syndrome before and after the first cycle of R-CHOP therapy

Показатели/референсные значения	До курса терапии 25.06.2013 г.	После терапии 15.07.2013 г.
Количество тромбоцитов (180–380 тыс.)	37	195
Концентрация гемоглобина (105–145 г/л)	115	127
Количество эритроцитов (3,7–4,9 × 10 ¹² /л)	4,17	4,73
Количество лейкоцитов (9,0–10,0 × 10 ⁹ /л)	4,21	8,03
Ретикулоциты (3–12‰)	–	6,0
ЛДГ (<344 Ед/л)	195	188
СОЭ (4–8 мм/ч)	44	7

диагноза была согласована госпитализация в дневной стационар с мая по июнь 2014 г. Проводилась дифференциальная диагностика между аутоиммунным пролиферативным синдромом и рецидивом лимфомы. По данным цитогенетического и молекулярно-генетического исследования костного мозга изменений не выявлено, рецидив В-клеточной лимфомы исключен. С учетом клинической картины развития заболевания, данных лабораторных исследований: тяжелая тромбоцитопения, рефрактерная к трансфузиям тромбоконцентрата анемия, положительные прямая и непрямая пробы Кумбса, иммунный характер цитопении у больной подтвержден диагноз «синдром Фишера — Эванса».

В связи с нарастающей анемией, тромбоцитопенией с кожно-геморрагическим синдромом, не отвечающим на пульс-терапию стероидами, в мае 2014 г. начата иммуносупрессивная терапия ритуксимабом 200 мг № 3 один раз в неделю с продолжением селлсептом (микофенолата мофетил) по 500–750 мг/сут и заместительная терапия внутривенными трансфузиями иммуноглобулинов (ВВИГ) при уровне IgG ниже 4 г/л.

До 2018 г. отмечалась относительная компенсация аутоиммунного заболевания на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) селлсептом (микофенолата мофетил) и ВВИГ при снижении иммуноглобулинов ниже 4 г/л. Ребенок наблюдался по месту жительства и эпизодически госпитализировался в гематологическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» либо в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

В июне 2018 г. при очередном полном обследовании пациентки принято решение продолжить ИСТ с использованием ингибитора m-TOR сиролимуса в дозе 0,5 мг/сут под еженедельным контролем концентрации препарата в крови. С постоянной иммунозамещающей терапией ВВИГ не реже одного раза в месяц с постоянным приемом бисептола три раза в неделю и фолиевой кислоты.

В сентябре 2019 г. — декомпенсации иммунного гомеостаза в виде инфекции мягких тканей правой голени и голеностопного сустава. Лечение гнойного артрита хирургическим методом с отрицательным эффектом. Длительно сохранялась фебрильная температура, выраженный отек правой нижней конечности, эрозия мягких тканей над суставом, увеличение паховых лимфоузлов, гепатоспленомегалия, активность воспалительного процесса по анализам крови. В общем анализе крови: лейкоциты — $4,59-3,58 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,20 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — $95-111 \text{ г/л}$, тромбоциты — $187 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — $35-55 \text{ мм/ч}$, лактатдегидрогеназа — 266 Ед/л . Уровень иммуноглобулинов: Ig A — $0,7-0,14 \text{ г/л}$, Ig M — $0,76-0,4 \text{ г/л}$, Ig G — $5,6-2,9 \text{ г/л}$. Впервые ребенок госпитализирован в детское отделение ГБУЗ ТОКБ № 1. Проведен большой арсенал инструментальных обследований, включая трепанобиопсию, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ), биопсию пахового лимфатического узла и мягких тканей правой голени. Рецидив гемобластоza исключен. После кратковременной стабилизации воспалительного процесса больная повторно госпитализирована в феврале 2020 г. в тяжелом состоянии. К местному воспалению мягких тканей правой ноги присоединились двусторонняя пневмония, пристеночный эндокардит в правом предсердии, гепатит с низкой степенью активности. В связи со сложившейся клинической ситуацией, сохраняющейся фебрильной лихорадкой, изменениями газового состава крови (табл. 2) состояние расценено как септическое.

Консультирована ведущими специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведена смена антибиотиков на меронем (меропенем), линезолид и противогрибковый препарат, а также внутривенное введение иммуноглобулинов до 1 раза в неделю, координация дозы сиролимуза (рапамацин) и подключение преднизолона. В результате быстро купирован септический процесс, достигнута компенсация иммунного баланса. Девочка впервые за полгода стала ходить самостоятельно и выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить иммуносупрессивную терапию сиролимузом (рапамацин) под контролем концентрации препарата

● **Таблица 2.** Динамика основных лабораторных показателей у пациентки А. с синдромом Фишера — Эванса

● **Table 2.** Changes in basic laboratory test findings in female patient A. with Fisher–Evans syndrome

Показатели	Референсные значения	Февраль 2020 г.	Март 2020 г.
Количество тромбоцитов	$180-380 \times 10^9/\text{л}$	119,00	236,00
Концентрация гемоглобина	$112-146 \text{ г/л}$	71,00	107,00
Количество эритроцитов	$3,50-5,00 \times 10^{12}/\text{л}$	3,11	4,07
Количество лейкоцитов	$6,10-11,40 \times 10^9/\text{л}$	1,56	7,57
СОЭ	$2,0-15,0 \text{ мм/ч}$	94	35
С-реактивный белок	$0,01-0,60 \text{ мг/дл}$	19,62	0,79
Иммуноглобулин G	$8,6-12,6 \text{ г/л}$	4,60	5,30
Иммуноглобулин M	$0,31-2,08 \text{ г/л}$	2,53	4,88
Иммуноглобулин A	$0,34-3,05 \text{ г/л}$	0,02	0,02

в крови, введение ВВИГ при снижении IgG менее 4 г/л в сыворотке крови, продолжить снижение дозы ГКС и дополнительно симптоматическая терапия. Четкое соблюдение рекомендаций позволяет сохранять стабильность лабораторных показателей и тем самым жизнь пациентки на протяжении более 6 лет. Запланирована очередная госпитализация в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай синдрома Фишера — Эванса, диагностированный у ребенка дошкольного возраста с предшествующей В-лимфомой, представляет одну из причин цитопенических состояний для знакомства широкой педиатрической аудитории. Остается вопрос: В-лимфома — причина или соучастник СФЭ у ребенка?

Поступила / Received 10.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2024
Принята в печать / Accepted 18.04.2024

Список литературы / References

1. Сунцова ЕВ, Байдилядина ДД, Кузьминова ЖА, Калинина ИИ, Петрова УН, Салимова ТЮ и др. Синдром Фишера — Эванса. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(1): 75–86. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-1-75-86>.
2. Sunstova EV, Baydildina DD, Kuzminova GA, Kalinina II, Petrova UN, Salimova TYu et al. Fisher–Evans syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(1):75–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-1-75-86>.
3. Пискунова ИС, Моисеева ТН, Аль-Ради ЛС, Пластинина ЛВ, Горячева СР. Сложности диагностики анемий у пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом. *Онкогематология*. 2021;16(2):40–47. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47>. Piskunova IS, Moiseeva TN, Al-Radi LS, Platinina LV, Goryacheva SR. Difficulties of anemia diagnosis in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncogematologiya*. 2021;16(2):40–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47>.
4. Войцеховский ВВ, Заболотских ТВ, Целуйко СС. Тромбоцитопения. *Амурский медицинский журнал*. 2017;2(18):7–25. Режим доступа: [https://www.amurisma.ru/upload/iblock/54a/AMZh_2\(18\)_2017-1.pdf](https://www.amurisma.ru/upload/iblock/54a/AMZh_2(18)_2017-1.pdf). Wojciechowski VV, Zabolotskikh TV, Tseluiko SS. Thrombocytopenia. *Amur Medical Journal*. 2017;2(18):7–25. (In Russ.) Available at: [https://www.amurisma.ru/upload/iblock/54a/AMZh_2\(18\)_2017-1.pdf](https://www.amurisma.ru/upload/iblock/54a/AMZh_2(18)_2017-1.pdf).
5. Галстян ГМ, Клебанова ЕЕ, Мамлеева СЮ, Гржимоловский АВ, Ковригина АМ, Двирник ВН и др. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромбоцитопеническая пурпура — сложности и ошибки диагностики. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):317–334. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>.
6. Galstyan GM, Klebanova EE, Mamleeva SYu, Grzhimolovskii AV, Kovrigina AM, Dvirnyk VN et al. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura — diagnostic difficulties and errors. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2023;68(3):317–334. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>.
7. Al Ghaithi I, Wright NA, Breakey VR, Cox K, Warias A, Wong T et al. Combined Autoimmune Cytopenias Presenting in Childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(2):292–298. <https://doi.org/10.1002/pbc.25769>.
8. Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1489–1511. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.009>.
9. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 2014;124(15):2337–2344. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583260>.
10. Yevstakhevych YL, Vyhovska YI, Yevstakhevych IY, Vyhovska OY, Pelenyo NV, Semerak MM et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic

