



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 19

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: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

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

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтиче-
ских работников.

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 содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 29 ноября 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

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

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

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

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

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

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

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

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

Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.
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
November 29, 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/Allergology <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/Allergology <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*)

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

Гарщенко 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*)

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

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

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

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

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

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

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., 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*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, 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*)

Николанко 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, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (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., Новосибирский государственный медицинский университет; 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., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Суших Т.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 (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*)

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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 Vandeplass, 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. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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

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

V.S. Isachenko, 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 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. (Med.), 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.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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.), 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., 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 Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

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

S.V. Ryzantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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) (*Endocrinology*)

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.), Novosibirsk State Medical University; 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., 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.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of 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 (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

Новости. Открытия и события 7

Сухих Г.Т., Серов В.Н., Андреева М.Д.,
Артымук Н.В., Бакина М.И., Баранов И.И.,
Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф.,
Белоцерковцева Л.Д., Геппе Н.А.,
Долгушина Н.В., Зарецкая Н.Б., Захарова И.Н.,
Зубков В.В., Енькова Е.В., Есаян Р.М.,
Каткова Н.Ю., Квашнина Е.В., Коган И.Ю.,
Корсак В.С., Краснопольская К.В.,
Кукарская И.И., Молчанова И.В.,
Назаренко Т.А., Пестова Т.И., Подзолкова Н.М.,
Савельева И.В., Сазонова А.И., Семенов Ю.А.,
Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К.,
Тиселько А.В., Фадеев В.В., Шамугия Н.Л.,
Шахова М.А., Ших Е.В., Яролинская М.И.
Безопасность гормональной терапии во
время беременности. Совместная позиция
экспертов в области репродуктивной
медицины, акушерства и гинекологии,
эндокринологии, клинической
фармакологии, неонатологии, педиатрии
и репродуктивной генетики 10

Неонатология

Таранушенко Т.Е., Захарова И.Н.
Гиповитаминоз D: клинические дискуссии
и новые рекомендации Международного
эндокринологического сообщества
(предложения Endocrine Society) 22

Гуревич Н.Л., Черкасова Т.М., Казанина А.Б.,
Видершпан К.Д.
Клиническое наблюдение новорожденного
ребенка с туберозным склерозом 30

Аксенов Д.В., Захарова И.Н., Лаврентьев С.Н.,
Горюнова А.Д., Рюмина И.И.
Особенности перехода новорожденных
детей с патологией с зондового
питания на грудное вскармливание 38

Бронхопульмонология и отоларингология

Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В.,
Ашрафуллина Ч.И.
Эффективность биорегуляционной терапии
при острых респираторных инфекциях
у детей 46

Колосова Н.Г., Денисова В.Д., Шаталина С.И.
Контролирующая терапия бронхиальной
астмы у детей – что нового? 52

Кузнецова Н.Е., Захаров С.Д.
Оториногенные внутричерепные
осложнения у детей: оптимизация
диагностики и лечения 59

Кириченко И.М., Попадюк В.И.,
Козлова Н.С., Черновлевы А.И.
Острый риносинусит у детей в амбулаторной
практике: возможности рациональной
терапии и профилактики осложнений 69

Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.
Современные подходы к профилактике
частых респираторных инфекций
в детском возрасте 79

Сафина А.И.
Острый кашель у детей раннего возраста
в практике врача-педиатра
первичного звена 88

Касанаве Е.В., Геппе Н.А., Хачатрян Л.Г.,
Асеева Е.В., Озерская И.В.
Лечение затяжного кашля у детей –
выбор комбинированной терапии 95

Закирова А.М., Мороз Т.Б., Файзуллина Р.А.,
Самороднова Е.А., Шаяпова Д.Т.,
Салманидина Д.Р., Кадриев А.Г.,
Рашитова Э.Л., Хайруллина Л.А.,
Кадриев Д.А.
Ключевые аспекты выбора
жаропонижающей терапии
в педиатрической практике 104

Эндокринология

Евдокимов Н.В., Новикова В.П., Нахимов Т.А.,
Нахимова У.А., Бунтовская А.С., Трандина А.Е.,
Гаврюшева О.А., Глушаков Р.И.
Роль полиморфизмов гена (AGT: с. 174C>T
и AGT: с. 235T>C) у детей с ожирением
и кардиометаболическими
нарушениями 116

Витебская А.В., Телегина К.П.
Влияние растворов антисептиков
на точность определения концентрации
глюкозы с помощью глюкометра 126

Шаршова О.Г., Чубаров Т.В.,
Петеркова В.А., Жданова О.А.
Влияние терапии лираглутидом
на массу тела и показатели углеводного
и жирового обмена у детей
с ожирением 131

Гастроэнтерология

Пырьева Е.А., Сафронова А.И.,
Георгиева О.В., Скворцова В.А.
Современные представления
о кисломолочных продуктах
в детском питании 138

Нефрология/урология

Никитин С.С., Гусева Н.Б., Кононова С.А.
Циститы вирусной этиологии
у детей с точки зрения уролога 146

Касьянова А.Н., Климов Л.Я., Долбяк С.В.,
Карайкозова А.А., Минасян А.К.,
Федько Н.А., Зарытовская Н.В.,
Попова Е.В., Захарова И.Н.
Врожденный иммунитет уротелия:
новый шаг в расшифровке патогенеза
и совершенствовании терапевтической
стратегии при рецидивирующих инфекциях
мочевыводящих путей у детей 152

Дерматология

Шкодкина С.А., Афонина И.А.
Оценка эффективности и безопасности
применения топических стероидов у детей
раннего возраста: клинические
наблюдения 159

Аллергология и иммунология

Барышникова Л.А., Кудлай Д.А.,
Докторова Н.П.
Нормативно-правовое регулирование
иммунодиагностики туберкулезной инфекции
в педиатрической практике 169

Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Захарова И.Н.,
Пискунова О.А.
Коморбидные состояния во фтизиатрии –
основы междисциплинарного
взаимодействия педиатров и фтизиатров
(обзор литературы и комментарий) 178

Практика

Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г.,
Оробинская Я.В..
Грудное и искусственное вскармливание:
как происходит становление
иммунитета у младенцев? 189

Трудный диагноз

Пшеничникова И.И., Захарова И.Н.,
Корчагина Ю.В., Пулькина В.В.,
Окулова О.А., Тележникова Н.Д.,
Васильев П.А., Иванова О.Н.,
Баранова П.В., Захарова Е.Ю., Ежов М.В.
Ситостеролия (фитостеролия):
выявление, лечение и прогноз 198

Полев Г.А., Оганесян Р.С., Яременко Е.Ю.,
Грачев Н.С.
Прогностические факторы наличия
злокачественной лимфаденопатии
в области шеи у детей:
анализ 217 случаев 206

Школа педиатра

Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Крылова С.А.,
Гурина О.П., Блинов А.Е., Шибаква Н.Д.
Обеспеченность витамином D детей
с латентной туберкулезной инфекцией
и пациентов с туберкулезом 214

Грицинская В.Л., Новикова В.П.
Часто болеющие дети: новый взгляд
на старую проблему 224

Ваганова В.С., Гордийчук С.Н., Киреу А.З.,
Малинина Е.И., Храмова Е.Б.
Редкая патология в неонатологии –
эктодермальная дисплазия: синдром
Криста – Сименса* 230

Олейник О.А., Самойлова Ю.Г.,
Матвеева М.В., Подчиненева Д.В.,
Шулико Л.М.
Особенности индексов жирных кислот
в оценке метаболических нарушений
у подростков с ожирением* 236

Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Лямин А.В.,
Михайлова Е.Г., Каюмов К.А., Алексеев Д.В.
Особенности состава кишечной
микробиоты у детей с ожирением
в зависимости от наличия или отсутствия
метаболических осложнений* 245

Махкамова Г.Т., Шамансурова Э.А.,
Турдиева Ш.Т.
Бессимптомное носоглоточное
носительство *Streptococcus pneumoniae*
у детей дошкольного возраста* 254

Любимова Е.Г., Джумаитов А.А., Антонова А.А.,
Давыдова О.В., Абдурахимова П.М.
Клиническое наблюдение манифестации
пароксизмальной ночной гемоглобинурии
с осложнением в виде тромбоза
у подростка* 261

Content

News, discoveries and events..... 7

Sukhikh G.T., Serov V.N., Artyukov N.V., Andreeva M.D., Bazina M.I., Baranov I.I., Bashmakova N.V., Bezhenar V.F., Belotserkovtseva L.D., Geppe N.A., Dolgushina N.V., Zaretskaya N.V., Zakharova I.N., Zubkov V.V., Enkova E.V., Yesayan R.M., Katkova N.Yu., Kvashnina E.V., Kogan I.Yu., Korsak V.S., Krasnopolskaya K.V., Kukarskaya I.I., Molchanova I.V., Nazarenko T.A., Pestova T.I., Podzolkova N.M., Saveljeva I.V., Sazonova A.I., Semenov Yu.A., Tapilskaya N.I., Tetruashvili N.K., Tiselko A.V., Fadeev V.V., Shamugia N.L., Shakhova M.A., Shikh E.V., Yarmolinskaya M.I.
The safety of hormone therapy during pregnancy. Joint statement by experts in reproductive medicine, obstetrics and gynecology, endocrinology, clinical pharmacology, neonatology and pediatrics 10

Neonatology

Taranushenko T.E., Zakharova I.N.
Hypovitaminosis D: Clinical discussions and new International Endocrine Society guidelines (Endocrine Society recommendations)..... 22
Gurevich N.L., Cherkasova T.M., Kazanina A.B., Vidershan K.D.
Clinical case of a newborn with tuberculous sclerosis 30
Aksenov D.V., Zakharova I.N., Lavrentev S.N., Goryunova A.D., Ryumina I.I.
Features of the transition of newborn children with pathology from tube feeding to breastfeeding 38

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Ashrafullina Ch.I.
Efficacy of bioregulatory therapy for acute respiratory infections in children..... 46
Kolossova N.G., Denisova V.D., Shatalina S.I.
Management of childhood asthma: What is new? 52
Kuznetsova N.E., Zakharov S.D.
Otorhinogenic intracranial complications in children of the Tyumen region: Optimization of diagnostics and treatment 59
Kirichenko I.M., Popadyuk V.I., Kozlova N.S., Chernolev A.I.
Acute rhinosinusitis in children in outpatient practice: The possibilities of rational therapy and prevention of complications..... 69
Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L.
Modern approaches to the prevention of frequent respiratory infections in childhood 79
Safina A.I.
Acute cough in young children in the practice of a primary care pediatrician... 88

Kasanave E.V., Geppe N.A., Khachatryan L.G., Aseeva E.V., Ozerskaia I.V.
Treatment of prolonged cough in children – choice of combination therapy. 95

Zakirova A.M., Moroz T.B., Faizullina R.A., Samorodnova E.A., Shayapova D.T., Salmanidina D.R., Kadriev A.G., Rashitova E.L., Khairullina L.A., Kadriev D.A.
Key aspects of choosing antipyretic therapy in pediatric practice 104

Endocrinology

Evdokimova N.V., Novikova V.P., Nakhimov T.A., Nakhimova U.A., Buntovskaya A.S., Trandina A.E., Gavriusheva O.A., Glushkov R.I.
Role of angiotensinogen gene polymorphisms (AGT: c. 174C>T and AGT: c. 235T>C) in children with obesity and cardiometabolic disorders 116
Vitebskaya A.V., Telegina K.P.
The effect of antiseptic solutions on the accuracy in blood glucose measurement using a personal glucose meter 126
Sharshova O.G., Chubarov T.V., Peterkova V.A., Zhdanova O.A.
The effect of liraglutide therapy on body weight and carbohydrate metabolism and lipid profile in obese children 131

Gastroenterology

Pyrjeva E.A., Safronova A.I., Georgieva O.V., Skvortsova V.A.
Modern presentation about the properties and nutritional value of fermented milk products and their use in children's nutrition..... 138

Nephrology / Urology

Nikitin S.S., Guseva N.B., Kononova S.A.
Cystitis of viral etiology in children from the point of view of a urologist ... 146
Kasyanova A.N., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Karaikozova A.A., Minasyan A.K., Fedko N.A., Zaritovskaya N.V., Popova E.V., Zakharova I.N.
Innate immunity of the urothelium: A new step in decoding pathogenesis and improving therapeutic strategy for recurrent urinary tract infections in children 152

Dermatology

Shkodkina S.A., Afonina I.A.
Evaluation of the effectiveness and safety of topical steroids in young children: Clinical cases 159

Allergology and immunology

Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Doktorova N.P.
Legal framework for immunodiagnosis of tuberculosis in paediatric practice ... 169

Ovsyankina E.S., Panova L.V., Zakharova I.N., Piskunova O.A.
Comorbid conditions in phthisiology: The basis of interdisciplinary collaboration between pediatricians and phthisiologists (literature review and commentaries) ... 178

Practice

Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugian N.G., Orobinskaya Ya.V.
Breastfeeding vs. formula feeding: How infant's immune system develops?