- leukemia: diagnosis and treatment. *Exp Oncol.* 2020;42(4):318–323. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15505>.
9. Grimes AB, Kim TO, Kirk SE, Flanagan J, Lambert MP, Grace RF, Despotovic JM. Refractory autoimmune cytopenias in pediatric Evans syndrome with underlying systemic immune dysregulation. *Eur J Haematol.* 2021;106(6):783–787. <https://doi.org/10.1111/ejh.13600>.
 10. Кузьмина ЖА, Сметанина НС. Синдром Фишера – Эванса у детей: анализ данных Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(4):103–104. Режим доступа: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/458>.
 - Kuzminova ZhA, Smetanina NS. Fisher – Evans syndrome in children: an analysis of data from the D. Rogachev NMRCPhOI. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(4):103–104. (In Russ.) Available at: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/458>.
 11. Максимова ОГ, Петрухина ИИ, Мацеха ЕП, Кряжева ОИ, Степанова НВ, Матвеева ОА. Синдром Фишера – Эванса у ребенка раннего возраста. *Забайкальский медицинский журнал.* 2018;(2):16–20. Режим доступа: <https://chitgma.ru/ric/zabajkalskij-meditsinskij-zhurnal/2018-god/zabajkalskij-meditsinskij-zhurnal-2-2018/4305/%E2%84%96%202%202018%D0%B3.pdf>.
 - Maksimova OG, Petrukhina II, Matsekha EP, Kryazheva OI, Stepanova NV, Matveeva OA. Fisher – Evans syndrome in a young child. *Transbaikalian Medical Journal.* 2018;(2):16–20. (In Russ.) Available at: <https://chitgma.ru/ric/zabajkalskij-meditsinskij-zhurnal/2018-god/zabajkalskij-meditsinskij-zhurnal-2-2018/4305/%E2%84%96%202%202018%D0%B3.pdf>.
 12. Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr.* 2015;29(3):79. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00079>.
 13. Кузьмина ЖА, Пашанов ЕД, Павлова АВ, Курникова МА, Мерсиянова ИВ, Плясунова СА, Сметанина НС. Синдром Фишера – Эванса у детей: анализ генных нарушений и ответа на терапию. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;18(3):41–45. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-41-45>.
 - Kuzminova ZA, Pashanov ED, Pavlova AV, Kurnikova MA, Mersyanova IV, Plyasunova SA, Smetanina NS. Fisher – Evans Syndrome in Children: an Analysis of Genetic Defects and Therapy Response. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019;18(3):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-41-45>.
 14. Кузьмина ЖА, Фоминых ВВ, Коцкая НН, Митраков КВ, Моисеева АА, Швец ОА и др. Вторичный синдром Фишера – Эванса у ребенка с синдромом активированной PI(3)Kd и развитием лимфомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2023;22(1):152–155. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-152-155>.
 - Kuzminova ZhA, Fominykh VV, Kotskaya NN, Mitrakov KV, Moiseeva AA, Shvets OA et al. Secondary Fisher – Evans syndrome in a child with activated PI(3)Kd syndrome and lymphoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(1):152–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-152-155>.
 15. Жуковская ЕВ, Теплых ЕВ, Башарова ЕВ, Спичак ИИ. Комбинированная иммуносупрессивная терапия при синдроме Фишера – Эванса у детей. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2015;(1):67–69. Режим доступа: https://odkb74.ru/pdf/pediatriccheski_vestnyk/Pediatricheski_vestnyk_luzhnogo_Urals%202015-2.pdf.
 - Zhukovskaya EV, Teplykh EV, Basharova EV, Spichak II. Combined immunosuppressive therapy for Fisher-Evans syndrome in children. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals.* 2015;(1):67–69. (In Russ.) Available at: https://odkb74.ru/pdf/pediatriccheski_vestnyk/Pediatricheski_vestnyk_luzhnogo_Urals%202015-2.pdf.
 16. Miano M. How I manage Evans Syndrome and ALHA cases in children. *Br J Haematol.* 2016;172(4):524–534. <https://doi.org/10.1111/bjh.13866>.
 17. Jaime-Perez JC, Guerra-Leal LN, Lopez-Razo ON, Mendez-Ramirez N, Gomez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4):230–235. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.002>.
 18. Якушев АА, Федоров ИГ, Ильченко ЛЮ, Шмыкова СС, Ильин НВ, Тотолян ГТ и др. Синдром Фишера – Эванса: клиническое наблюдение в практике терапевта. *Архив внутренней медицины.* 2020;10(1):74–80. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80>.
 - Yakushev AA, Fedorov IG, Ilchenko LYu, Shmycova SS, Il'in NV, Totolyan GG et al. Fisher-Evans syndrome. Casereport in physician's practice. *Russian Archive of Internal Medicine.* 2020;10(1):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80>.
 19. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;8;114(15):3167–3172. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-215368>.

Согласие пациента на публикацию: родители пациента подписали информированное согласие на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: patient's parents signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.В. Морева

Написание текста – Г.В. Морева

Сбор и обработка материала – Г.В. Морева

Обзор литературы – Е.И. Малинина

Анализ материала – Т.И. Ксензова

Редактирование – Т.И. Ксензова

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.В. Морева, Е.И. Малинина, Т.И. Ксензова

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina V. Moreva

Text development – Galina V. Moreva

Collection and processing of material – Galina V. Moreva

Literature review – Elena I. Malinina

Material analysis – Tatyana I. Ksenzova

Editing – Tatyana I. Ksenzova

Approval of the final version of the article – Galina V. Moreva, Elena I. Malinina, Tatyana I. Ksenzova

Информация об авторах:

Морева Галина Валентиновна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; moreva.galina.52@mail.ru

Малинина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; malininaele@mail.ru

Ксензова Татьяна Ильинична, к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; okb@tokb.ru

Information about the authors:

Galina V. Moreva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor in the Department of Children Diseases, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; moreva.galina.52@mail.ru

Elena I. Malinina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor in the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; malininaele@mail.ru

Tatyana I. Ksenzova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kотовskiy St., Tyumen, 625023, Russia; okb@tokb.ru

Роль миндалин в генезе PFAPA-синдрома: современный взгляд и описание двух клинических случаев

В.А. Иванов^{1✉}, vanov.va@inbox.ru, Е.Н. Котова^{1,2}, Р.Т. Худжадзе¹, К.К. Баранов^{1,2}, С.С. Есиев¹, Я.Д. Шанский¹, Э.О. Вязьменов^{1,2}, А.А. Протасов^{1,2}, М.М. Полунин², Ю.А. Беспятых^{1,3,4}

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а

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

³ Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9

⁴ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Резюме

В практике лор-врачей отмечены случаи заболевания, схожего по симптомам с хроническим аденоидитом, но нечувствительного к консервативной терапии. Данное заболевание впервые описано в 1987 г. и носит название «PFAPA-синдром». Установлена периодичность возникновения комплекса симптомов и его регресс при применении кортикостероидов. Аденоидотомия/аденоидэктомия позволяет устранить симптомы заболевания или серьезно снизить частоту рецидивов. Цель проведенной работы – выявление гистологических признаков, сопутствующих PFAPA-синдрому. Проведено гистологическое и ПЦР-исследование возбудителей в операционном материале аденоидов и миндалин. Приведены клинические случаи: пациент К. 3 лет, с 1 года 3 мес. у ребенка наблюдали повторные случаи лихорадки, осложненные аденоидитом, фарингитом, афтозным стоматитом и шейным лимфаденитом, с периодичностью 1,5–2 мес. по 6–7 эпизодов в год. Курсы противовирусной терапии не дали эффекта. Проба с преднизолоном из расчета 1,5 мг/кг массы тела – положительная. Ребенку проведена аденоидотомия. Хирургическое вмешательство и послеоперационный период – без особенностей. Период катарального наблюдения составил более 1 года, за время наблюдения рецидивов заболевания не отмечено. Пациент Ф. 6 лет, с 4 лет у ребенка отмечены рецидивирующие, с периодичностью 1,5–2 мес., ОРВИ, аденоидиты, сопровождающиеся шейным лимфаденитом и фебрильным повышением температуры. Проба с кортикостероидами – положительная. К 6 годам пациенту установлен диагноз «PFAPA-синдром». Ребенку проведена аденоидотомия. В анамнезе рецидивов заболевания не отмечено. В результате были выявлены гистологические особенности строения небных и глоточных миндалин, характерные для PFAPA-синдрома. Выводы: PFAPA-синдром сопровождается уменьшением линейных размеров светлых центров лимфоидных фолликулов и увеличением толщины эпителия слизистой оболочки.

Ключевые слова: аденоиды, небные миндалины, лихорадка, аденоидотомия, аденоидэктомия, лихорадка, PFAPA-синдром

Для цитирования: Иванов ВА, Котова ЕН, Худжадзе РТ, Баранов КК, Есиев СС, Шанский ЯД, Вязьменов ЭО, Протасов АА, Полунин ММ, Беспятых ЮА. Роль миндалин в генезе PFAPA-синдрома: современный взгляд и описание двух клинических случаев. *Медицинский совет.* 2024;18(11):298–305. <https://doi.org/10.21518/ms2024-224>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of the tonsils in the genesis of PFAPA syndrome: a modern view and description of two clinical cases

Viktor A. Ivanov^{1✉}, vanov.va@inbox.ru, Elena N. Kotova^{1,2}, Rusudan T. Khudzhadze¹, Konstantin K. Baranov^{1,2}, Sulejman S. Esiev¹, Yaroslav D. Shansky¹, Eduard O. Vyazmenov^{1,2}, Artem A. Protasov^{1,2}, Mikhail M. Polunin², Julia A. Bespyatykh^{1,3,4}

¹ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

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

³ Mendeleev University of Chemical Technology of Russia; 9, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia

⁴ Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia

Abstract

In ENT clinical practice, there are cases of a disease similar to those ones of chronic adenotonsillitis, but insensitive to the designated conservative therapy. This disease was first described in 1987 and is called PFAPA syndrome. Its symptoms periodicity and its regression when corticosteroids are prescribed were established. Adenotomy/adenotonsillectomy can eliminate the symptoms of the disease or significantly reduce the frequency of relapses. The histological features of the structure of the palatine and pharyngeal tonsils, as well as the characteristics of the PFAPA-syndrome, were revealed. Clinical Case Description: patient K., 3 years old, repeated cases of fever were recorded in the child from the age of 1 year 3 months. They were initially regarded as manifestations of acute respiratory viral infections, complicated by adenoiditis, pharyngitis, aphthous stomatitis and cervical lymphadenitis, with a frequency of 1.5–2 months, 6–7 episodes per year. The antiviral therapy was prescribed without any effect. A prednisolone test (1.5 mg/kg) was positive; it led to a rapid normalization of body temperature and condition improvement. The adenotonsillectomy was done. Surgical intervention and the postoperative period were uneventful. The follow-up period was without any recurrence of the disease for more than 1 year. Patient F., 6 years old, had, the recurrent (each 1.5–2 months), acute respiratory viral infections, adenotonsillitis, accompanied by lymphadenitis and febrile fever. A prednisolone test was positive. The patient was diagnosed with PFAPA syndrome by the age of 6. The adenotonsillectomy was done. No disease relapses were noted in the follow-up.

Keywords: adenoids, palatine tonsils, fever, adenotomy, adenotonsillectomy, pyrexia, PFAPA

For citation: Ivanov VA, Kotova EN, Khudzhadze RT, Baranov KK, Esiev SS, Shansky YaD, Vyazmenov EO, Protasov AA, Polunin MM, Bespyatykh JuA. The role of the tonsils in the genesis of PFAPA syndrome: a modern view and description of two clinical cases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):298–305. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-224>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 1987 г. впервые было описано состояние, характеризующееся комплексом симптомов, таких как лихорадка, афтозный стоматит, шейный лимфаденит и фарингит. Также была отмечена периодичность возникновения симптомов и неэффективность применения противовирусных и антибактериальных препаратов. Данное состояние получило название PFAPA-синдрома. Позже был отмечен регресс симптомов на фоне однократного приема кортикостероидных препаратов и облегчение течения заболевания после проведения аденотомии или тонзиллэктомии [1]. Недавний обзор Cosgrain [2] показывает недостаточность данных для того, чтобы считать аденотомию и аденотонзиллэктомию доказанным методом терапии PFAPA-синдрома. Отсутствие четких клинических рекомендаций и низкая информированность медицинского персонала приводят к поздней диагностике [3] и необоснованной фармакотерапии в отношении пациентов.

На протяжении длительного времени оставались неясными причины нечувствительности некоторых пациентов, страдающих от рецидивирующего шейного лимфаденита, к специфической противовирусной и антибактериальной терапии. Заболевание, ошибочно принимаемое за периодические обострения хронического аденоидита или аденотонзиллита, проявлялось в виде повторяющихся, регулярных и стереотипных эпизодов лихорадки, увеличения шейных лимфоузлов, образования болезненных язв на слизистых оболочках, в т. ч. рта и влагища [4, 5]. Бактериально-вирусная теория подкреплялась фактом снижения частоты приступов или полным их исчезновением после проведения аденотонзиллэктомии, т. к. аденоиды и миндалины рассматривались как естественный резервуар инфекционных возбудителей [6]. В 1987 г. была отмечена периодичность приступов и предложена аутоиммунная гипотеза заболевания [7]. Термин «PFAPA-синдром»

(синдром Маршалла) представляет собой акроним его основных клинических проявлений: periodic fever (периодическая лихорадка), aphthous stomatitis (афтозный стоматит), pharyngitis (фарингит) и adenitis (шейный лимфаденит). Из неспецифических, но достаточно частых симптомов можно отметить абдоминальную боль, испытываемую пациентами во время приступа [8]. Дебют заболевания в большинстве случаев наблюдается в возрасте до 5 лет. При отсутствии лечения чаще всего происходит инволюция симптомов вплоть до полного выздоровления к подростковому возрасту [9]. PFAPA-синдром во многом является диагнозом исключения [10], на сегодняшний день существует единственный критерий – полное разрешение эпизода одной или двумя дозами кортикостероидов [11, 12]. Однако применение кортикостероидов не предотвращает возникновения нового приступа и, по некоторым данным, снижает продолжительность периода ремиссии [13–15].

Заболевание относится к редким (2,3 случая на 10 000 детей в возрасте до 5 лет) [16, 17], что ведет к недостаточной информированности медицинского персонала и необоснованной длительной фармакотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В данной статье представлено описание двух собственных клинических случаев с целью демонстрации поздней диагностики PFAPA-синдрома, необходимости проведения дифференциального диагноза и оценки роли вирусных и бактериальных агентов в развитии заболевания.

Пациент К, мальчик 3 лет, поступил в отделение оториноларингологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России для проведения хирургического лечения. С 1 года 3 мес. у ребенка регистрировались повторные случаи лихорадки, которые расценивались первоначально как проявления ОРВИ, осложненные аденоидитом, фарингитом, афтозным стоматитом и шейным лимфаденитом,

с периодичностью 1,5–2 мес. по 6–7 эпизодов в год. Заболевание обычно разрешалось критически на 4–5-й день, независимо от проводимой терапии: антибактериальная терапия (аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды) и жаропонижающие средства. В бактериальных посевах из полости носа и ротоглотки определялась нормальная или условно-патогенная флора в низких титрах – *Staphylococcus aureus* (10^3), единичные колонии *Streptococcus epidermidis*. По результатам серологической диагностики, анализа слюны, мазков из носо- и ротоглотки, методом ПЦР неоднократно выявлялись вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [18], цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ VI). Ребенок получал курсы противовирусной терапии по назначению инфекционистов. Однако проводимые мероприятия не влияли на частоту возникновения эпизодов заболевания, отличающегося постоянством симптомов – лихорадка, сопровождающаяся адено tonsиллитом, стоматит и лимфаденит. Дополнительно ребенок был консультирован иммунологом: исследованы ревматоидный фактор, антистрептолизин-О (АСЛО) сыворотки крови. Результат оказался отрицательным. Также с целью исключения наследственных аутовоспалительных заболеваний оценены биохимические показатели воспаления, включая С-реактивный белок и сывороточный амилоид, вне обострения показатели оставались в норме. Выявлен дефицит витамина Д, назначена терапия. С диагностической и лечебной целью во время двух эпизодов лихорадки пациенту внутримышечно был введен преднизолон из расчета 1,5 мг/кг массы тела, что привело к быстрой нормализации температуры тела и улучшению состояния.

К 3 годам у пациента диагностирована гипертрофия аденоидов II–III степени, при этом небные миндалины практически отсутствовали. Учитывая данные анамнеза и проведенных дополнительных исследований установлен диагноз «PFAPA-синдром». Ребенку была проведена адено tonsиллэктомия. Хирургическое вмешательство и послеоперационный период протекали без особенностей. Период катamnестического наблюдения составил более 1 года, за время наблюдения рецидивов заболевания не отмечено.

Пациент Ф., мальчик 6 лет, поступил в отделение оториноларингологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России для проведения хирургического лечения. С 2 лет ребенок наблюдался аллергологом-иммунологом в связи с поллинозом. С 3 лет у ребенка отмечены рецидивирующие, с периодичностью 1,5–2 мес., ОРВИ, адено tonsиллиты, сопровождающиеся шейным лимфаденитом и повышением температуры до фебрильных значений. Один эпизод был расценен как инфекционный мононуклеоз. По результатам серологической диагностики и анализа мазков из носо- и ротоглотки методом ПЦР неоднократно выявлялся ВЭБ. Ребенок неоднократно получал противовирусную и иммуномодулирующую терапию, и поскольку заболевание разрешалось на фоне их приема, то в течение некоторого времени состояние пациента расценивалось как персистирующая ВЭБ-инфекция. Однократно в бактериальных посевах из ротоглотки был выделен *Streptococcus pyogenes* на фоне обострения, проводилась антибактериальная терапия амоксицилина

клавуланатом. В дальнейшем на бактериологических посевах и при ПЦР-диагностике *Str. pyogenes* не выявлялся. Повышение АСЛО не выявлено. Выявлен дефицит витамина Д, назначена терапия. Проба с применением кортикостероидов – положительная.

К 6 годам пациенту установлен диагноз «PFAPA-синдром», и с учетом безуспешности консервативной терапии пациент направлен на хирургическое лечение. Ребенку была проведена адено tonsиллэктомия. Хирургическое вмешательство и послеоперационный период протекали без особенностей. В катamnезе рецидивов заболевания не отмечено.

Законные представители пациентов подписали информированное согласие на использование операционного материала в исследованиях.

Инструментальная и лабораторная диагностика

В предоперационный период были проведены исследования с целью выявления основных возбудителей инфекций. Хирургическое вмешательство проводилось строго при отрицательном анализе на наличие PHK SARS-CoV-2.

Полученный интраоперационный материал (глоточные и/или небные миндалины) разделяли на 2 части и немедленно подвергали дальнейшей пробоподготовке. Было исследовано три образца от двух пациентов.

Первую часть образца помещали в стерильный физиологический раствор для выделения нуклеиновых кислот (НК) и дальнейшего ПЦР-исследования. Второй, предназначенный для гистологического исследования, образец после первичной вырезки фиксировали в 10%-ном забуференном формалине рН 7,4 («БиоВитрум», Россия).

Экстракция НК из биологического материала

Образец операционного материала, помещенный в изотонический физиологический раствор, предварительно был гомогенизирован в ручном гомогенизаторе. Выделение НК проводили набором «НК-сорбент (Feces)» («Литех», Россия) согласно инструкции к набору. Контроль качества выделения осуществляли, используя прилагаемый к набору внутренний контроль. До проведения ПЦР выделенную ДНК и РНК хранили при температуре -20 °С.

Анализ наличия инфекционных агентов

Полуколичественный анализ проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов («Литех», Россия), представленных в табл. 1.