Difficult diagnosis

Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Korchagina Yu.V., Pupykina V.V., Okulova O.A., Telezhnikova N.D., Vasiluev P.A., Ivanova O.N., Baranova P.V., Zakharova E.Yu., Ezhov M.V.
Sitosterolemia (phytosterolemia): Diagnosis, treatment and prognosis 198
Polev G.A., Oganessian R.S., Yaremenko E.Yu., Grachev N.S.
Predictors of Malignant Lymph Node Involvement in paediatric patients: Analysis of 217 Cases..... 206

Pediatrician school

Yarovaya Ju.A., Lozovskaya M.E., Krylova S.A., Gurina O.P., Blinov A.E., Shibakova N.D.
Vitamin D status in children with latent tuberculosis infection and patients with tuberculosis..... 214
Gritskinskaya V.L., Novikova V.P.
Frequently ill children: A new vision of the old problem 224
Vaganova V.S., Gordeychuk S.N., Kireu A.Z., Malinina E.I., Khramova E.B.
Rare disease in neonatology: Ectodermal dysplasia as Christ – Siemens – Touraine syndrome* 230
Oleynik O.A., Samoilova Iu.G., Samoilova I.G., Matveeva M.V., Podchinenova D.V., Shuliko L.M.
Features of fatty acid indices in the assessment of metabolic disorders in obese adolescents* 236
Skvortsova O.V., Migacheva N.B., Lyamin A.V., Mikhailova E.G., Kaiumov K.A., Alekseev D.A.
Features of the composition of the intestinal microbiota in obese children, depending on the presence or absence of metabolic complications* 245
Makhkamova G.T., Shamansurova E.A., Turdieva S.T.
Asymptomatic nasopharyngeal carrying of *Streptococcus pneumoniae* in preschool children* 254
Lyubimova E.G., Dzhumaitov A.A., Antonova A.A., Davydova O.V., Abdurakhimova P.M.
Clinical observation of the manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with a complication in the form of thrombosis in a teenager* 261

Безопасность гормональной терапии во время беременности: совместная позиция экспертов в области репродуктивной медицины, акушерства и гинекологии, эндокринологии, клинической фармакологии, неонатологии, педиатрии и репродуктивной генетики*

Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, М.Д. Андреева, Н.В. Артымук, М.И. Базина, И.И. Баранов, Н.В. Башмакова, В.Ф. Беженарь, Л.Д. Белоцерковцева, Н.А. Геппе, Н.В. Долгушина, Н.Б. Зарецкая, И.Н. Захарова, В.В. Зубков, Е.В. Енькова, Р.М. Есаян, Н.Ю. Каткова, Е.В. Квашнина, И.Ю. Коган, В.С. Корсак, К.В. Краснопольская, И.И. Кукарская, И.В. Молчанова, Т.А. Назаренко, Т.И. Пестова, Н.М. Подзолкова, И.В. Савельева, А.И. Сазонова, Ю.А. Семенов, Н.И. Тапильская, Н.К. Тетруашвили, А.В. Тиселько, В.В. Фадеев, Н.Л. Шамугия, М.А. Шахова, Е.В. Ших, М.И. Ярмолинская

The safety of hormone therapy during pregnancy. Joint statement by experts in reproductive medicine, obstetrics and gynecology, endocrinology, clinical pharmacology, neonatology and pediatrics**

G.T. Sukhikh, V.N. Serov, N.V. Artymuk, M.D. Andreeva, M.I. Bazina, I.I. Baranov, N.V. Bashmakova, V.F. Bezhenar, L.D. Belotserkovtseva, N.A. Geppe, N.V. Dolgushina, N.V. Zaretskaya, I.N. Zakharova, V.V. Zubkov, E.V. Enkova, R.M. Yesayan, N. Yu. Katkova, E.V. Kvashnina, I.Yu. Kogan, V.S. Korsak, K.V. Krasnopolskaya, I.I. Kukarskaya, I.V. Molchanova, T.A. Nazarenko, T.I. Pestova, N.M. Podzolkova, I.V. Saveljeva, A.I. Sazonova, Yu.A. Semenov, N.I. Tapilskaya, N.K. Tetrushvili, A.V. Tiselko, V.V. Fadeev, N.L. Shamugia, M.A. Shakhova, E.V. Shikh, M.I. Yarmolinskaya

* Статья публикуется повторно с целью расширения аудитории, впервые напечатана в журнале *Акушерство и гинекология*: Сухих ГТ, Серов ВН, Андреева МД, Артымук НВ, Базина МИ, Баранов ИИ, Башмакова НВ, Беженарь ВФ, Белоцерковцева ЛД, Геппе НА, Долгушина НВ, Зарецкая НБ, Захарова ИН, Зубков ВВ, Енькова ЕВ, Есаян РМ, Каткова НЮ, Квашнина ЕВ, Коган ИЮ, Корсак ВС, Краснопольская КВ, Кукарская ИИ, Молчанова ИВ, Назаренко ТА, Пестова ТИ, Подзолкова НМ, Савельева ИВ, Сазонова АИ, Семенов ЮА, Тапильская НИ, Тетруашвили НК, Тиселько АВ, Фадеев ВВ, Шамугия НЛ, Шахова МА, Ших ЕВ, Ярмолинская МИ. Безопасность гормональной терапии во время беременности. Совместная позиция экспертов в области репродуктивной медицины, акушерства и гинекологии, эндокринологии, клинической фармакологии, неонатологии, педиатрии и репродуктивной генетики. *Акушерство и гинекология*. 2024;(8):196–206. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.201>. Статья публикуется повторно с целью расширения аудитории.

** The article is republished in order to expand the audience. The article was published earlier in the *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*: Sukhikh GT, Serov VN, Artymuk NV, Andreeva MD, Bazina MI, Baranov II, Bashmakova NV, Bezhenar VF, Belotserkovtseva LD, Geppe NA, Dolgushina NV, Zaretskaya NV, Zakharova IN, Zubkov VV, Enkova EV, Yesayan RM, Katkova NYu, Kvashnina EV, Kogan IYu, Korsak VS, Krasnopolskaya KV, Kukarskaya II, Molchanova IV, Nazarenko TA, Pestova TI, Podzolkova NM, Saveljeva IV, Sazonova AI, Semenov YuA, Tapilskaya NI, Tetrushvili NK, Tiselko AV, Fadeev VV, Shamugia NL, Shakhova MA, Shikh EV, Yarmolinskaya MI. The safety of hormone therapy during pregnancy. Joint statement by experts in reproductive medicine, obstetrics and gynecology, endocrinology, clinical pharmacology, neonatology and pediatrics *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(8):196–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.201>.

Для цитирования: Сухих ГТ, Серов ВН, Андреева МД, Артымук НВ, Базина МИ, Баранов ИИ, Башмакова НВ, Беженарь ВФ, Белоцерковцева ЛД, Геппе НА, Долгушина НВ, Зарецкая НБ, Захарова ИН, Зубков ВВ, Енькова ЕВ, Есаян РМ, Каткова НЮ, Квашнина ЕВ, Коган ИЮ, Корсак ВС, Краснопольская КВ, Кукарская ИИ, Молчанова ИВ, Назаренко ТА, Пестова ТИ, Подзолкова НМ, Савельева ИВ, Сазонова АИ, Семенов ЮА, Тапильская НИ, Тетруашвили НК, Тиселько АВ, Фадеев ВВ, Шамугия НЛ, Шахова МА, Ших ЕВ, Ярмолинская МИ. Безопасность гормональной терапии во время беременности.

Совместная позиция экспертов в области репродуктивной медицины, акушерства и гинекологии, эндокринологии, клинической фармакологии, неонатологии, педиатрии и репродуктивной генетики. *Медицинский совет*. 2024;18(19):10–20. <https://doi.org/10.21518/ms2024-460>. (Первоисточник: *Акушерство и гинекология*. 2024;(8):196–206. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.201>.)

For citation: Sukhikh GT, Serov VN, Artyukov NV, Andreeva MD, Bazina MI, Baranov II, Bashmakova NV, Bezhenar VF, Belotserkovtseva LD, Geppe NA, Dolgushina NV, Zaretskaya NV, Zakharova IN, Zubkov VV, Enkova EV, Yesayan RM, Katkov NYu, Kvashnina EV, Kogan IYu, Korsak VS, Krasnopolskaya KV, Kukarskaya II, Molchanova IV, Nazarenko TA, Pestova TI, Podzolkova NM, Saveljeva IV, Sazonova AI, Semenov YuA, Tapilskaya NI, Tetrushvili NK, Tiselko AV, Fadeev VV, Shamugia NL, Shakhova MA, Shikh EV, Yarmolinskaya MI. The safety of hormone therapy during pregnancy. Joint statement by experts in reproductive medicine, obstetrics and gynecology, endocrinology, clinical pharmacology, neonatology and pediatrics. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):10–20 (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-460>. (Original source: *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(8):196–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.201>.)

В настоящее время на государственном уровне разрабатываются и предпринимаются комплексные меры по нормализации демографической ситуации. Значимый вклад в поддержку и реализацию национального проекта «Демография» вносит работа акушерско-гинекологической службы, поэтому большие надежды возлагаются на ее возможности и дальнейшее развитие. В частности, к мерам, способствующим повышению рождаемости, относятся сохранение репродуктивного потенциала, преодоление бесплодия, бережное ведение беременности, поскольку сегодня каждая беременность представляет большую ценность [1].

Для повышения качества медицинской помощи в России утверждены и регулярно обновляются клинические рекомендации (КР) [2–12]. При разработке КР эксперты Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) как учитывают позицию международных профессиональных сообществ (FIGO, ESHRE, NICE) [13–16], так и отражают российские подходы с учетом огромного накопленного в нашей стране клинического опыта и научной базы. Утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) КР РОАГ регламентируют оказание качественной медицинской помощи, являются обязательными к исполнению [17] и отражают актуальную доказательную базу по каждому методу лечения, включая безопасность применяемых лекарственных средств (ЛС) [2, 3, 7].

Разные виды гормональной поддержки применяются в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также при ведении беременности высокого риска потери плода [2–7]. Наиболее часто используются такие группы препаратов, как агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антагонисты ГнРГ, гонадотропины, триггеры овуляции, эстрогены, гестагены, а также, при наличии показаний, глюкокортикоиды (ГК), инсулины, гормоны щитовидной железы [2–7, 13–16, 18–21]. Как правило, рекомендуемые виды терапии регламентированы соответствующими КР на основе имеющейся доказательной базы и в соответствии с инструкциями по медицинскому применению, утвержденными МЗ РФ. К препаратам, рекомендованным к применению во время беременности, предъявляются особые требования

с точки зрения безопасности как в отношении матери, так и в отношении плода.

В международных электронных библиотеках аккумулировано большое количество публикаций различного методологического качества в отношении применения гормональной терапии во время беременности. Часть проведенных исследований и работ является научной базой для КР и оказывает значительное влияние на практическое акушерство с точки зрения ведения беременности и ее исходов. К сожалению, периодически публикуются описания клинических случаев, результаты экспериментальных исследований с недостаточным количеством участников, данные наблюдательных исследований, регистров и неспециализированных баз данных, которые не позволяют однозначно трактовать результаты и установить причинно-следственную связь нежелательных явлений с приемом конкретного ЛС. Неточная или некорректная интерпретация данных зачастую ставит под сомнение целесообразность назначения препаратов даже с многолетней историей применения и хорошо изученным профилем безопасности. В результате врачи и пациентки начинают избегать эффективных методов лечения. Например, несмотря на то что некоторые статьи уже были отозваны из-за ошибок и неточностей публикации [22], продолжают циркулировать необоснованные опасения по поводу безопасности дидрогестерона в отношении врожденных аномалий у плода [22–25]. Важно отметить, что отозванные статьи формально больше не являются частью научной базы и не должны влиять на принятие клинических решений [26].