Амплификацию и учет результатов проводили на приборе CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, США). Всего было проанализировано 3 образца операционного материала. С целью контроля качества проведения исследования образцов использовали коммерческие положительные и отрицательные контроли, прилагаемые к наборам. ПЦР проводили согласно инструкциям, прилагаемым к наборам реактивов.

Гистологическое исследование

Материал, предназначенный для гистологического исследования, вырезали таким образом, чтобы в плоскость среза попадала интересующая исследователя зона образца, и фиксировали в 20-кратном объеме 10%-ного

● **Таблица 1.** Перечень тест-систем, используемых для выявления возбудителей инфекций в образцах операционного материала

● **Table 1.** Test systems used for detection of infectious agents in surgical material samples

Название тест-системы	Выявляемый возбудитель
Герпол 1 + 2	<i>Human alphaherpesvirus 1 + Human alphaherpesvirus 2</i>
Цитопол	<i>Cytomegalovirus</i>
Эбарпол	<i>Human gammaherpesvirus 4 (Epstein-Barr virus)</i>
Пневмококк	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Полимик 1	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Пневмопол-Хл	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Стрептопол-А	<i>Streptococcus pyogenes</i> (БГСА)
Герпол 6	<i>Human betaherpesvirus 6A</i>
Колипол («Септоскрин»)	<i>Escherichia coli</i>
Стафипол («Септоскрин»)	<i>Staphylococcus aureus</i>
Стрептопол («Септоскрин»)	<i>Streptococcus spp.</i>
Поливи́р SARS-CoV-2-Express	SARS-CoV-2

забуферного формалина на протяжении 48 ч. В дальнейшем материал подвергали гистологической проводке с использованием восходящих концентраций изопропилового спирта. Просветление образцов проводили орто-ксилолом («Химмед», Россия). Заливку образцов осуществляли на заливочной станции HistoStar (ThermoFisher Scientific, Великобритания) с использованием Гистомикса Экстра («Биовитрум», Россия). Готовили срезы толщиной 3 мкм с использованием ротационного микротомы Thermo HM 340 (ThermoFisher Scientific) и наносили их на заряженные гистологические стекла без полилизинного покрытия с применением системы переноса гистологических срезов Thermo STS (ThermoFisher Scientific). Стекла сушили в вертикальном положении при 40 °С в течение 24 ч. Перед окрашиванием проводили депарафинизацию образцов в двух сменах ксилола и изопропилового спирта. Окрашивали гематоксилин-эозином («Биовитрум», Россия) на протяжении 6 мин и 20 с соответственно. Полученный препарат после дегидратации и просветления заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды Био-Маунт («Биовитрум», Россия). Визуализацию гистологических образцов проводили при помощи светового микроскопа Zeiss PrimoStar (Carl Zeiss, Германия) с фотовидеокамерой ADF PRO 08 (ADF, Китай). Для проведения статистической обработки данных проводили измерение параметров образца средствами встроенного программного обеспечения камеры. Оценивалось несколько полей зрения при увеличении $\times 10$ на объективе, на каждом из которых проводили измерения площади и линейных размеров светлых центров лимфоидных фолликулов по наибольшему диаметру. Эпителий измеряли каждые 150 мкм протяженности. Количество измерений каждого параметра (n) указано в *табл. 3*.

● **Таблица 2.** Результаты диагностики инфекционных возбудителей

● **Table 2.** Results of infectious agents' diagnostics

Пациент	Выявленный инфекционный агент	
	Предоперационное исследование	Операционный материал
Пациент К. (аденоиды)	ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-VI	-
Пациент Ф. (аденоиды)	ВЭБ, <i>Str. pyogenes</i>	<i>E. coli</i> , <i>Str. spp.</i>
Пациент Ф. (миндалина)		<i>Str. pyogenes</i> , <i>Str. spp.</i>

Статистика

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 13.0 (Tibco, Inc., 2018, США). Значимость различий оценивали по критерию Манна – Уитни. Различие считалось статистически значимым при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные пред- и постоперационного исследования на возбудителей бактериальных и вирусных инфекций представлены в *табл. 2*.

Было проведено исследование 6 гистологических препаратов от 2 пациентов с установленным диагнозом «РФАРА-синдром», положительной дексаметазоновой пробой. В качестве контрольной группы использованы гистологические препараты небных миндалин и аденоидов, полученные ранее от пациентов, страдающих от тонзиллита, аденоидита или аденоотонзиллита, (неопубликованные данные).

В образцах тканей пациентов с выявленным РФАРА-синдромом определяется статистически достоверное увеличение толщины многослойного плоского неороговевающего эпителия по сравнению с контрольными образцами. В подслизистом слое расположены множественные фолликулы со склонностью к уменьшению линейных размеров и площади светлых центров (*рис. 1, 2*).

В некоторых областях фолликулы расположены в несколько слоев и имеют большой разброс по размеру (*табл. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

РФАРА-синдром относится к панэтническим заболеваниям, несколько чаще наблюдается у мальчиков, в 55–75% случаев [19, 20]. В представленных наблюдениях оба пациента – лица мужского пола.

РФАРА-синдром является диагнозом исключения, т. к. в первую очередь следует проводить дифференцировку с хроническим тонзиллитом и наследственными ауто-воспалительными заболеваниями. В наших наблюдениях семейный анамнез по хроническому тонзиллиту не был отягощен, пациенты обследованы иммунологами. Сегодня РФАРА-синдром рассматривается как полигенное или мультифакториальное заболевание, при котором модифицирующую роль играют негенетические [21], возможно,

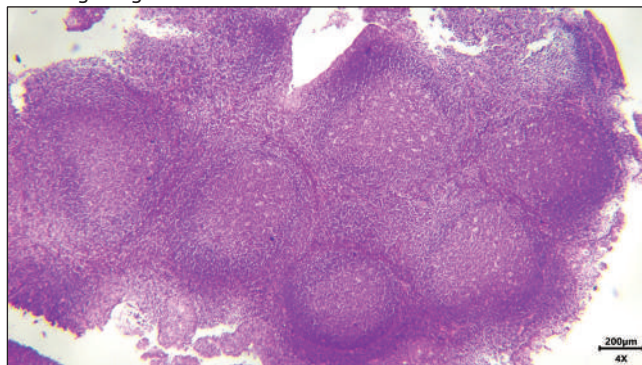
● **Таблица 3.** Результаты измерений светлых центров лимфоидных фолликулов и толщины многослойного плоского неороговевающего эпителия

● **Table 3.** The measurements of the light centers of lymphoid follicles and the thickness of the stratified squamous non-keratinized epithelium

Образец	Герминативные центры (число событий/диаметр, мкм)	Герминативные центры (число событий/площадь, мкм ²)	Эпителий, (число событий/толщина, мкм)
Пациент К. (аденоиды)	(n = 25)/393, p < 0,01	(n = 25)/121 145, p < 0,01	(n = 19)/167, p < 0,01
Пациент Ф. (аденоиды)	(n = 46)/453, p < 0,01	(n = 46)/150 430, p = 0,0229	(n = 34)/239, p < 0,01
Пациент Ф. (миндалина)	(n = 58)/498, p = 0,26	(n = 58)/97 787, p < 0,01	(n = 32)/155, p < 0,01
Контроль (аденоиды)	(n = 26)/641	(n = 26)/266 702	(n = 35)/72
Контроль (миндалина)	(n = 29)/565	(n = 29)/211 261	(n = 34)/89

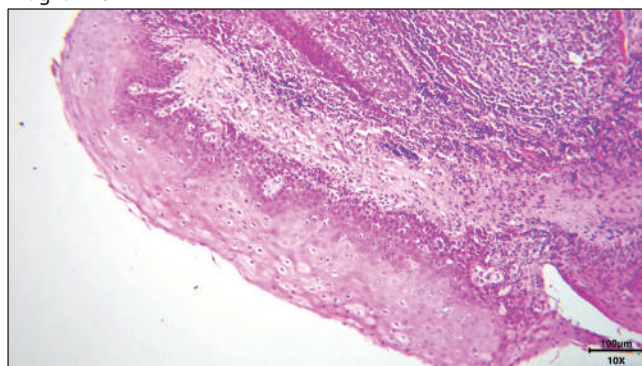
● **Рисунок 1.** Уменьшенные размеры светлых центров лимфоидных фолликулов. Пациент К. Формалин-фиксированная ткань аденоидов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×4

● **Figure 1.** Reduced size of light centers of lymphoid follicles. Patient K. Formalin-fixed adenoid tissue. Hematoxylin-eosin staining. Magn. ×4



● **Рисунок 2.** Увеличение толщины эпителия. Пациент Ф. Формалин-фиксированная ткань аденоидов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×10

● **Figure 2.** Increasing of the epithelium thickness. Patient F. Formalin-fixed adenoid tissue. Hematoxylin-eosin staining. Magn. ×10



Для каждого значения указан размер выборки (n), медиана значений и уровень значимости (p). Статистически достоверные данные выделены жирным цветом

средовые факторы, в частности инфекция. Имеются доказательства связи синдрома с персистенцией вирусной инфекцией: вирусом Эпштейна – Барр, латентными вирусами герпеса 1-го, 2-го типов и цитомегаловирусом, а также бактериальной инфекцией, ассоциированной с *Mycobacterium chelonae*, *Plasmodium*, *Borrelia* и семействами *Brucellaceae*, *Paramyxoviridae* [22]. Участие инфекционных агентов

в генезе PFAPA-синдрома косвенно подтверждается тем, что тонзиллэктомия, аденотомия или аденотонзиллэктомия, как правило, приводят к выздоровлению или существенному облегчению течения заболевания [23, 24], что отмечено и в наших наблюдениях. Клиническое излечение можно гипотетически объяснить тем, что удаление достаточно большого массива иммунокомпетентной ткани во время тонзиллэктомии резко снижает количество продуцируемых клонов В-клеточной памяти, которые вызывают аутоиммунные реакции организма [25]. Хотя два небольших рандомизированных контролируемых испытания [26, 27] показали, что у пациентов с PFAPA-синдромом отмечается уменьшение тяжелых эпизодов после тонзиллэктомии по сравнению с теми, кто получает консервативную терапию без хирургического вмешательства, сообщество Cosgrain пришло к выводу, что подобные доказательства являются спорными, соответственно, требуются дальнейшие исследования для большей уверенности в выборе данного метода лечения [2].

У пациентов, находившихся под нашим наблюдением, отмечен дефицит витамина D. В литературе есть указания о корреляции между недостаточностью/дефицитом витамина D и PFAPA-синдромом [28]. Однако эти данные не являются достаточными, чтобы предложить витамин D в качестве профилактической терапии, и требуют дальнейшего исследования.

Установлено, что имеются статистически достоверные гистологические признаки, сопровождающие PFAPA-синдром. Выявлено статистически достоверное уменьшение в 1,6–1,4 раза (p < 0,01) линейных размеров светлых центров лимфоидных фолликулов в аденоидах по сравнению с образцами пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом. Продemonстрирована статистически недостоверная тенденция к уменьшению линейных размеров светлого центра лимфоидных фолликулов в небных миндалинах (p = 0,26). Площадь светлого центра лимфоидных фолликулов аденоидов и миндалин у пациентов с PFAPA-синдромом снижалась в 1,8–2,2 и 2,2 раза соответственно. Одновременно отмечено увеличение толщины многослойного плоского неороговевающего эпителия в 2,3–3,3 и 1,7 (p < 0,05) раза для аденоидов и небных миндалин соответственно по сравнению с образцами пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом, что согласуется с литературными данными [29]. Уменьшение

размеров светлых центров лимфоидных фолликулов и увеличение толщины эпителия не является специфичным признаком для данного заболевания [30], а потому не может быть использовано как самостоятельный диагностический признак. Полученные результаты согласуются с литературными данными, полученными другими авторами, однако количество наблюдений недостаточно для полноценного исследования и требуется дополнительный сбор материалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная постановка диагноза при PFAPA-синдроме позволит уменьшить лекарственную нагрузку на пациента. В представленной работе продемонстрирована клиническая результативность аденотонзиллэктомии как метода терапии PFAPA-синдрома. Эффективность

в данном случае, по всей видимости, связана с удалением иммунокомпетентной ткани, которая, ввиду инфекционной стимуляции, вызывает аутовоспалительные реакции организма. Выявлено уменьшение линейного размера и площади светлых центров лимфоидных фолликулов, увеличение толщины многослойного плоского неороговевающего эпителия, характерные для PFAPA-синдрома, которые, однако, не являются узкоспецифичными для данной патологии, но могут служить потенциальными вспомогательными критериями для дифференциальной диагностики с хроническим аденотонзиллитом. Стоит отметить: в исследовании рассмотрено два клинических случая, что не является репрезентативной выборкой, и требуется дальнейший сбор информации.



Поступила / Received 24.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2024
Принята в печать / Accepted 20.04.2024

Список литературы / References

- Parikh SR, Reiter ER, Kenna MA, Roberson D. Utility of tonsillectomy in 2 patients with the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(6):670–673. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.6.670>.
- Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(12):CD008669. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008669.pub3>.
- Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):981–984. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.084731>.
- Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002;86(6):434–435. <https://doi.org/10.1136/adc.86.6.434>.
- Scattoni R, Verrotti A, Rinaldi VE, Pagliano A, Carelli A, D'Alonzo R. Genital ulcer as a new clinical clue to PFAPA syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(3):286–288. <https://doi.org/10.1111/ced.12524>.
- Caneira T, Subtil J, Saraiva J. PFAPA syndrome: A practical review. *J Otolaryngol ENT Res.* 2022;14(2):52–55. <https://doi.org/10.15406/joentr.2022.14>.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110(1):43–46. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80285-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80285-8).
- Vanoni F, Caorsi R, Aebys S, Cochard M, Antón J, Berg S et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0277-2>.
- Козлова АЛ, Леонтьева МЕ, Велиева ПТ, Калинина МП, Деордиева ЕА, Швеиц ОА и др. Аутовоспалительное заболевание – синдром PFAPA: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(3):56–64. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64>.
- Kozlova AL, Leontieva ME, Velieva PT, Kalinina MP, Deordieva EA, Shvets OA et al. An autoinflammatory disease – PFAPA syndrome: a single-center experience. *Pediatric Rheumatology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(3):56–64. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64>.
- Kanik A, Eliacik K, Kanik ET, Tekindal MA. Clinical Usefulness of Acute-Phase Markers in Distinguishing between PFAPA and Other Exudative Tonsillitis Causes: A Methodological Study. *J Trop Pediatr.* 2021;67(1):fmaa124. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa124>.
- Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. 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>.
- Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(4):365–369. <https://doi.org/10.1177/000348940311200412>.
- Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(11):1203–1208. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.08.014>.
- Таточенко ВК, Федоров АМ, Бакрадзе МД, Николаев АС, Степаненкова ЛП, Митюшин ИЛ, Чигибаева ЕВ. Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (синдром Маршалла). *Вопросы современной педиатрии.* 2003;2(6):42–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-periodicheskoy-lihoradki-aftoznogo-stomatita-faringita-i-sheynogo-limfadenita-sindrom-marshalla>.
- Tatochenko VK, Fyodorov AM, Bakradze MD, Nikolaev AS, Stepanenkova LP, Mityushin IL, Chigibaeva EV. Syndrome of intermittent fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis (Marshall syndrome). *Current Pediatrics.* 2003;2(6):42–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-periodicheskoy-lihoradki-aftoznogo-stomatita-faringita-i-sheynogo-limfadenita-sindrom-marshalla>.
- Erdogan F, Kulak K, Öztürk O, Ipek İÖ, Ceran Ö, Seven H. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health.* 2016;36(4):270–274. <https://doi.org/10.1179/2046905515Y.0000000051>.
- Лутфуллин ИЯ, Салугина СО, Даминова МА, Газизов ИМ. Современный взгляд на проблему PFAPA-синдрома (синдром Маршалла) у детей (клиническое наблюдение). *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14(4):78–84. <https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14>.
- Lutfuldin IYa, Salugina SO, Daminova MA, Gazizov IM. A current view of PFAPA syndrome (Marshall syndrome) in children (clinical observation). *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021;14(4):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14>.
- Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021;7(3):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.05.004>.
- Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L et al. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol.* 2015;65(1):139–147. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.01.004>.
- Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):187–192. <https://doi.org/10.1111/apa.12069>.
- Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1125–1129. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket460>.
- Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* 2019;39(6):957–970. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04257-0>.
- Terry J, Brown K, Hiebert J, Al-Rawahi GN, Moxham JP, Krajdien M et al. Measles Lymphadenopathy in a Child with PFAPA Syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2018;21(5):497–501. <https://doi.org/10.1177/1093526617727970>.
- Кузнецова СА, Зрячкин НИ, Царева ЮА, Елизарова ТВ, Захарова ГР. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(2):184–193. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>.

- Kuznetsova MA, Zryachkin NI, Tsareva YA, Elizandrova TV, Zakharova GR. The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):184–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>.
24. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amariljo G, Barron K, Kim H et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):883–889. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3688-3>.
25. Шмелева ЛП. Тонзиллэктомия в лечении PFAPA-синдрома у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;(2):47–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rcbssd>.
- Shmeleva LP. Tonsillectomy is a treatment option in children with PFAPA syndrome. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(2):47–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rcbssd>.
26. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2007;151(3):289–292. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.015>.
27. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009;155:250–253. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.038>.
28. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(3):362–364. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.11.027>.
29. Manthiram K, Correa H, Boyd K, Roland J, Edwards K. Unique histologic features of tonsils from patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):1309–1317. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3773-8>.
30. Førsvoll J, Janssen EA, Møller I, Wathne N, Skaland I, Klos J et al. Reduced Number of CD8+ Cells in Tonsillar Germinal Centres in Children with the Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome. *Scand J Immunol*. 2015;82(1):76–83. <https://doi.org/10.1111/sji.12303>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Беспятых

Концепция и дизайн исследования – Е.Н. Котова, Ю.А. Беспятых

Написание текста – В.А. Иванов, Ю.А. Беспятых, Е.Н. Котова

Сбор и обработка материала – В.А. Иванов, С.С. Есиев, А.А. Протасов, Р.Т. Худжадзе, Э.О. Вязьменов

Обзор литературы – В.А. Иванов, Е.Н. Котова

Анализ материала – В.А. Иванов, Я.Д. Шанский, М.М. Полунин

Статистическая обработка – Я.Д. Шанский

Редактирование – Е.Н. Котова, К.К. Баранов, М.М. Полунин

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.А. Беспятых

Contribution of authors:

Concept of the article – Julia A. Bespyatykh

Study concept and design – Elena N. Kotova, Julia A. Bespyatykh

Text development – Viktor A. Ivanov, Julia A. Bespyatykh, Elena N. Kotova

Collection and processing of material – Viktor A. Ivanov, Sulejman S. Esiev, Artem A. Protasov, Rusudan T. Hudjadze, Eduard O. Vyazmenov

Literature review – Viktor A. Ivanov, Elena N. Kotova

Material analysis – Viktor A. Ivanov, Yaroslav D. Shansky, Mikhail M. Polunin

Statistical processing – Yaroslav D. Shansky

Editing – Elena N. Kotova, Konstantin K. Baranov, Mikhail M. Polunin

Approval of the final version of the article – Julia A. Bespyatykh

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:

Иванов Виктор Андреевич, младший научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; <https://orcid.org/0000-0003-4766-1386>; vanov.va@inbox.ru

Котова Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0318-7179>; enkotova@yandex.ru

Худжадзе Русудан Тамазовна, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а; xudjadze.r@rcpcm.org

Баранов Константин Константинович, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий оториноларингологическим отделением, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; <https://orcid.org/0000-0001-8268-815X>; kbb333@mail.ru

Есиев Сулейман Сергеевич, лаборант-исследователь, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; kar20081@gmail.com

Шанский Ярослав Дмитриевич, к.б.н., научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; <https://orcid.org/0000-0003-4672-2474>; yar.shansky@rcpcm.org

Вязьменов Эдуард Олегович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-оториноларинголог, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-2880-4882>; hndocor@gmail.com

Протасов Артем Андреевич, аспирант кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4333-6255>; artemprotasoff@gmail.com

Полунин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9086-726X>; mmpolunin@gmail.ru

Беспярых Юлия Андреевна, к.б.н., руководитель Центра молекулярной медицины и диагностики, заведующая лабораторией молекулярной медицины, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; доцент кафедры экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9; магистр направления «Общественное здравоохранение», Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>; JuliaBes@rcpcm.org

Information about the authors:

Viktor A. Ivanov, Junior Research Associate, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4766-1386>; Ivanov@rcpcm.org

Elena N. Kotova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0318-7179>; enkotova@yandex.ru

Rusudan T. Hudjadze, Clinical Laboratory Diagnostics Specialist, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; xudjadze.r@rcpcm.org

Konstantin K. Baranov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Otorhinolaryngology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of ENT Department, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8268-815X>; kbb333@mail.ru

Sulejman S. Esiev, Research Assistant, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; kap20081@gmail.com

Yaroslav D. Shansky, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4672-2474>; yar.shansky@rcpcm.org

Eduard O. Vyazmenov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Otolaryngologist, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2880-4882>; hnddoctor@gmail.com

Artem A. Protasov, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4333-6255>; artemprotasoff@gmail.com

Mikhail M. Polunin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9086-726X>; mmpolunin@gmail.ru

Julia A. Bespyatykh, Cand. Sci. (Biol.), Chief of Centre of Molecular Medicine and Diagnostics, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; Head of the Laboratory of Molecular Medicine, Associate Professor at the Department of Expertise in Doping and Drug Control, Mendeleev Russian Chemical Technology University; 9, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia; Master of Science in Public Health, Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>; JuliaBes@rcpcm.org

Клиническое наблюдение прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза в неонатальной практике

Т.Н. Белкова^{1✉}, belkova.tn@mail.ru, Е.Б. Павлинова¹, К.Б. Куриева¹, Ю.Е. Голованова², А.Ю. Константинова², А.Х. Бегжанова²

¹ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3

Резюме

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз – группа редких наследственных заболеваний, обусловленных дефектом транспорта желчных кислот, приводящих к быстрому развитию цирроза печени. Данная патология характеризуется большой редкостью, обуславливающей сложный диагностический поиск причин внутрипеченочного холестаза. В статье продемонстрирован клинический случай прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза у новорожденного ребенка. Описана история болезни доношенного новорожденного, находящегося на лечении в перинатальном центре Областной клинической больницы Омска. Для изложения случая использовался описательный метод клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных. Начиная с первых дней жизни на себя обращали внимание признаки печеночной недостаточности с прогрессирующим нарастанием: непрямая гипербилирубинемия с последующим преобладанием прямого билирубина, геморрагический синдром с признаками нарушения как внешнего, так и внутреннего пути гемостаза и гипопроteinемия. На втором этапе выхаживания проведены лабораторно-инструментальные исследования, по результатам которых исключен хирургический и инфекционный характер патологии: гепатиты В и С, а также цитомегаловирусная инфекция, возбудитель которой имеет тропность к клеткам печени и желчевыводящих путей. Проведен диагностический поиск наиболее распространенных, генетически обусловленных заболеваний печени. Методом массового параллельного секвенирования на мутации 47 генов, отвечающих за наследственный характер поражения печени, были исключены тирозинемия, галактоземия, болезнь Гоше и альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. По результатам биопсии печени, проведенной на базе клиники федерального центра – Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, выявлен прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Байлера). Данный случай относится к категории орфанных заболеваний со сложным диагностическим поиском, имеет семейный характер наследования и требует молекулярно-генетического подтверждения.

Ключевые слова: новорожденный, внутрипеченочный холестаз, печеночная недостаточность, орфанное заболевание, генетическая патология

Для цитирования: Белкова ТН, Павлинова ЕБ, Куриева КБ, Голованова ЮЕ, Константинова АЮ, Бегжанова АХ. Клиническое наблюдение прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза в неонатальной практике. *Медицинский совет*. 2024;18(11):306–311. <https://doi.org/10.21518/ms2024-216>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case report of progressive familial intrahepatic cholestasis in neonatal practice

Tatiana N. Belkova^{1✉}, belkova.tn@mail.ru, Elena B. Pavlinova¹, Karina B. Kurieva¹, Yulya E. Golovanova², Alexandra Yu. Konstantinova², Aqgerm Kh. Begjanova²

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644111, Russia

Abstract

Progressive familial intrahepatic cholestasis is a group of infrequent hereditary diseases caused by the defect in the transport of bile acids, leading to the rapid development of the liver's cirrhosis. The infrequent occurrence of this pathology creates significant difficulties in the diagnostic search for the causes of intrahepatic cholestasis. The article demonstrates a clinical case of progressive familial intrahepatic cholestasis in a newborn child. We used the descriptive method of clinical-anamnestic and laboratory-instrumental data, obtained from the medical history of a full-term newborn who was treated in the perinatal center of the Regional Clinical Hospital (Omsk). Starting from the first days of life, signs of liver failure with a progressive increase drew: indirect hyperbilirubinemia followed by predominance of direct bilirubin, hemorrhagic syndrome with signs of disturbance of both external and internal hemostasis pathways, and hypoproteinemia. At the second stage of nursing, monitoring was carried out laboratory and instrumental studies and using results we excluded the surgical and infectious nature of the pathology: hepatitis B and C, cytomegalovirus infection. In a diagnostic searching we were looking for the most common genetically determined liver diseases. Using massive parallel sequencing for mutations in 47 genes which have the hereditary nature

of liver damage, we excluded tyrosinemia, galactosemia, Gaucher's disease, and alpha-1-antitrypsin deficiency. According to the results of a liver biopsy performed at the clinic of the federal center of the St Petersburg State Pediatric Medical University detected progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). This case belongs to the category of orphan diseases with a complex diagnostic search, has a familial nature of inheritance (patient's brother dead due to certain hereditary liver's disease) and requires molecular genetic confirmation.

Keywords: newborn, intrahepatic cholestasis, liver failure, orphan disease, genetic pathology

For citation: Belkova TN, Pavlinova EB, Kurieva KB, Golovanova YuE, Konstantinova AYU, Begjanova AKh. A case report of progressive familial intrahepatic cholestasis in neonatal practice. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):306–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-216>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз – группа редких наследственных заболеваний, обусловленных дефектом транспорта желчных кислот из гепатоцитов, приводящих к нарушению механизмов секреции желчи, внутрипеченочному холестазу и стремительному развитию цирроза печени [1–4]. Данную генетическую патологию принято делить на три подтипа: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) тип 1, PFIC тип 2, PFIC тип 3. Частота встречаемости в мире составляет 1 случай на 50 000–100 000 чел. [5]. Как правило, симптомы данного заболевания проявляются в течение первого месяца жизни и включают в себя вялость, желтушный синдром, изменение размеров печени, асцит, нарушение функционирования коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также изменение цвета мочи и кала [6–9]. Дифференциальную диагностику следует проводить с тирозинемией, галактоземией, болезнью Гоше, болезнью Нимана – Пика, альфа-1-антитрипсиновой недостаточностью, синдромом Алажилля, болезнью Вильсона – Коновалова [10–13].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Доношенный новорожденный мальчик М. от 8-й беременности, 5-х родов, по шкале Апгар 7–8 баллов, от родителей с неотягощенным наследственным, эпидемиологическим анамнезом и отсутствием вредных привычек. Первые 3 беременности закончились рождением здоровых девочек. Предыдущая и настоящая беременности наступили с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Из анамнеза ребенка известно, что его сибс умер на 2-е сутки жизни из-за поражения печени, ассоциированного с генетически обусловленными нарушениями обмена веществ (на основании протокола патолого-анатомического исследования).

С момента рождения наблюдалась нарастающая тромбоцитопения со снижением уровня тромбоцитов от 115 до $92 \times 10^9/\text{л}$, в коагулограмме – признаки гипокоагуляции без клинических проявлений. С 3-х суток дебютировал желтушный синдром, подтвержденный повышением печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипербилирубинемией с повышением показателя

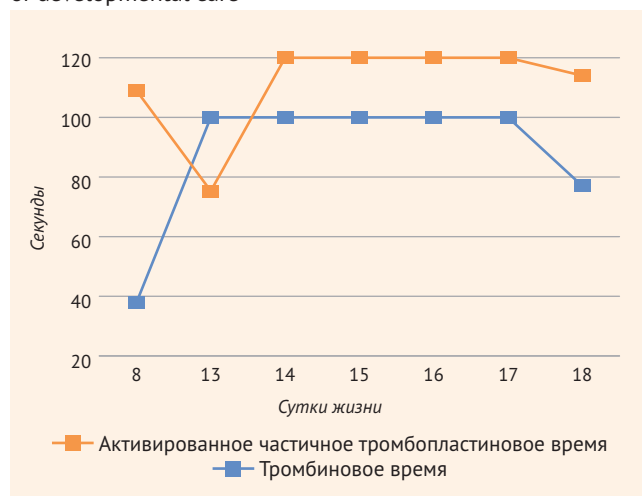
общего билирубина в сыворотке крови до $263,3$ мкмоль/л, также наблюдалась склонность к гипопроteinемии. По результатам контрольного биохимического исследования крови, проведенного после окончания фототерапии, фракция прямого билирубина составляла около 15%, при этом сохранялось увеличение печеночных ферментов: АЛТ – до 55 Ед/л, АСТ – до 165 Ед/л и ЛДГ – до 1787 Ед/л.