Следует помнить, что формирование аномалий развития эмбриона и плода неизбежно происходит в популяции с определенной частотой и зависит от многочисленных факторов: состояния организма матери, ее образа жизни во время беременности и перенесенных заболеваний, наличия хромосомных и генных патологий плода, воздействия различных неспецифических факторов внешней среды, в т. ч. некоторых ЛС, обладающих тератогенными свойствами. По этой причине изучение причинно-следственной взаимосвязи между воздействием препаратов и врожденными пороками развития (ВПР) представляет трудную задачу и должно осуществляться по строгой методологии [27].

ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ В ПРАКТИКЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов занимают более 40% от всех циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [28]. При этом используют две основные методики подготовки к переносу размороженного эмбриона: естественный менструальный цикл с прогестероновой поддержкой после овуляции или заместительный цикл, когда проводится формирование фаз менструального цикла назначением эстрогенов (фолликулярная фаза) и эстрогенов с прогестероном (лютеиновая фаза) [4, 5]. Естественный цикл имеет преимущества у пациенток с регулярным менструальным циклом, стабильной овуляцией, адекватной трансформацией эндометрия, при отсутствии патологии матки (полип эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития, рубец на матке, миома матки и др.). По статистике, половина пациенток не соответствуют указанным критериям. В этих случаях назначают заместительную гормональную терапию для подготовки эндометрия к имплантации эмбриона. Известно, что эффективность циклов с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов сопоставима с таковой при переносе эмбриона в свежем цикле [29]. Более того, есть данные, что перинатальные исходы переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов имеют преимущества в виде снижения частоты малого веса плода для соответствующего гестационного возраста, преждевременных родов, предлежания плаценты, отслойки плаценты и перинатальной смертности по сравнению с переносом свежих эмбрионов [30, 31].

Применение гормональной поддержки в посттрансферном периоде часто продолжается в течение I триместра беременности, поскольку в этих циклах ЭКО у пациенток отсутствует собственное желтое тело [4, 5].

Согласно нормативной документации к препаратам, эстрогены в РФ не зарегистрированы для применения во время беременности в связи с недостаточностью данных, однако ряд исследований показывает, что их применение в ряде случаев (например, в циклах с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов) оправдано и достаточно эффективно [32–34]. В программах ВРТ off-label используются препараты эстрогенов: эстрадиола валерат перорально или эстрадиола гемигидрат в виде трансдермального геля [4, 5, 16, 35]. Нередко возникают опасения относительно применения эстрогенов в отношении безопасности для плода, однако они неоправданны. По мнению экспертов, можно предположить, что поскольку концентрации экзогенных половых стероидов эквивалентны дозам гормонов в естественном менструальном цикле, какое-либо отрицательное влияние на плод отсутствует [4, 5, 16]. Актуальные публикации по вопросу безопасности применения эстрогенов подтверждают возможность применения данной группы препаратов до 12 нед. беременности [16, 35–38]. Применение эстрогенов не является показанием к прерыванию беременности, что говорит о том, что на сегодняшний день эта группа ЛС не относится к абсолютным тератогенам [39].

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕСТАГЕНОВ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Согласно международным и российским рекомендациям, применение гестагенов для предупреждения выкидыша патогенетически обоснованно, а эффективность их применения доказана многочисленными клиническими исследованиями [2, 3, 7, 13–15]. В репродуктивной медицине для поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ для предотвращения угрожающего и привычного выкидыша одобрены МЗ РФ и применяются дидрогестерон или прогестерон [2, 3, 7, 38, 40–44].

Экзогенный прогестерон, применяемый во время беременности, обладает структурой молекулы, схожей с эндогенным прогестероном, вырабатываемым желтым телом или плацентой. Как все гестагены, используемые при беременности, прогестерон производится из растительного сырья – дикого ямса [45, 46]. Биоидентичный прогестерон обладает аналогичным эндогенному прогестерону метаболизмом и оказывает действие, связываясь как с рецепторами прогестерона, так и с рецепторами других стероидных гормонов: андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов [46, 47]. Технология микронизации прогестерона стала доступна с 1980 г., в связи с чем микронизированный прогестерон применяется в акушерской практике в течение 40 лет [48]. Результаты исследований, в которых дополнительно оценивались вопросы влияния микронизированного прогестерона на плод, не выявили краткосрочных проблем с безопасностью терапии [49, 50].

Дидрогестерон производится из молекулы прогестерона путем его оптической модификации и представляет собой изомер, имеющий высокую биодоступность и селективность, – сродство только к прогестероновым рецепторам [45, 46, 51]. Терапия дидрогестероном на ранних сроках беременности не увеличивает риск развития гестационного сахарного диабета ввиду отсутствия глюкокортикоидной активности, что исключает возможность изменения углеводного обмена за счет усиления процессов глюконеогенеза и развития периферической инсулинорезистентности [45, 46, 52, 53]. Также, исходя из вышесказанного, отсутствует субстрат для возникновения отклонений развития стороны мочеполовой системы у плода за счет отсутствия связи с андрогеновыми рецепторами [45, 46, 54].

Дидрогестерон применяется в клинической практике более 60 лет [55]. За период использования препарата накоплена значительная доказательная база по безопасности его применения во время беременности. По данным рандомизированных клинических исследований прием дидрогестерона в I триместре продемонстрировал высокий профиль безопасности и не был ассоциирован с увеличением нежелательных явлений как со стороны матери, так и со стороны плода [56–58]. Важно отметить, что данный вопрос особенно актуален при проведении программ ЭКО: результаты крупномасштабного исследования W. Yang et al. 2023 г., включившего 124 815 циклов ЭКО, не выявили развития нежелательных явлений при применении дидрогестерона в отношении плода у данной когорты пациенток [59]. На сегодняшний день опубликовано

более 60 исследований, в т. ч. более 50 за 2020–2024 гг., с применением дидрогестерона в программах ВРТ, что свидетельствует о высоком научном интересе и перспективности применения молекулы как с точки зрения эффективности, так и безопасности [60, 61].

Систематический обзор и метаанализ данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), опубликованный в 2024 г., не выявил дополнительного риска врожденных аномалий плода при использовании дидрогестерона [62]. При этом дискуссия по безопасности препарата продолжается на страницах журнала *Human Reproduction* в рамках работы A. Katalinic et al. 2024 г. Было подтверждено, что данный систематический обзор и метаанализ результатов РКИ представляет собой наиболее полные на сегодняшний день данные по вопросу изучения частоты врожденных аномалий после применения дидрогестерона в I триместре, в т. ч. после проведения программ ЭКО [63, 64].

Согласно позиции Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO), профиль безопасности применяемых гестагенов (дидрогестерон, прогестерон) хорошо изучен и является благоприятным для матери и плода. Поскольку не выявлена причинно-следственная связь между применением гестагенов во время беременности (при пероральном/инъекционном/вагинальном/ректальном применении и др.) и формированием пороков развития у плода, назначение их при терапии привычного выкидыша не противопоказано [13].

При рассмотрении вопросов безопасности важное значение уделяется особенностям соблюдения технологий или правил надлежащей практики (GxP) при производстве препаратов, особенно ввиду все более массовой регистрации дженериков. В мире известны случаи отзыва целой группы препаратов по причине развития серьезных нежелательных реакций при приеме дженерического аналога, связанных с различиями в методах синтеза активных субстанций, изменениями технологии производства и изменением в составе вспомогательных веществ [65]. При этом даже минимальные различия в составе вспомогательных веществ или примесей могут вызывать существенные, в т. ч. неожиданные, нежелательные реакции [66].

Дидрогестерон в составе оригинального препарата («Дюфастон») имеет высокую степень безопасности, подтвержденную доклиническими исследованиями расширенного объема и клиническими исследованиями высокой степени доказательности [56–58]. Субстанция дидрогестерона в составе данного препарата соответствует строгим фармакопейным требованиям, качество регулярно контролируется на предмет отсутствия примесей и применяется в качестве эталонного стандарта Европейской фармакопеи (EP) и фармакопеи США (USP) [67, 68].

Важно отметить, что качество субстанции может играть значимую роль в достижении терапевтического эффекта: оригинальные препараты и дженерики показывают в сравнительных клинических исследованиях различные результаты [56–58, 69]. Безопасность и эффективность дидрогестерона в составе оригинального препарата подтверждена с конкретным активным соединением,

с конкретными вспомогательными веществами, в определенном диапазоне доз, по зарегистрированным показаниям. В нормативной документации препарата «Дюфастон», утвержденной МЗ РФ, отражен благоприятный профиль безопасности в отношении плода [43].

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В соответствии с международными и российскими рекомендациями во время беременности возможно применение ГК при наличии показаний [14, 20]. ГК оказывают благоприятное клиническое действие при большинстве аутоиммунных воспалительных заболеваний и могут применяться у женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) с подозрением на иммунную этиологию. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показан некоторый позитивный эффект на специфические иммунологические биомаркеры у пациенток с ПНБ [14].

Другим состоянием, коррелирующим с невынашиванием беременности и требующим лечения ГК, является неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) [20]. Несмотря на то что у 68% женщин с неклассической ВДКН самопроизвольные беременности могут наступить и без применения ГК, спонтанные выкидыши на ранних сроках при отсутствии лечения встречаются достаточно часто [70, 71]. Поэтому рассматривать вопрос о ГК-терапии необходимо, прежде всего, на этапе планирования беременности, особенно у женщин с бесплодием или ПНБ. Необходимо отметить, что ГК (преднизолон, метилпреднизолон) легко проникают через плаценту. Применение данной группы препаратов во время беременности следует только по абсолютным показаниям [72, 73]. Когда решается вопрос о терапии ГК, очень важно начинать ее с этапа планирования беременности, т. к. именно этап имплантации на фоне ГК наиболее важен для улучшения прогнозов вынашивания. ГК при беременности применяются только в том случае, когда ожидаемая польза от применения у матери превышает потенциальный риск отрицательного влияния на мать и плод, препараты следует применять в минимальных эффективных дозах. Лечение может проводиться с помощью преднизолона (2,5–7,5 мг на 1–2 приема) или метилпреднизолона (2–6 мг на ночь) в I–II триместрах с последующей отменой либо до родов в зависимости от течения беременности [20]. Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, увеличение дозы показано только при развитии признаков надпочечниковой недостаточности [20].

Данные систематического обзора 2024 г. показывают, что антенатальное применение преднизолона в низких дозах (до 10 мг) может быть связано с более низким гестационным возрастом плода, но не связано с выкидышами и мертворождением, врожденными аномалиями, различиями в артериальном давлении или низким уровнем глюкозы в крови при рождении, а также с низкой костной массой, высоким артериальным давлением в препубертатном периоде [74].

ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

По данным исследований, манифестный гипотиреоз во время беременности сопряжен с неблагоприятными исходами беременности как для матери (повышение риска выкидышей, преждевременных родов, низкий вес при рождении), так и для плода (негативное воздействие на нейроразвитие) [14, 75]. В соответствии с международными и российскими рекомендациями, терапия левотироксином является единственным установленным в настоящее время методом лечения гипотиреоза у женщин, в т. ч. с невынашиванием беременности [14, 21, 76].

Во время беременности сразу после диагностирования гипотиреоза у женщин необходимо назначение полной дозы заместительной терапии препаратами левотироксина натрия при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л [21]. Целью заместительной терапии является поддержание низконормального тиреотропного гормона (ТТГ) и высоконормального уровня свободного тироксина (Т4). Согласно нормативной документации, одобренной МЗ РФ, применение препаратов данной группы во время беременности не противопоказано и должно осуществляться по показаниям, в рекомендованных дозах и под наблюдением врача [77]. Применение в комбинации с тиреостатическими средствами при беременности противопоказано в связи с повышением риска развития гипотиреоза у плода.

Субклинический гипотиреоз является относительно распространенным осложнением, встречающимся примерно у 3% беременных, и также связан с неблагоприятными исходами беременности, включая выкидыш, гестационный диабет, преждевременные роды, преэклампсию и малые размеры плода для гестационного возраста [78, 79]. При субклиническом гипотиреозе (повышение ТТГ и уровня свободного Т4 в пределах нормы) во время беременности терапия левотироксином натрия рекомендуется: женщинам с АТ-ТПО(+) и ТТГ > 4 мЕд/л и < 10 мЕд/л и может быть рекомендована женщинам с АТ-ТПО(+) и ТТГ > 2,5 и < 4 мЕд/л, а также при отсутствии АТ-ТПО, но с содержанием ТТГ > 4,0 и < 10 мЕд/л [21].

В проведенных исследованиях не отмечено негативного влияния левотироксина при гипотиреозе на организм беременной и на плод. Результаты систематических обзоров показывают, что применение левотироксина способствует увеличению живорождения у женщин с гипотиреозом и привычным выкидышем [80], а также может снизить риск преждевременных родов и патологии околоплодных вод [81].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность, которая развилась на фоне сахарного диабета (СД), сопровождается риском для здоровья матери и плода. Планирование беременности и поддержание физиологических значений уровня глюкозы у беременных с СД позволяет снизить частоту осложнений как течения,

так и исходов беременности [82]. Эффективный гликемический контроль с поддержанием физиологического или близкого к физиологическому уровню глюкозы крови до и во время беременности снижает многие из этих рисков до уровней, наблюдаемых в общей популяции.

Пациенткам с СД 1-го типа во время беременности для поддержания целевых показателей гликемического контроля рекомендуется интенсифицированная инсулинотерапия в режиме многократных инъекций ИКД (ИУКД, ИСБД) и базального инсулина или помповая инсулинотерапия [18, 82]. Для снижения риска неблагоприятных исходов беременности для матери и плода пациенткам с СД 1-го типа во время беременности необходимо поддержание целевых значений уровня гликемии (уровень глюкозы плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью 3,9–5,3 ммоль/л; уровень глюкозы плазмы через 1 ч после еды 6,1–7,8 ммоль/л или через 2 ч после еды 5,6–6,7 ммоль/л; HbA1c < 6,0%) [18, 82]. Для обеспечения комплексного ведения и профилактики неблагоприятных исходов беременности у пациенток с СД 1-го типа необходим междисциплинарный подход врача – акушера-гинеколога, врача-эндокринолога и терапевта или врача общей практики [18].

Гестационный сахарный диабет (ГСД), т. е. диабет, впервые выявленный во время беременности, также может отрицательно сказаться на здоровье плода и новорожденного, а также матери, и связан со значительно более высоким риском гипертонических расстройств, кесарева сечения и нарушения обмена веществ в будущем. Исследования показали, что прегестационный СД и ГСД ассоциированы с развитием макросомии, которая, в свою очередь, может повлечь смерть плода, недоношенность, родовую травму и респираторный дистресс-синдром (РДС) [83]. У новорожденных от матерей с ГСД чаще встречаются метаболические нарушения: повышается риск развития ожирения, гипербилирубинемия, полицитемия, гипомегниемия, гипокальциемия. Для снижения риска неблагоприятных исходов беременности для матери и плода пациенткам с ГСД необходимо поддержание целевых значений уровня гликемии (уровень глюкозы плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью < 5,1 ммоль/л; уровень глюкозы плазмы через 1 ч после еды < 7,0 ммоль/л; дополнительный контроль гликемии через 2 ч от начала приема пищи может рекомендоваться в следующих случаях: гастропатия, прием пищи с большим количеством жира и белка, использование инсулина короткого действия, наличие признаков макросомии при нормальном уровне глюкозы крови натощак и через 1 ч от начала приема пищи, морбидное ожирение. Целевой уровень гликемии через 2 ч от начала приема пищи < 6,7 ммоль/л) [82].

В России в настоящее время не разрешено применение пероральных сахароснижающих препаратов беременным с ГСД из-за опасений неблагоприятного воздействия данных препаратов на плод, следовательно, инсулинотерапия остается единственной разрешенной медикаментозной опцией контроля гипергликемии во время беременности [18, 19, 82–84]. Поскольку инсулинорезистентность у всех беременных выражена в разной степени, то потребность в инсулине также у всех разная,

и дозы инсулина подбираются индивидуально. Обычной практикой является старт инсулинотерапии с малых доз с дальнейшей титрацией до достижения целевых показателей гликемии [18]. Запрещается во время беременности использование биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полную процедуру регистрации ЛС и дорегистрационных клинических испытаний у беременных [18]. В то же время есть ряд зарегистрированных МЗ РФ инсулинов для применения во время беременности [85, 86]. Независимо от типа СД крайне важен постоянный и качественный контроль гликемии. Применение непрерывного мониторинга глюкозы при беременности, протекающей на фоне СД 1-го типа, СД 2-го типа, а также ГСД, позволяет улучшить показатели гликемического контроля матери, а также снизить риск неблагоприятных исходов беременности как со стороны матери, так и со стороны плода [87–91].

НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ

Неонатальные исходы у детей, подвергшихся антенатальному воздействию гормональной терапии, сопоставимы с данными Росстата по ВПР [56–58, 92] и данными глобального отчета о фоновом риске аномалий развития плода, обусловленных экологическими и генетическими факторами [93]. Наблюдения за новорожденными и детьми до 12-месячного возраста, рожденными от матерей, принимавших во время беременности гормональную поддержку, не показали наличия дополнительного риска как больших, так и малых ВПР [94, 95].

В настоящее время отсутствуют исследования по долгосрочному наблюдению за здоровьем детей, подвергшихся антенатальному воздействию гормональной терапии, ввиду недостаточной доказательной базы, в т. ч. по препаратам биоидентичного прогестерона и дидрогестерона [16].

Российский опыт наблюдения за детьми до 7–9 лет, антенатальное развитие которых проходило на фоне гормональной поддержки гестагенами, эстрогенами, ГК, не

показал дополнительного риска ВПР. Согласно результатам наблюдений, у большинства детей половое развитие соответствовало норме, половозрастная идентификация была сформирована по возрасту и без особенностей, элементы сексуального дизонтогенеза наблюдались в единичных случаях и по частоте встречаемости не отличались от контрольной группы (матери, не получавшие гормональную терапию). Отклонения чаще наблюдались у девочек, матери которых принимали эстрогены и гестагены, и у мальчиков, чьи матери получали ГК, однако доля таких детей статистически значимо не отличалась от доли детей в группе женщин, не получавших гормональную терапию [96].

Стоит подчеркнуть, что разрешенные к медицинскому применению на территории РФ ЛС (прогестерон, дидрогестерон, инсулин, преднизолон, левотироксин) входят в соответствующие КР ПОАГ [2, 4, 6, 7, 18, 19, 21] и в список ЖНВЛП, а инструкции по их применению и обращение в стране надлежащим образом регулируется МЗ РФ. Все эти факты позволяют врачам и пациенткам быть уверенными в высоком качестве медицинской помощи, оказываемой в соответствии с Федеральным законом №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [17, 97].

Врачам и пациентам следует быть более осмотрительными, доверять и следовать проверенным источникам информации и КР, чтобы рационально применять все доступные способы лечения.

Данный документ поможет оптимизировать клинические подходы к ведению беременности высокого риска потери плода, что, в свою очередь, будет способствовать сохранению репродуктивного потенциала, бережному ведению беременности, оказанию своевременной качественной помощи для успешного сохранения беременности и живорождения, формирования у женщин позитивного опыта беременности и взаимодействия с системой здравоохранения.



Поступила / Received 10.09.2024
Принята в печать / Accepted 25.09.2024

Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Исполнительное резюме. Женщины и здоровье. Сегодняшние проблемы. Повестка дня на завтра. ВОЗ; 2009. [WHO. Launch of the report on Women and health: today's evidence, tomorrow's agenda. WHO; 2009].
2. Выкидыш. Клинические рекомендации ПОАГ. 2021. [Miscarriage. Clinical guidelines of RSOG. 2021. (in Russian)].
3. Выкидыш. Клинические рекомендации ПОАГ. 2024. [Miscarriage. Clinical guidelines of RSOG. 2024. (in Russian)].
4. Женское бесплодие. Клинические рекомендации ПОАГ. 2021. [Female infertility. Clinical guidelines of RSOG. 2021. (in Russian)].
5. Женское бесплодие. Клинические рекомендации ПОАГ. 2024. [Female infertility. Clinical guidelines of RSOG. 2024. (in Russian)].
6. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации ПОАГ. 2021. [Isthmico-cervical insufficiency. Clinical guidelines of RSOG. 2021. (in Russian)].
7. Привычный выкидыш. Клинические рекомендации ПОАГ. 2022. [Habitual miscarriage. Clinical guidelines of RSOG. 2022. (in Russian)].
8. Нормальная беременность. Клинические рекомендации ПОАГ. 2023. [Normal pregnancy. Clinical guidelines of RSOG. 2023. (in Russian)].
9. Многоплодная беременность. Клинические рекомендации ПОАГ. 2021. [Multiple pregnancy. Clinical guidelines of RSOG. 2021. (in Russian)].
10. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия. Клинические рекомендации ПОАГ. 2022. [Venous complications during pregnancy and postpartum. Obstetric thromboembolism. Clinical guidelines of RSOG. 2022. (in Russian)].
11. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации ПОАГ. 2021. [Eclampsia. Edema, proteinuria, and hypertensive disorders during pregnancy, delivery, and postpartum. Clinical guidelines of RSOG. 2021. (in Russian)].
12. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации ПОАГ. 2022. [Insufficient growth of the fetus, requiring the provision of medical care to the mother (fetal growth retardation). Clinical guidelines of RSOG. 2022. (in Russian)].
13. Shehata H., Elfuturi A., Doumouchtsis S.K., Zini M.E., Ali A., Jan H. et al. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2023; 161 Suppl 1: 3-16. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14717>.
14. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2023.