С момента перевода на 2-й этап выхаживания ребенок наблюдался с предварительным диагнозом «церебральная ишемия 1–2-й степени, синдром угнетения центральной нервной системы (P91.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра); транзиторная неонатальная тромбоцитопения (P61.0); неонатальная желтуха, улучшение (P59.8)». Проводился диагностический поиск среди возбудителей, способных привести к внутриутробному поражению печени: цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты В и С, внутриутробные инфекции исключены.

С 8-го дня жизни отмечалось появление и нарастание геморрагического синдрома (кровоточивость из пупочной ранки, в области левой кисти и левой стопы после постановки глубокой венозной линии), по результатам коагулограммы – признаки гипокоагуляции с повышением активированного частичного тромбопластинового времени до 109 сек, тромбинового времени – до 37,9 сек, международного нормализованного отношения – до 2 Ед (рис. 1, 2), течение желтухи с нарастанием АЛТ до 55 Ед/л, АСТ – до 164 Ед/л, появление асцита по данным абдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) и угнетение центральной нервной системы. Учитывая анамнестические данные пациента, заподозрено генетически обусловленное поражение печени, проведен ретест неонатального скрининга для исключения галактоземии. В связи с тяжестью состояния ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных.

После консультации узких специалистов (детского хирурга, генетика), федерального центра – Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и результатов лабораторно-инструментального исследования (повышение галактозы в крови от 8 до 47 мг/дл, асцит по данным УЗИ, повышение общего билирубина до $274,7$ мкмоль/л, повышение прямой фракции билирубина до 46,5 мкмоль/л, гипопроteinемия до 24,4 г/л (рис. 3), снижение церулоплазмина до 0,041 Ед, гипокоагуляции в коагулограмме) сомнений

- **Рисунок 1.** Динамика активированного частичного тромбoplastинового времени и тромбинового времени в сыворотке крови новорожденного на втором этапе выхаживания
- **Figure 1.** Changes in serum activated partial thromboplastin time and thrombin time in a newborn at the second stage of developmental care



- **Рисунок 2.** Динамика международного нормализованного отношения в сыворотке крови новорожденного на втором этапе выхаживания
- **Figure 2.** Changes in serum international normalized ratio in a newborn at the second stage of developmental care



в том, что печеночная недостаточность обусловлена генетическим нарушением обмена веществ, не оставалось.

По согласованию с Медико-генетическим научным центром имени академика Н.П. Бочкова выполнено генетическое исследование на мутации 47 генов, вызывающих поражение печени (*ABCB11, ABCB4, ABCD3, AGL, AKR1D1, ALAD, ALDOB, ATP7B, ATP8B1, C10orf2, CYP7B1, DGUOK, FAH, FBP1, G6PC, GAA, GALE, GALT, GBE1, GYS2, HADHA, JAG1, LIPA, MPI, MPV17, OTC, PFKM, PGAM2, PGM1, PHKA2, PHKB, PHKG2, POLG, PYGL, SERPINA1, SLC25A13, SLC37A4, TALDO1, TJP2, BCS1L, NBAS, SERAC1, TRMU, SCO1, LARS, SMPD1, GBA*), при этом патогенных нуклеотидных последовательностей выявлено не было. По результатам данного исследования также исключены тирозинемия, галактоземия, болезнь Гоше и альфа-1-антитрипсиновая недостаточность.

- **Рисунок 3.** Динамика уровня белка в сыворотке крови на фоне проведения терапии
- **Figure 3.** Changes in serum protein levels in the course of the treatment



После проведения гемостатической (менадиона натрия бисульфит, трансфузия компонентов крови и факторов свертывания), инфузионной, фототерапии, коррекции гипопроотеинемии, гипокалиемии, гипокальциемии состояние ребенка стабилизировалось, бригадой санитарной авиации он транспортирован в клинику при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете на 18-е сутки жизни.

На этапе лечения и диагностического поиска заболевания в федеральном центре проведена биопсия печени: выявлен холестатический гигантоклеточный симпластический гепатит, обширные поля состоявшегося коллабирова-ния паренхимы печени с исходом в формирование тяжелого постнекротического цирроза печени и вторичными расстройствами обмена (в том числе с вторичным нарушением обмена железа и формированием гемосидероза печени) – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Байлера).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциально-диагностический поиск проводился среди заболеваний печени, обусловленных генетическим нарушением обмена веществ: тирозинемия, галактоземия, болезнь Гоше и альфа-1-антитрипсиновая недостаточность [14–16]. В качестве методов диагностики использовались клинические проявления, лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмма, абдоминальное УЗИ). По результатам проведенных исследований крови и мочи методами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, tandemной масс-спектрометрии исключены внутриутробные инфекции и предполагаемые нами заболевания. Уточнение диагноза произведено после получения результатов биопсии печени. Необходимо подтверждение диагноза с применением расширенного спектра молекулярно-генетического исследования.

● **Таблица.** Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний, характеризующихся синдромом холестаза
 ● **Table.** Differential diagnosis of hereditary diseases characterized by cholestasis syndrome

Критерий	Болезнь Байлера (ПСВХ 1-го типа)	Тирозинемия (острая форма HT1A)	Галактоземия (1-й тип)	Болезнь Гоше (1-й тип)	Болезнь Нимана – Пика (тип C)	Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность	Синдром Алажилия	Болезнь Вильсона – Коновалова (печеночная форма)
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Кодоминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Желтушный синдром	Волнообразное течение	Редко	+	Редко	+	+	+	+
Гепатоспленомегалия	Гепатоспленомегалия / изолированная гепатомегалия	+	+	+	Гепатоспленомегалия / изолированная спленомегалия	+	+	Изолированная гепатомегалия / изолированная спленомегалия
Асцит	Часто	Часто	Часто	Редко	Часто	Редко	Редко	Часто
Геморрагический синдром	По внешнему и внутреннему пути гемостаза (тяжелый)	По внутреннему пути (тяжелый)	По внутреннему пути при развитии цирроза печени	Тромбоцитопения	Тромбоцитопения	По внутреннему пути при развитии цирроза печени	По внутреннему пути	По внутреннему пути при развитии цирроза печени
Признаки поражения других систем	Поражение ЦНС: синдром ургетения (реже возбуждения). Поражение кожи: зуд, пальмарная эритема	Поражение почек: синдром Фанкони (почечный тубулярный ацидоз, гипофосфатемия и аминоацидурия). Поражение ЦНС: повышенная возбудимость, затем – ургетение сознания вплоть до комы. Поражение сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия	Поражение ЦНС: синдром ургетения (реже возбуждения) °C	Поражение ЦНС: глазодвигательная апраксия или сходжащееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушения чувствительности. Поражение опорно-двигательного аппарата: боли в костях и суставах	Поражение ЦНС: глазодвигательные нарушения, мозжечковые нарушения, дизартрия, дистония, дифазия, геластическая катаплексия, судорожный синдром. Легочные инфильтраты	Поражение дыхательной системы: эмфизема, рецидивирующие бронхиты, бронхообструктивный синдром. Некротизирующий панникулит	Аномалии сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем, патологии почек, поджелудочной железы, неврологические нарушения	Поражение ЦНС: атаксия, тремор, паркинсонизм, псевдобульбарный синдром, головные боли
Патогномоничные признаки	-	Специфический запах мочи – вареной капусты. Печеночные кризы. Повышение АФП в сыворотке крови	-	Костные кризы	Манифестация клиники с признаков поражения ЦНС	Манифестация клиники с признаков поражения дыхательной системы	Типичный вид лица – выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза с умеренным гипертелоризмом, острый подбородок, седловидный или прямой нос с круглым кончиком	Кольца Каизера – Флейшнера
Синдром цитолиза	+	Незначительное повышение трансаминаз, но выражен при развитии цирроза	+	+	+	+	Незначительное повышение трансаминаз	+
Синдром холестаза	Повышение ЩФ	Повышен уровень ГГТП. Повышение ЩФ (остеоопения)	-	Повышение ЩФ (остеоопения)	+	Повышение ЩФ	Повышен уровень ГГТП	Внутрипеченочный вариант
Общий билирубин	Повышен за счет прямой фракции, не прямой фракции (при циррозе)	Повышен за счет не прямой фракции в равной степени	Повышен за счет не прямой фракции	-	Повышен за счет прямой фракции	Повышен за счет не прямой фракции (при циррозе)	Повышен за счет прямой фракции	Повышен за счет прямой фракции, не прямой фракции (при циррозе)

Примечание. ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза; ЦНС – центральная нервная система; АФП – альфа-фетопротенин; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глотамилтранспептидаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром холестаза достаточно часто распространен в неонатальной практике и имеет широкий круг генетических причин (таблица) [17–20]. Данный клинический случай относится к категории редких (орфанных) заболеваний, сопровождаемых расширенным диагностическим

поиском, имеющих семейный характер наследования и требующих молекулярно-генетического подтверждения, с целью дальнейшего прогноза для жизни и заболевания, а также планирования последующих беременностей. 