15. NICE. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline [NG126]. Published: 17 April 2019 Last updated: 29 August 2023.
16. Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E. et al.; ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum. Reprod. Open.* 2020; 2020(2):hoaa009. <https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
17. Федеральный закон от 21.11.2011 N323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.10.2021). [Federal Law of 21.11.2011 N 323-FZ (as amended by 02.07.2021) "On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation" (amended and supplemented, entry by virtue of 01.10.2021) (in Russian)].
18. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации РАЭ. 2022. [Type 1 diabetes mellitus in adults. Clinical guidelines of RAE. 2022. (in Russian)].
19. Гестационный сахарный диабет. Проект клинических рекомендаций РАЭ, РОАГ. 2020. [Gestational diabetes mellitus. Draft of Clinical guidelines of RAE, RSOG. 2020. (in Russian)].
20. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром). Клинические рекомендации РАЭ, РОАГ. 2021. [Congenital adrenal cortex dysfunction (adrenogenital syndrome). Clinical guidelines of RAE, RSOG. 2021 (in Russian)].
21. Гипотиреоз. Клинические рекомендации РАЭ. 2021. [Hypothyroidism. Clinical guidelines of RAE. 2021. (in Russian)].
22. Koren G., Barer Y., Cem Kaplan Y. Fetal safety of medications used in treating infertility. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13(9): 991-1000. <https://dx.doi.org/10.1080/17512433.2020.1803738>. Retraction in: *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2022; 15(3): i. <https://dx.doi.org/10.1080/17512433.2022.2044624>.
23. Zaqout M., Aslem E., Abuqamar M., Abughazza O., Panzer J., De Wolf D. The impact of oral intake of dydrogesterone on fetal heart development during early pregnancy. *Pediatr. Cardiol.* 2015; 36(7): 1483-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s00246-015-1190-9>.
24. Henry A., Santulli P., Bourdon M., Treluyer J.M., Chouchana L. O-150 Birth defects reporting and the use of oral dydrogesterone in assisted reproductive technology: a global pharmacovigilance study. *Hum. Rep.* 2023; 38(Suppl_1): dead093.77. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dead093.177>.
25. Li L., Wang K., Wang M., Tao J., Li X., Liu Z. et al. The maternal drug exposure birth cohort (DEBC) in China. *Nat. Commun.* 2024; 15(1): 5312. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-49623-0>.
26. van der Vet P.E., Nijveen H. Propagation of errors in citation networks: a study involving the entire citation network of a widely cited paper published in, and later retracted from, the journal *Nature. Res. Integr. Peer Rev.* 2016; 1: 3. <https://dx.doi.org/10.1186/s41073-016-0008-5>.
27. Померанцева Е.А., Докшукина А.А., Дегтярева А.В., Масленников Д.Н., Трофимов Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Критерии оценки фенотипа новорожденного для формирования группы повышенного риска генетических заболеваний. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2022; 10(4): 47-53. [Pomerantseva E.A., Dokshukina A.A., Degtyareva A.V., Maslennikov D.N., Trofimov D.Yu., Degtyarev D.N. Criteria of phenotype assessment of newborn for the group formation with increased risk of genetic diseases. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2022; 10(4): 47-53. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-47-53>.
28. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр БРТ России. Отчет за 2021 год. [Russian Association for Human Reproduction. Register of ART of Russia. 2021 Report. (in Russian)].
29. Bosch E., De Vos M., Humaidan P. The future of cryopreservation in assisted reproductive technologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 67. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00067>.
30. Erstad E.G., Wennerholm U.-B., Khatibi A., Petzold M., Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(2): 126.e1-126.e18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.010>.
31. Башмакова Н.В., Локшин В.Н., Исенова С.Ш., Храмова А.Ю., Данькова И.В., Рябухин И.В. Сравнительный анализ эффективности программ и перинатальных исходов после переноса размороженных эмбрионов в зависимости от препаратов посттрансерферной поддержки. *Акушерство и гинекология.* 2023; 7: 103-8. [Bashmakova N.V., Lokshin V.N., Isenova S.Sh., Khrantsova A.Yu., Dankova I.V., Ryabukhin I.V. Comparative analysis of the effectiveness of programs and perinatal outcomes after frozen-thawed embryo transfer depending on post-transfer support medications. *Obstetrics and Gynecology.* 2023; (7): 103-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.161>.
32. Общая характеристика лекарственного препарата Эстрогель® гель трансдермальный 0.6 мг/г (флаконы) 80 г, ЛП-№(005618)-(PF-RU) от 29.05.2024. [Product Characteristics of EstroGel® gel transdermal 0.6 mg/g (vials) 80 g, LP-No.(005618)-(RG-RU) dated 29/05/2024. (in Russian)].
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прогинова® от 14.06.2023. [Instructions for the medical use of the drug Proginova® dated 14/06/2023. (in Russian)].
34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дивигель® от 05.05.2023. [Instructions for the medical use of the drug Divigel® dated 05/05/2023. (in Russian)].
35. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Применение эстрогенов в программах БРТ. Научно-практические рекомендации. 2015. 24 с. [Russian Association of Human Reproduction. Use of estrogens in ART programs. Scientific and practical recommendations. 2015. 24 p. (in Russian)].
36. Krieg S.A., Henne M.B., Westphal L.M. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil. Steril.* 2008; 90(1): 65-70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.014>.
37. Stoop D., Baumgarten M., Haentjens P., Polyzos N.P., De Vos M., Verheyen G. et al. Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 42. <https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-10-42>.
38. Башмакова Н.В., Новоселова Е.Н., Назаренко Т.А., Овчинникова М.М., Фетисова Ю.А., Герперт Е.В., Ганихина М.А., Валиуллина Н.Г., Головина Е.О., Щербань М.Р., Семихин А.С., Ползиков М.А., Блинов Д.В. Реальная клиническая практика лечения бесплодия в России: мнение 425 врачей-репродуктологов. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023; 17(6): 680-706. [Bashmakova N.V., Novoselova E.N., Nazarenko T.A., Ovchinnikova M.M., Fetisova Yu.A., Gergert E.V., Ganikhina M.A., Valiullina N.G., Golovina E.O., Shcherban M.R., Semikhin A.S., Polzikov M.A., Blinov D.V. Real clinical practice of infertility treatment in Russia: a collective opinion of 425 reproductiveologists. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023; 17(6): 680-706. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.468>.
39. Ших Е.В. Сравнительные клинико-фармакологические аспекты применения пероральных и трансдермальных форм эстрогенов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2016; 1: 41-6. [Shikh E.V. Comparative clinical pharmacological aspects of oral and transdermal dosage forms of estrogens. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2016; 1: 41-6. (in Russian)].
40. Тетраушвили Н.К., Серов В.Н. Гестагены при беременности высокого риска. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2022; 10(2): 31-8. [Tetrushvili N.K., Serov V.N. Gestagens in high-risk pregnancy. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2022; 10(2): 31-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-31-38>.
41. Сухих Г.Т., Адамьян Л.В., Серов В.Н. и др. Резолюция Экспертного совещания по теме: «Применение гестагенов в репродуктивной медицине. Утверждение протокола многоцентровой программы по изучению предикторов наступления беременности при применении вспомогательных репродуктивных технологий в российской популяции в соответствии с актуальными международными и национальными клиническими рекомендациями (исследование «ИРИС»). *Акушерство и гинекология.* 2019; 12: 218-25. [Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Serov V.N., et al. Resolution of the Advisory Board on the subject: Multicenter Open-Label Observational Program to Research on Predictors of Pregnancy Rate in Assisted Reproductive Technology in the Russian Population According to Actual International and National Guidelines (IRIS study). *Obstetrics and Gynecology.* 2019; (12): 218-25. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.218-225>.
42. Тетраушвили Н.К., Ших Е.В. Эффективность дидрогестерона при угрожающем выкидыше: систематический обзор и метаанализ. *Доктор. Ру.* 2022; 21(5): 53-61. [Tetrushvili N.K., Shih E.V. Efficacy of dydrogesterone in threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Doctor. Ru.* 2022; 21(5): 53-61. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-53-61>.
43. Общая характеристика лекарственного препарата Дюфастон® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, ЛП-№(001546)-(PF-RU) от 22.03.2023. [Product Characteristics of Dufaston® 10 mg film-coated tablets, LP-No.(001546)-(RG-RU) dated 22/03/2023 (in Russian)].
44. Общая характеристика лекарственного препарата Утрожестан® капсулы, 200 мг/1 мг, ЛП-№(005733)-(PF-RU) от 11.06.2024. [Product Characteristics of Utrogestan® 200 mg/1 mg capsules, LP-No. (005733)-(RG-RU) dated 11/06/2024 (in Russian)].
45. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009; 65(Suppl 1): S3-S11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.10.011>.
46. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008; 61(1-2): 171-80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.013>.
47. Rižner T.L., Brožič P., Doucette C., Turek-Etienne T., Müller-Vieira U., Sonneveld E. et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids.* 2011; 76(6): 607-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.043>.
48. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Дж.Х., Макария Н.А., Стулева Н.С., Машкова Т.Я. Патогенетические основы применения терапии естественным прогестероном в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014; 8(2): 79-88. [Bitsadze V.O., Akinshina S.V., Khizroeva J.Kh., Makatsariya N.A., Stuleva N.S., Mashkova T.Ya. The patho-

- genetic basis for using natural progesterone therapy in obstetric practice. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014; 8(2): 79-88. (in Russian)].
49. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2016; 20(41): 1-92. <https://dx.doi.org/10.3310/hta20410>.
 50. Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., Harb H., Middleton L.J., Gallos I.D. et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(19): 1815-24. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1813730>.
 51. Griesinger G., Tournaye H., Macklon N., Petraglia F., Arck P., Blockeel C. et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod. Biomed. Online*. 2019; 38(2): 249-59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.017>.
 52. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н. Экзогенный прогестерон как фактор развития гестационного сахарного диабета. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(1): 38-45. [Kapustin R.V., Arzhanova O.N., Bepalova O.N. Exogenous progesterone as a factor for the development of gestational diabetes mellitus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019; 19(1): 38-45. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20191901138>.
 53. Areeruk W., Phupong V. A randomized, double blinded, placebo controlled trial of oral dydrogesterone supplementation in the management of preterm labor. *Sci. Rep.* 2016; 6: 20638. <https://dx.doi.org/10.1038/srep20638>.
 54. Zheng Z., Armfield B.A., Cohn M.J. Timing of androgen receptor disruption and estrogen exposure underlies a spectrum of congenital penile anomalies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015; 112(52): E7194-203. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1515981112>.
 55. Ott J., Egarter C., Aguilera A. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile. *Gynecol. Endocrinol.* 2022; 38(4): 279-87. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.2016692>.
 56. Tournaye H., Sukhikh G.T., Kahler E., Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 2017; 32(10): 2152. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex266>.
 57. Griesinger G., Blockeel C., Sukhikh G.T., Patki A., Dhorepatil B., Yang D.Z. et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Hum. Reprod.* 2018; 33(12): 2212-21. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey306>.
 58. Griesinger G., Blockeel C., Kahler E., Pexman-Fieth C., Olofsson J.I., Driessen S. et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0241044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044>.
 59. Yang W., Chi H., Yang R., Liu P., Li R., Qiao J. et al. Congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone therapy during in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2023; 120 (Issue 4, Supplement): E72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.222>.
 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=dydrogesterone+ivf>
 61. Patki A. Role of dydrogesterone for luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod. Sci.* 2024; 31(1): 17-29. <https://dx.doi.org/10.1007/s43032-023-01302-z>.
 62. Katalinic A., Noftz M.R., Garcia-Velasco J.A., Shulman L.P., van den Anker J.N., Strauss Iii J.F. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Open*. 2024; 2024(1): hoae004. <https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoae004>.
 63. Quadros R., Puppallwar G., Mane A., Mehta S. Absence of evidence is not evidence of absence for first trimester dydrogesterone-induced birth defects. *Hum. Reprod. Open*. 2024; 2024(2): hoae030. <https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoae030>.
 64. Katalinic A. Reply: Absence of evidence is not evidence of absence for first trimester dydrogesterone-induced birth defects. *Hum. Reprod. Open*. 2024; 2024(2): hoae031. <https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoae031>.
 65. Жукова Д.Я., Ковальская Г.Н. Оригинальные и дженерические лекарственные средства в терапевтической практике. Сибирский медицинский журнал. 2011; 7: 96-102. [Zhukova D.Y., Kovalskaya G.N. The original and generic drugs in medical therapy. *Siberian Medical Journal*. 2011; 7: 96-102. (in Russian)].
 66. Соколов А., Кукус В., Бунятян Н., Родина Т., Прокофьев А., Архипов В., Красных Л., Сокова Е. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. *Врач*. 2015; (10): 32-5. [Sokolov A., Kukes V., Bunatyan N., Rodina T., Prokofiev A., Arkhipov V., Krasnykh L., Sokova E. Therapeutic equivalence, bioequivalence and interchangeability of medicinal products. *Vrach*. 2015; (10): 32-5. (in Russian)].
 67. Стандартный образец Dydrogesterone EP CRS, № Y0001004. [Y0001004 D ydrogesterone European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard].
 68. Стандартный образец USP RS Dydrogesterone (9 β ,10 α -Pregna-4,6-diene-3,20-dione), USP Catalog No.: 1231003, USP Lot No.: R161T0. [USP Reference Standard Dydrogesterone (9 β ,10 α -Pregna-4,6-diene-3,20-dione), USP Catalog No.: 1231003, USP Lot No.: R161T0].
 69. Zarei A., Sohail P., Parsanezhad M.E., Alborzi S., Samsami A., Azizi M. Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(1): 239-46. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4217-4>.
 70. New M.I., Ghizzoni L., Meyer-Bahlburg H., Khattab A., Reichman D., Rosenwaks Z. Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Fertil. Steril.* 2019; 111(1): 13-20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.023>.
 71. Pavlidi O., Kolibianakis E.M. Fertility treatment in women with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. In: Erorter M.E., eds. *Fertility and reproductive outcomes in different forms of congenital adrenal hyperplasia*. Springer, Cham. 2021. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-82591-1_8.
 72. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Преднизолон, таблетки 5 мг, ЛП-№(002720)-(PF-RU) от 10.07.2023. [Instructions for the medical use of the drug Prednisolone tablets 5 mg, LP-No.(002720)-(RG-RU) dated 10/07/2023. (in Russian)].
 73. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Метипред, таблетки 4 мг, П 015709/01 от 25.01.2024. [Instructions for the medical use of the drug Metypred tablets 4 mg, P 015709/01 dated 25/01/2024. (in Russian)].
 74. Slob E.M.A., Termote J.U.M., Nijkamp J.W., van der Kamp H.J., van den Akker E.L.T. Safety of antenatal prednisolone and dexamethasone on fetal, neonatal and childhood outcomes: a systematic review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 109(4): e1328-e1335. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgad547>.
 75. Taylor P.N., Minassian C., Rehman A., Iqbal A., Draman M.S., Hamilton W. et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(10): 3895-902. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1954>.
 76. Kuroda K., Ikemoto Y., Horikawa T., Moriyama A., Ojiro Y., Takamizawa S. et al. Novel approaches to the management of recurrent pregnancy loss: The OPTIMUM (OPTimization of Thyroid function, Thrombophilia, Immunity, and Uterine Milieu) treatment strategy. *Reprod. Med. Biol.* 2021; 20(4): 524-36. <https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12412>.
 77. Общая характеристика лекарственного препарата L-Тироксин 50 Берлин-Хеми, 50 мкг, таблетки, ЛП-№(006003)-(PF-RU) от 26.06.2024. [Product Characteristics of L-Thyroxine 50 Berlin-Chemie 50 μ g tablets, LP-No.(006003)-(RG-RU) dated 26/06/2024 (in Russian)].
 78. Sankoda A., Suzuki H., Imaizumi M., Yoshihara A., Kobayashi S., Katai M. et al. Effects of levothyroxine treatment on fertility and pregnancy outcomes in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thyroid*. 2024; 34(4): 519-30. <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2023.0546>.
 79. Gottwald-Hostalek U., Kahaly G.J. Optimizing levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism during pregnancy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2024; 40(1): 43-9. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2023.2276120>.
 80. Leng T., Li X., Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2022; 38(6): 488-94. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2022.2063831>.
 81. Luo J., Yuan J. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy and neonatal outcomes in subclinical hypothyroidism. *Int. J. Gen. Med.* 2022; 15: 6811-20. <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S366981>.
 82. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М.; 2023: 148-61. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. *Standards of specialized diabetes care*. 11th Edition. Moscow; 2023: 148-61. (in Russian)].
 83. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бурмукулова Ф.Ф., ред. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах. Руководство для врачей. М.: Е-нот; 2024. 336 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Burumkulova F.F., ed. *Endocrine diseases and pregnancy in questions and answers. A guide for doctors*. M.: E-noto; 2024. 336 p. (in Russian)].
 84. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сукарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Никонова Т.В., Суркова Е.В., Кононенко И.В., Егорова Д.Н., Ибрагимова Л.И., Шестакова Е.А., Клефтортова И.И., Скляник И.А., Ярек-Мартынова И.Я., Северина А.С., Мартынов С.А., Викулова О.К., Калашников В.Ю., Бондаренко Ю.Ш., Гомова И.С., Старостина Е.Г., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бондарь И.А., Валеева Ф.В., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Рутяткина Л.А., Суплотова Л.А., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23(25):4-102. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Shamkhalova M.S., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R., Tokmakova A.Y., Nikonova T.V., Surkova E.V., Kononenko I.V., Egorova D.N., Ibragimova L.I., Shestakova E.A., Klefortova I.I., Sklyanik I.A., Yarek-Martynova I.Ya., Severina A.S., Martynov S.A., Vikulova O.K., Kalashnikov V.Y., Bondarenko I.Z., Gomova I.S., Starostina E.G., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Bardymova T.P.,

- Bondar I.A., Valeeva F.V., Demidova T.Y., Mkrtumyan A.M., Petunina N.A., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A., Ushakova O.V., Khalimov Yu.Sh. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020; 23(25): 4-102. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM12507>.
85. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НовоРapid® Пенфилл® от 24.01.2020. [Instructions for the medical use of the drug NovoRapid® Penfill® dated 24/01/2020. (in Russian)].
86. Общая характеристика лекарственного препарата Лантус® SoloStar®, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного введения, ЛП-№(000207)- (РГ-РУ) от 13.06.2024. [Product Characteristics of Lantus® SoloStar® 100 U/ mL solution for subcutaneous injection, LP-No.(000207)-(RG-RU) dated 13/06/2024. (in Russian)].
87. Feig D.S., Donovan L.E., Corcoy R., Murphy K.E., Amiel S.A., Hunt K.F. et al.; CONCEPT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 390 (10110): 2347-59. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32400-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32400-5).
88. Lemaitre M., Faiz K., Baudoux F., Subtil D., Vambergue A. Intermittently scanned continuous glucose monitoring is associated with lower spontaneous abortion rate compared with conventional blood glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: An observational study. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2022; 19(6): 14791641221136837. <https://dx.doi.org/10.1177/14791641221136837>.
89. Majewska A., Stanirowski P.J., Tatur J., Wojda B., Radosz I., Wielgos M. et al. Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial. *Acta Diabetol.* 2023; 60(9): 1171-7. <https://dx.doi.org/10.1007/s00592-023-02091-2>.
90. García-Moreno R.M., Benítez-Valderrama P., Barquiel B., González Pérez-de-Villar N., Hillman N., Lora Pablos D. et al. Efficacy of continuous glucose monitoring on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med.* 2022; 39(1): e14703. <https://dx.doi.org/10.1111/dme.14703>.
91. Scott E.M., Bilous R.W., Kautzky-Willer A. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2018; 20(3): 180-8. <https://dx.doi.org/10.1089/dia.2017.0386>.
92. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> [Federal State Statistics Service (Rosstat). <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (in Russian)].
93. Christianson A. Howson C.P., Modell B. March of Dimes Global Report of Birth Defects: The Hidden Toll of Dying and Disabled Children. White Plains, New York; 2006.
94. BPT: выбор стратегии. Инновационная фармакотерапия. 2021; 3: 30-4. [ART: choosing a strategy. *Innovative pharmacotherapy*. 2021; 3: 30-4. (in Russian)].
95. Репродуктология: Поиск инновационных решений. Инновационная фармакотерапия. 2022; 5(9): 32-8. [Reproductology: Search for innovative solutions. *Innovative pharmacotherapy*. 2022; 5(9): 32-8. (in Russian)].
96. Кузнецова И.В., Григорян А.Н., Геппе Н.А., Коваль-Зайцев А.А. Особенности психосексуального развития детей, рожденных женщинами, получавшими гормональную терапию во время беременности. *Гинекология*. 2015; 17(2): 45-9. [Kuznetsova I.V., Grigoryan A.N., Geppe N.A., Kovsal-Zaytsev A.A. Features of the psychosexual development of children born to women who received hormonal treatment during pregnancy. *Gynecology*. 2015; 17(2): 45-9. (in Russian)].
97. Серов В.Н., Назаренко Т.А., Тапильская Н.И., Тетрашвили Н.К., Ших Е.В. Безопасность гестагенов при лечении бесплодия и во время беременности: новые данные в 2023 г. Заключение экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология*. 2023; 8: 236-9. [Sеров В.Н., Nazarenko T.A., Tapilskaya N.I., Tetruashvili N.K., Shikh E.V. Progestogens safety in the treatment of infertility and during pregnancy: new data in 2023. Position of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; (8): 236-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.196>.

Информация об авторах:

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки России, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва); g_sukhikh@oparina4.ru

Серов Владимир Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент РОАГ, главный н.с. организационно-методического отдела службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); v_serov@oparina4.ru

Андреева Маргарита Дарчиевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России (Краснодар); andreeva_md@mail.ru

Артумук Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России (Кемерово); artymuk@gmail.com

Базина Марина Ивановна, д.м.н., доцент, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Министерства здравоохранения Красноярского края; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск)

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); i_baranov@oparina4.ru

Башмакова Надежда Васильевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, главный н.с. ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России; главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа (Екатеринбург); BashmakovaNV@niomm.ru

Безенарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург); bez-vitaly@yandex.ru

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, БУ ВО ХМАО «Сургутский государственный университет»; главный врач, БУ ХМАО «Сургутский клинический перинатальный центр» (Сургут); ag_krc@admsurgut.ru

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва); gerpe@mail.ru

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); n_dolgushina@oparina4.ru

Зарецкая Надежда Васильевна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической генетики Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); n_zaretskaya@oparina4.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; главный педиатр Центрального федерального округа (Москва); zakharova-rmarno@yandex.ru

Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва); v_zubkov@oparina4.ru

Енькова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» (Воронеж); enkova@bk.ru

Есаян Роза Михайловна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); rozaes@mail.ru

Каткова Надежда Юрьевна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород); katkova_nu@inbox.ru

Квашина Елена Владимировна, к.м.н., врач-репродуктолог, заместитель директора по медицинской части клиники «Центр ЭКО Партус» (Екатеринбург); centreko@ivf-partus.ru

Коган Игорь Юрьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург); iagmail@ott.ru

Корсак Владислав Станиславович, д.м.н., профессор, президент РАРЧ; генеральный директор АО «Международный центр репродуктивной медицины» (Санкт-Петербург); ivf@mcrm.ru

Краснопольская Ксения Владиславовна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОНИИАГ»; медицинский руководитель ООО «Приор Клиника» (Москва); guzmoniiag@gmail.com

Кукарская Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения Тюменской области; заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России; главный врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», заслуженный врач РФ (Тюмень); kukarskay@mail.ru

Молчанова Ирина Владимировна, к.м.н., главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава Алтайского края (Барнаул); molcanova2008@yandex.ru

Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); t_nazarenko@oparina4.ru

Пестова Татьяна Ивановна, к.м.н., заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Челябинск; главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Министерства здравоохранения Челябинской области (Челябинск); glav_vrach6767@mail.ru

Подзолкова Наталия Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Москва); podzolkova@gmail.com

Савельева Ирина Вячеславовна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Омской области (Омск); akusher_omsk@mail.ru

Сазонова Анна Игоревна, к.м.н., сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); anyuta_sazonova@mail.ru

Семенов Юрий Алексеевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Областной перинатальный центр»; главный внештатный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Челябинской области (Челябинск)

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, в.н.с. отдела вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург); tapnatalia@yandex.ru

Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., руководитель 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); tetrauly@mail.ru

Тиселько Алена Викторовна, д.м.н., в.н.с. отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург); alenadoc@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва); walfad@mail.ru

Шамугия Нато Литерверна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; член комитета по образованию РАРЧ; член Европейского Общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) (Москва)

Шахова Марина Александровна, д.м.н., начальник отдела контроля качества в ВРТ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва); m_shakhova@oparina4.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва); chih@mail.ru

Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, д.м.н., профессор, заведующая отделом гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; руководитель Центра «Диагностики и инновационных методов лечения эндометриоза» (Санкт-Петербург); m.yarmolinskaya@gmail.com

Information about the authors:

Gennady T. Sukhikh, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Director of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow), +7(495)438-18-00; g_sukhikh@oparina4.ru

Vladimir N. Serov, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, President of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Chief Scientific Consultant, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow), +7(495)531-44-44; v_serov@oparina4.ru

Margarita D. Andreeva, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Teaching Staff, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnodar); andreeva_md@mail.ru

Natalia V. Artyuk, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia (Kemerovo), +7(384)73-48-56, +7(960)923-33-55; artyuk@gmail.com

Marina I. Bazina, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Freelance Specialist in Reproductive Health of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Health of Russia (Krasnoyarsk)

Igor I. Baranov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Scientific and Educational Program Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow), +7(495)438-94-92; i_baranov@oparina4.ru

Nadezhda V. Bashmakova, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher of Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia; Chief Obstetrician-Gynecologist of the Ural Federal District (Yekaterinburg), +7(343)371-87-68; BashmakovaNV@niiom.ru

Vitalii F. Bezhenar, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Freelance Specialist in Obstetrics and Gynecology (St. Petersburg), +7(812)338-67-44; bez-vitaly@yandex.ru

Larisa D. Belotserkovtseva, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Medical Institute, Surgut State University; Chief Physician, Surgut Clinical Perinatal Center (Surgut); ag_kpc@admsurgut.ru

Natalya A. Geppe, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow); geppe@mail.ru

Natalia V. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director – Head of the Department of the Organization of the Scientific Activities, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow), +7(495)438-49-77 (1362); n_dolgushina@oparina4.ru