Поступила / Received 02.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.04.2024
Принята в печать / Accepted 16.04.2024

Список литературы / References

- Ипатова МГ, Понкратенко ЛВ, Чубарова АИ, Шумилов ПВ, Сергиенко ЕЮ. Сложный случай диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(6):76–80. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-76-80>.
- Ipatova MG, Ponkratenko LV, Chubarova AI, Shumilov PV, Sergienko EYu. A complex case of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 diagnostics. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2017;96(6):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-76-80>.
- Мухина ЮГ, Дегтярева АВ. Синдром холестаза у детей первых месяцев жизни. Часть 1. *Доктор.Ру*. 2010;(1):22–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mpwcfx>.
- Mukhina YuG, Degtyareva AV. Neonatal cholestasis syndrome. Part 1. *Doktor. Ru*. 2010;(1):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mpwcfx>.
- Hassan S, Hertel P. Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2022;26(3):371–390. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.003>.
- Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(1):25–36. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.10.005>.
- Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto-Gutierrez A, Squires JE, Florentino RM. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(47):7470–7484. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i47.7470>.
- Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(1):20–36. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.07.010>.
- Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol*. 2021;13(12):2024–2038. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.2024>.
- Felzen A, Verkade HJ. The spectrum of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis diseases: Update on pathophysiology and emerging treatments. *Eur J Med Genet*. 2021;64(11):104317. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104317>.
- Alam S, Lal BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. *World J Hepatol*. 2022;14(1):98–118. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.98>.
- Succoio M, Sacchetti R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. *Biomolecules*. 2022;12(7):968. <https://doi.org/10.3390/biom12070968>.
- Wheeler S, Sillence DJ. Niemann-Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. *J Neurochem*. 2020;153(6):674–692. <https://doi.org/10.1111/jnc.14895>.
- Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis*. 2021;41(4):525–537. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730951>.
- Dev S, Kruse RL, Hamilton JP, Lutsenko S. Wilson Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:871877. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.871877>.
- Tang Y, Kong Y. Hereditary tyrosinemia type I: newborn screening, diagnosis and treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021;50(4):514–523. (In Chinese) <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0255>.
- Carubbi F, Cappellini MD, Fargion S, Fracanzani AL, Nascimbeni F. Liver involvement in Gaucher disease: A practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Dig Liver Dis*. 2020;52(4):368–373. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.01.004>.
- Suri A, Patel D, Teckman JH. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2022;26(3):391–402. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.004>.
- Semenova N, Kamenets E, Annenkova E, Marakhonov A, Gusarova E, Demina N et al. Clinical Characterization of Alagille Syndrome in Patients with Cholestatic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11758. <https://doi.org/10.3390/ijms241411758>.
- Karadag N, Zenciroglu A, Eminoglu FT, Dilli D, Karagol BS, Kundak A et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab*. 2013;59(9-10):1139–1146. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2013.121235>.
- Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract*. 2017;7(6):499–511. <https://doi.org/10.1212/CJP.0000000000000399>.
- Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults – State of the art. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;28(1):21–31. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_501_21.

Согласие пациента на публикацию: законные представители пациента подписали информированное согласие на публикацию этого клинического наблюдения.

Basic patient privacy consent: the patient's legal representatives signed informed consent regarding publication of this clinical observation.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Б. Павлинова

Концепция и дизайн исследования – Т.Н. Белкова

Написание текста – Т.Н. Белкова

Сбор и обработка материала – Ю.Е. Голованова, А.Ю. Константинова, А.Х. Бегжанова

Обзор литературы – К.Б. Куриева

Анализ материала – Т.Н. Белкова

Редактирование – Т.Н. Белкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Б. Павлинова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena B. Pavlinova

Study concept and design – Tatiana N. Belkova

Text development – Tatiana N. Belkova

Collection and processing of material – Yulya E. Golovanova, Alexandra Yu. Konstantinova, Aggerm Kh. Begjanova

Literature review – Karina B. Kurieva

Material analysis – Tatiana N. Belkova

Editing – Tatiana N. Belkova

Approval of the final version of the article – Elena B. Pavlinova

Информация об авторах:

Белкова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-6911-4004>; belkova.tn@mail.ru

Павлинова Елена Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, проректор по учебной работе, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>; 123elena@mail.ru

Куриева Карина Бухаровна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0009-0008-0103-1585>; kb1998@mail.ru

Голованова Юлия Евгеньевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных перинатального центра, Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3; <https://orcid.org/0009-0005-9620-0537>; golovanovayulya@yandex.ru

Константинова Александра Юрьевна, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных перинатального центра, Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3; <https://orcid.org/0009-0005-3232-4514>; antipenko_sandra@mail.ru

Бегжанова Айгерм Хабаевна, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных перинатального центра, Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3; <https://orcid.org/0009-0006-6674-2690>; aigera_flower26@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Belkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6911-4004>; belkova.tn@mail.ru

Elena B. Pavlinova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Vice Rector for Academic Affairs, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>; 123elena@mail.ru

Karina B. Kurieva, Resident of the Department of Hospital Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-0103-1585>; kb1998@mail.ru

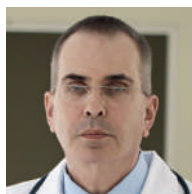
Yulya E. Golovanova, Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care for Newborns of the Perinatal Center, Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644111, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-9620-0537>; golovanovayulya@yandex.ru

Alexandra Yu. Konstantinova, Anesthesiologist-Resuscitator of the Intensive Care Unit for Newborns of the Perinatal Center, Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644111, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3232-4514>; antipenko_sandra@mail.ru

Aqgerm Kh. Begjanova, Anesthesiologist-Resuscitator of the Intensive Care Unit for Newborns of the Perinatal Center, Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644111, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-6674-2690>; aigera_flower26@mail.ru



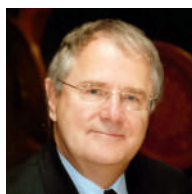
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



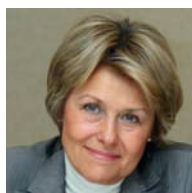
Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



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. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы. Является почетным профессором Университета Баффало, (штат Нью-Йорк, США).



Майкл Ленц (Michael Lentze), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Педиатрического отделения Университетского медицинского центра в городе Бонн, Германия (2002–2012), профессор Медицинского университета города Тбилиси, Грузия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология и нутрициология.



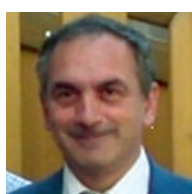
Сания Колачек (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя С. Жоао 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.



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.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



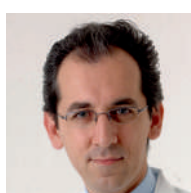
Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



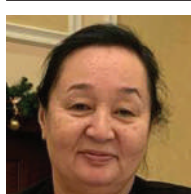
Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



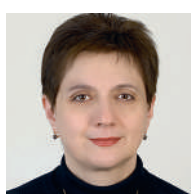
Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP, SIPPS, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



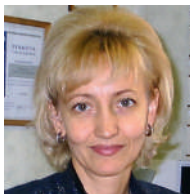
Абдурахманова Сагира Токсанбаевна, д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней с курсами кардиоревматологии и гастроэнтерологии НАО «Медицинский университет Астана»; вице-президент Евразийской ассоциации педиатров и неонатологов, член Европейской ассоциации педиатров, ESPID (ассоциация детских инфекционистов Европы), организационного комитета Федерации педиатров стран СНГ и Российского респираторного общества, эксперт образовательного Консенса по респираторной медицине в педиатрии.



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).



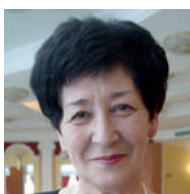
Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии послепломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



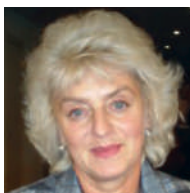
Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.- корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального 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.



Гусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (AMTN).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



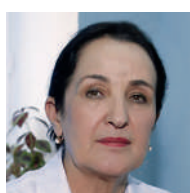
Детярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегии журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



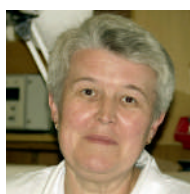
Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». 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, д.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 СПбГПУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



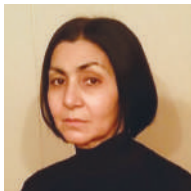
Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



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.



Кулиева Земфира Мехти кызы, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, декан терапевтического факультета института, член проблемной комиссии. Заслуженный врач Азербайджанской Республики. Автор 125 научных статей и тезисов.



Мамбетова Анета Мухамедовна, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной подготовки и медицинского реабилитационного Медицинского факультета Кабардино-Балкарский государственный университет. Руководитель детского нефрологического центра ГБУЗ РДКМЦ МЗ КБР; главный внештатный специалист – педиатр МЗ Кабардино-Балкарской Республики. Профессиональная деятельность: раннее выявление и профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей; изучение механизмов развития и прогрессирования хронической болезни почек; развитие заместительной почечной терапии.



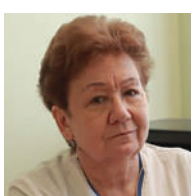
Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Моренко Марина Алексеевна, д.м.н., профессор, врач высшей категории, аллерголог-иммунолог, заведующая кафедрой детских болезней с курсами аллергологии, иммунологии, гематологии, эндокринологии НАО «Медицинский университет Астана». Вице-Президент Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов РК, Член Союза педиатров России, Член ЕААС Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии.



Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»



Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»



Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



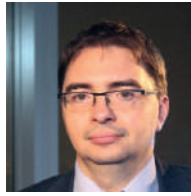
Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «ИГПУП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 150 научных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ).



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.



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.



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».