Nadezhda V. Zaretskaya, PhD, Head of the Laboratory of Clinical Genetics, Institute of Reproductive Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow); n_zaretskaya@oparina4.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Professional Education, Ministry of Health of Russia; Chief Pediatrician of the Central Federal District of Russia, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow), +7(495) 495-52-38; zakharova-rmapo@yandex.ru

Viktor V. Zubkov, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Head of the Department of Neonatology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Neonatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow); v_zubkov@oparina4.ru

Elena V. Enkova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia (Voronezh); enkova@bk.ru

Roza M. Yesayan, PhD, Head of the Therapeutic Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow); rozaes@mail.ru

Nadezhda Yu. Katkova, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod); katkova_nu@inbox.ru

Elena V. Kvashnina, PhD, Reproductologist, Deputy Director for Medical Affairs, Center IVF Partus Clinic (Yekaterinburg), +7(343)385-57-38; centreko@ivf-partus.ru

Igor Yu. Kogan, Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of RAS, Director of D.O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg), +7(812)679-55-51; iagmail@ott.ru

Vladislav S. Korsak, Dr. Med. Sci., Professor, President of RARH; General Director of JSC International Center for Reproductive Medicine (Saint-Petersburg); +7(812)385-69-85; ivf@mcrm.ru

Ksenia V. Krasnopolskaya, Corresponding Member of RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, MONIIAG; Medical Director of Prior Clinic LLC (Moscow); guzmaniiag@gmail.com

Irina I. Kukarskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Freelance Specialist in Obstetrics and Gynecology of the Department of Health of the Tyumen Region; Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Institute of Maternity and Childhood, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Physician of the Tyumen Regional Perinatal Center, Honored Doctor of the Russian Federation (Tyumen); kukarskay@mail.ru

Irina V. Molchanova, PhD, Chief Physician, Altai Regional Clinical Perinatal Center; Chief Freelance Specialist in Obstetrics and Gynecology in the Altai Territory (Barnaul); +7(903)949-10-64; molcanova2008@yandex.ru

Tatiana A. Nazarenko, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Reproductive Medicine, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow), +7(495)531-44-44; t_nazarenko@oparina4.ru

Tatiana I. Pestova, PhD, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Regional Perinatal Center, Chelyabinsk; Chief Freelance Specialist in Reproductive Health of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region, +7(912)790-88-24; glav_vrach6767@mail.ru

Natalia M. Podzolkova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow), +7(499)748-15-30; podzolkova@gmail.com

Irina V. Saveljeva, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Freelance Specialist in Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Omsk region (Omsk), +7(913)654-35-77; saveljeva_iv_omsk@mail.ru

Anna I. Sazonova, PhD, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow); anyta_sazonova@mail.ru

Yuri A. Semenov, PhD, Chief Physician, Regional Perinatal Center; Chief Freelance Obstetrician-Gynecologist of Ministry of Health of Chelyabinsk Region (Chelyabinsk)

Natalia I. Tapilskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher at the Department of Assisted Reproductive Technologies, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg), +7(921)933-61-26; tapnatalia@yandex.ru

Nana K. Tetruashvili, Dr. Med. Sci., Head of the 2nd Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow); tetrauly@mail.ru

Alena V. Tiselko, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Department of Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg); alenadoc@mail.ru

Valentin V. Fadeev, Corresponding Member of RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Endocrinology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow); walfad@mail.ru

Nato L. Shamugia, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Member of the RAHR Education Committee; Member of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (Moscow)

Marina A. Shakhova, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Quality Assurance at ART, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow), +7(495)53144-44; m_shakhova@oparina4.ru

Evgeniya V. Shikh, Dr. Med. Sci., Professor; Director of Institute of Professional education, Head of the Department of Clinical Pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow), +7(499)248-05-53; chih@mail.ru

Maria I. Yarmolinskaya, Dr. Med. Sci., Professor of RAS, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (St. Petersburg); m.yarmolinskaya@gmail.com

Гиповитаминоз D: клинические дискуссии и новые рекомендации Международного эндокринологического сообщества (предложения Endocrine Society)

Т.Е. Таранушенко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

И.Н. Захарова², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

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

Резюме

В публикации представлена современная информация по витамину D. Наряду с известными рекомендациями по применению витамина D в педиатрической практике, рассмотрены клинические аспекты нового руководства «Витамин D для профилактики заболеваний: руководство по клинической практике Эндокринного общества» 2024 г. Документ создан на основе анализа приоритетных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в общей популяции с учетом систематических обзоров электронных баз данных пациентов и их представителей (при отсутствии показаний к лечению витамином D и без тестирования на 25[OH]D). В работе оценивался эффект «эмпирической добавки», т. е. прием витамина D в дозе, превышающей рекомендуемую норму потребления. В настоящей статье рассматриваются два раздела указанного руководства (акушерский и педиатрический), с результатами аналитического обзора, которые представляют научный интерес, заслуживают внимания практикующих врачей, подтверждают важность профилактики в детском возрасте, а также указывают на необходимость дополнительных исследований по оценке статуса витамина D с долгосрочным наблюдением и персонифицированным подходом в группах детей и подростков, требующих особого внимания. Наряду с данными нового руководства обращено внимание на актуальность российской Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», в которой на основании многоцентрового исследования обозначены современные лечебно-профилактические стратегии по управлению недостаточностью витамина D в нашей стране. Важно, что на фоне продолжающихся дискуссий в разных странах мира российские педиатры имеют научно обоснованный, конкретный и структурированный документ с обзором основных стратегических вопросов и тактических решений по лечению и профилактике гиповитаминоза D.

Ключевые слова: витамин D, профилактика гиповитаминоза D, распространенность, дети, подростки

Для цитирования: Таранушенко ТЕ, Захарова ИН. Гиповитаминоз D: клинические дискуссии и новые рекомендации Международного эндокринологического сообщества (предложения Endocrine Society). *Медицинский совет*. 2024;18(19):22–28. <https://doi.org/10.21518/ms2024-444>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypovitaminosis D: Clinical discussions and new International Endocrine Society guidelines (Endocrine Society recommendations)

Tatiana E. Taranushenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Irina N. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

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

Abstract

The article presents current information on vitamin D. It considers not only well-known recommendations for the administration of vitamin D in paediatric practice, but also the clinical aspects of the new guidelines – Vitamin D for disease prevention: a clinical practice guideline of the Endocrine Society 2024. The document was created using the results of the review of prioritized randomized placebo-controlled trials in general populations, taking into account systematic reviews of electronic databases of patients and their representatives (without an established indication for vitamin D treatment or 25[OH]D testing). The work assessed the effect of “empirical supplementation” defined as vitamin D intake at a dose that exceeds the Dietary Reference Intakes (DRI). This article considers two sections of above guidelines (obstetric and paediatric), alongside with the results of the analytical review, which present some scientific interest, deserve the attention of practicing physicians, confirm the importance of prevention in childhood, as well as indicate the need for further studies on the assessment of vitamin D status using long-term follow-ups and a personalized approach to the groups of children and adolescents that exact very careful attention. Apart from the new guidelines,

attention is drawn to the urgency of the Russian National Program for Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Modern Approaches to the Management, which outlines current treatment and preventive strategies for managing vitamin D deficiency in our country using the results of the multicenter study. It is important that Russian paediatricians have an evidence-based, specific and structured document with a brief look at the main strategic issues and operational decisions on the treatment and prevention of vitamin D hypovitaminosis in contrast to ongoing discussions in different countries of the world.

Keywords: vitamin D, prevention of hypovitaminosis D, prevalence, children, adolescents

For citation: Taranushenko TE, Zakharova IN. Hypovitaminosis D: Clinical discussions and new International Endocrine Society guidelines (Endocrine Society recommendations). *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-444>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема статуса витамина D среди всех возрастных групп населения во всем мире, и особенно в детской популяции, сохраняет высокую актуальность по ряду причин, из которых наиболее существенными являются значительная распространенность гиповитаминоза, дискуссионные вопросы целевого уровня 25(OH)D, недостаточная доказательная база о применении витамина D для профилактики различных (внескелетных) заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии, обозначение показаний для лабораторного обследования на дефицит витамина D, оптимальность дозировок препарата в различных клинических и рутинных ситуациях и т. д.

В Российской Федерации существенный вклад в решение приоритетных задач гиповитаминоза D для педиатрической практики внесли результаты масштабного российского многоцентрового исследования «Родничок» (1 230 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет) с анализом обеспеченности витамином D. Полученные сведения убедительно доказали недостаточность витамина D в наиболее уязвимой группе детей грудного и раннего возраста и представили данные по сниженной концентрации 25(OH)D в плазме крови (21–29 нг/мл) у 24,4% обследованных и дефицит (25(OH)D (≤ 20 нг/мл) в 41,7% наблюдений [1].

Важным аспектом указанного российского проекта является не только обозначенная распространенность недостаточности и дефицита витамина D, но и установленное отсутствие зависимости полученных результатов от географического положения и уровня инсоляции регионов, в которых проживали обследуемые. Наряду с отмеченным фактом недостаточности и дефицита витамина D в исследованной выборке у более чем 2/3 детей младшей возрастной группы, полезным и уникальным выводом выполненного исследования является проведенная оценка эффективности и безопасности курсовой схемы медикаментозной коррекции гиповитаминоза D у детей первых 3 лет жизни, в которой суточная доза холекальциферола назначалась дифференцированно в зависимости от исходного уровня 25(OH)D. Продemonстрирована высокая эффективность предложенной схемы назначения витамина D у детей начиная с первого полугодия жизни: уровень кальцидиола у детей на фоне месячного приема от 1 000 до 4 000 МЕ/сут увеличился с 23,7 нг/мл до 45,5 нг/мл ($p < 0,001$), а доля детей с нормальной обеспеченностью возросла с 33,3 до 74,5% ($p < 0,001$). Прирост уровня

25(OH)D тесно коррелировал с суточной дозой холекальциферола ($r = 0,504$, $p < 0,001$), а медиана прироста показателя кальцидиола у детей на фоне месячного курса приема 1 000 МЕ/сут составила 2,9 нг/мл, 2 000 МЕ/сут – 22,3 нг/мл, 3 000 МЕ/сут – 22,6 нг/мл, 4 000 МЕ/сут – 32,0 нг/мл [2].

В США популяционное исследование NHANES 2011–2014 гг. выявило уровни 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) у 7% детей в возрасте от 1 до 5 лет, у 12% детей 6–11 лет и у 23% 12–19-летних [3]. Более высокая распространенность низкого статуса витамина D наблюдается в Северной Европе, а также в странах с низким и средним уровнем дохода, где у большинства детей концентрация 25(OH)D ниже 10 нг/мл (25 нмоль/л) [4].

ГИПОВИТАМИНОЗ ВИТАМИНА D: КТО В ГРУППЕ РИСКА?

Бесспорным и значимым является факт недостаточного присутствия в рационе питания населения большинства стран натуральных продуктов, богатых витамином D, а также понимание того, что дополнительное поступление витамина D может быть достигнуто как за счет обогащенных продуктов питания, так и назначения витамина D, полученного промышленным путем. Добавление витамина D является недорогим, доступным и приемлемым для здоровых людей, для пациентов с дефицитом D и для групп риска по развитию гиповитаминоза. В педиатрической практике выделяют группы факторов и ряд состояний, имеющих отношение к высокому риску развития гиповитаминоза D:

1. Снижение потребления (включая нерациональное питание) или нарушение синтеза витамина D:

- рождение от матери с дефицитным статусом витамина D;
- недоношенность;
- длительное исключительно грудное вскармливание;
- уменьшение солнечной инсоляции;
- низкое потребление продуктов, содержащих витамин D.

2. Нарушение переваривания и всасывания компонентов пищи: патология кишечника (ВЗК, синдром мальабсорбции, целиакия, недостаточность ПЖ).

3. Прием лекарственных препаратов (ГКС, противосудорожных и др.).

4. Патология почек и печени.

5. Аллергические заболевания.

6. Высокий ИМТ.

7. Ограниченное воздействие солнечного света (недостаток инсоляции).

МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКИ

Клиническая значимость витамина D исторически основана на способности предупреждать и лечить заболевания костей с низким содержанием кальция в сыворотке и низким содержанием фосфатов в сыворотке, а также улучшать минерализацию и предупреждать деформацию костей и мышечную слабость у детей.

Исследования последних лет не только установили вклад витамина D как регулятора кальциевого (минерального) и костного метаболизма, но и позволили обозначить группу биологически активных метаболитов (холекальциферол, эргокальциферол, ситокальциферол, 2,2-дигидроэргокальциферол и др.), которые образуются под действием ультрафиолетовых лучей в коже, поступают в организм человека с пищей и обладают широким спектром эффектов на уровне различных органов и систем. Открытие рецепторов витамина D (VDR) почти во всех тканях человека и тот факт, что активация VDR регулирует экспрессию генов, подобно классическим стероидным гормонам, включая сотни генов, регулируемых витамином D, обеспечивают надежную научную основу для постулирования потенциальной роли витамина D не только при заболеваниях скелета, но и при многих внескелетных хронических заболеваниях, включая рак, аутоиммунные или инфекционные заболевания [5–7].

Значительное число исследований последних лет указали на взаимосвязь между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25[ОН]D) в сыворотке крови и различными патологическими состояниями, в числе которых болезни костно-мышечной системы, злокачественные, аутоиммунные, метаболические, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания. У детей школьного возраста недостаточность витамина D ассоциирована с 3-кратным увеличением патологических состояний, выявленных у одного и того же пациента ($p = 0,008$), т. е. с существенным возрастанием коморбидной нагрузки на организм ребенка, а регулярный прием препаратов витамина D позволяет не только компенсировать дефицит, но и снизить общую заболеваемость детей [8].

Вместе с тем научное сообщество не может с высокой определенностью подтвердить причинно-следственную связь витамина D и различных внескелетных заболеваний. Общий вывод о связи между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и различных последствий для здоровья, основанный на наблюдательных исследованиях, заключается в том, что установлены различия ряда клинических показателей при концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови выше 30 нг/мл и при уровне 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл [9]. По мнению ведущих экспертов, вопрос об оптимальной концентрации 25(ОН)D в сыворотке остается дискуссионным, может варьировать и зависеть от многих причин. Так, исследования по витамину D и сахарному диабету 2-го типа показывают, что уровни 25(ОН)D ≥ 40 нг/мл (100 нмоль/л) являются оптимальными для снижения риска сахарного диабета у лиц с преддиабетом [10].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что оптимальный уровень 25(ОН)D для предотвращения заболевания будет определяться клинической ситуацией

и варьировать в зависимости от основной патофизиологии (например, острые инфекции, хронические заболевания, онкологические заболевания и т. д.) [11, 12].

Различными профессиональными сообществами созданы неоднозначные рекомендации по дозировкам витамина D с профилактической целью. Весьма активно обсуждается вопрос дозы, которая может улучшить некоторые показатели здоровья и являться достаточной для повышения и поддержания концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови *выше 20 нг/мл* (50 нмоль/л) и *выше 30 нг/мл* (75 нмоль/л) у $>99\%$ и $>90\%$ взрослого населения соответственно. В недавнем обзоре, опубликованном в журнале *Nutrients*, исследователями представлены данные об эффективности и безопасности 2 000 МЕ (50 мкг) приема витамина D в день для профилактики и лечения дефицита витамина D во взрослой популяции. Безопасность приема витамина D обсуждается в контексте установления концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови, выше которой существует риск передозировки витамина D. При этом классическим признаком токсичности витамина D является гиперкальциемия, возникающая при концентрации 25(ОН)D в сыворотке свыше 150 нг/мл (375 нмоль/л) или сопутствующая ежедневному приему витамина D в течение длительного времени в дозе более 20 000 МЕ (500 мкг) [13].

Множество публикаций обсуждают причинно-следственные механизмы между концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови и различными нозологиями, что предопределило появление различных рекомендаций по дополнительным дотациям витамина D, а также значительному увеличению лабораторных исследований на 25(ОН)D, в том числе и в педиатрической практике. В значительной части случаев анализы назначаются без достаточных оснований и сопровождаются врачебными советами по повторному тестированию 25-гидроксивитамина D (вплоть до регулярного мониторинга), что сопровождается справедливыми вопросами родителей и специалистов о причинах и пользе такого пристального внимания к витамину D (стоимость анализа 25[ОН]D варьируется от 25 до 100 долларов США в Северной Америке, Южной Америке, Новой Зеландии и Европе; в эти затраты не входят расходы на визиты к врачу для назначения теста, интерпретации результатов теста, а также потенциальная необходимость дополнительного тестирования и посещений врача). Наряду с этим полученные результаты анализов на фоне правильного питания и регулярного приема профилактических доз не требуют принятия каких-либо врачебных решений и приводят в недоумение и замешательство родителей («С какой целью назначалось исследование?»).

ДОЗИРОВАНИЕ ВИТАМИНА D (ДИСКУССИИ ПРОДОЛЖАЮТСЯ)

Недавние клинические исследования внесли значительный вклад в получение большего количества данных по безопасности в этом вопросе и документально подтвердили безопасность дозы 2 000 МЕ (50 мкг) витамина D в день при введении в течение длительного периода времени во взрослых когортах населения [14].

Доза 2 000 МЕ (50 мкг) витамина D составляет около 10% от 20 000 МЕ (500 мкг) витамина D, которые человеческий организм может вырабатывать в оптимальных условиях благодаря индуцированному солнечным светом витамину D. Однако, несмотря на высокую безопасность 2 000 МЕ (50 мкг) витамина D в день, высказываются предостережения, согласно которым витамин D имеет определенный потенциал побочных реакций в зависимости от дозы, режима дозирования (риски возрастают при прерывистом подходе с высокими дозами), а также в определенных пациентских группах [15, 16]. Обращено внимание на существование наследственных патогенных мутаций CYP24A1 (24-гидроксилазы), которые приводят к нарушению катаболизма витамина D и, следовательно, предрасполагают к гиперкальциемии у лиц, принимающих витамин D [17]. Эти патогенные мутации CYP24A1 редки, но их следует учитывать при дифференциальной диагностике гиперкальциемии с низкими концентрациями паратгормона.

Из перечня последних принятых руководств особого внимания специалистов заслуживают клинические рекомендации по использованию витамина D (холекальциферол или эргокальциферол) для снижения риска заболеваний у лиц, не имеющих установленных показаний к лечению витамином D или тестированию на 25(OH)D – «Витамин D для профилактики заболеваний: руководство по клинической практике Эндокринного общества» (документ опубликован в The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024 г.) [18].

КВИНТЭССЕНЦИЯ НОВОГО РУКОВОДСТВА «ВИТАМИН D ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ: РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИННОГО ОБЩЕСТВА»

Междисциплинарная группа клинических экспертов предложила рекомендации на основе систематического обзора литературы, а также обозначила приоритеты по наиболее значимым клиническим проблемам, *связанным с использованием тестирования на витамин D и 25(OH)D для сокращения риска гиповитаминоза D при беременности, преддиабете, а также у детей и подростков (от 1 до 18 лет) и при достижении возраста старше 75 лет.*

Выполненный анализ построен на приоритетных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях в общей популяции с учетом систематических обзоров электронных баз данных пациентов и их представителей (при отсутствии показаний к лечению витамином D и без тестирования на 25(OH)D). В работе оценивался эффект «эмпирической добавки», т. е. прием витамина D в дозе, превышающей рекомендуемую норму потребления, на протяжении периода наблюдения и при отдельных состояниях (беременность и преддиабет).

В настоящей публикации акцентированы результаты этого аналитического обзора (руководства) в отношении беременных женщин, детей и подростков.

1. В акушерском разделе клинических рекомендаций рассмотрен вклад витамина D в течение беременности и предупреждение неблагоприятных исходов. Оценка

«эмпирической добавки» была продиктована рядом показаний, которые обозначены научными литературными ссылками по эффектам витамина D: способность сокращать риск преэклампсии, внутриутробной смертности, преждевременных родов, родов с малыми размерами для гестационного возраста и снижать неонатальную смертность. Известно, что статус питания во время беременности играет решающую роль в перинатальном здоровье ребенка, росте и развитии плода и зависит от циркулирующего в крови 25(OH)D матери в плацентарном метаболизме и переносе метаболитов витамина D [19]. Во время беременности очень низкий статус витамина D ($25[\text{OH}]\text{D} < 10 - 25,3 \text{ нг/мл}$ [$< 25 - 30 \text{ нмоль/л}$]) коррелирует с повышенным риском неонатальных гипокальциемических судорог, кардиомиопатии и неонатального рахита. Описана связь между уровнями $25[\text{OH}]\text{D} < 20 \text{ нг/мл}$ ($< 50 \text{ нмоль/л}$) и повышенным риском гипертензивных расстройств беременных (гестационная гипертензия, преэклампсия, эклампсия и HELLP-синдром). Гипертензивные расстройства во время беременности повышают риск задержки роста плода, рождения детей с малыми размерами для гестационного возраста (SGA) и индуцированных преждевременных родов с потенциально серьезными и пожизненными последствиями для развития костей и мозга ребенка, а также для здоровья матери и ребенка в долгосрочной перспективе, кардиометаболического здоровья [20, 21].

2. Педиатрический аспект обсуждаемого руководства по клинической практике международного эндокринологического сообщества посвящен оценке применения витамина D в детском возрасте. В аналитический обзор включены исследования, в дизайне которых рацион детей и подростков в возрасте от 1 до 18 лет включал витамин D (в «эмпирической дозе», превышающей традиционную норму потребления витамина D с пищей без определения $25[\text{OH}]\text{D}$ в плазме крови) со следующими обоснованиями к получению препарата: предотвращение алиментарного рахита и снижение риска острых инфекций дыхательных путей. Известно, что алиментарный рахит не ограничивается младенческим возрастом. Рахит относят к историческим заболеваниям. Недавние исследования показывают, что заболеваемость достигает 24 на 100 000 пациенто-лет в Северной Америке, Австралии и Европе [22]. В западных странах рахитом в основном страдают дети из групп расовых и этнических меньшинств, а также иммигранты и беженцы западного происхождения, потребляющие питание низкого качества. В странах с низким и средним уровнем дохода на Ближнем Востоке, в Южной Азии и Африке бремя пищевого рахита значительно выше: зарегистрированная распространенность составляет от 1% до 24%. В Турции обследование 946 детей, больных рахитом, выявило пик заболеваемости в возрасте от 0 до 2 лет и от 12 до 15 лет [23].

Недостаток витамина D в детстве определяет предрасположенность к болезням на протяжении всей жизни. Витамин D участвует в профилактике острых респираторных инфекций, которые очень распространены у детей и являются наиболее распространенной инфекционной причиной смерти в первые 5 лет жизни [24]. Обсуждается потенциальная роль витамина D в дополнительных

последствиях для здоровья, влияющих на детство, включая аутоиммунные заболевания, атопию и диабет. Поэтому вопрос продолжения приема витамина D в детстве и подростковом возрасте сохраняет актуальность.

Основные заключения по результатам проведенного анализа и предложенного международного документа «Витамин D для профилактики заболеваний: руководство по клинической практике Эндокринного общества»:

1. Не представлено клинических данных, подтверждающих необходимость рутинного скрининга на 25(OH)D, а также не получено убедительных сведений, определяющих оптимальный целевой уровень 25(OH)D, необходимый для предупреждения заболеваний. Дополнительная дотация витамина D рекомендована для конкретных групп населения:

- детям и подросткам в возрасте до 18 лет для профилактики рахита и потенциального снижения риска инфекций дыхательных путей;
- людям в возрасте 75 лет и старше с целью потенциального снижения риска смертности;
- беременным для уменьшения риска преэклампсии и других состояний;
- людям с преддиабетом для снижения риска развития сахарного диабета.

2. Эмпирическое добавление витамина D является недорогим, осуществимым, приемлемым для всех возрастных групп и не оказывает негативного влияния на показатели здоровья (документирован только один случай симптоматической гиперкальциемии у ребенка, получавшего витамин D).

3. Обозначены показания для дополнительной дотации витамина D в изученных группах по конкретным причинам:

- во время беременности предлагается эмпирический прием витамина D для снижения риска преэклампсии, внутриутробной смертности, преждевременных родов, родов SGA и неонатальной смертности; дозы витамина D, по данным обзора, варьировали от 600 до 5 000 ME (от 15 до 125 мкг) ежедневно, расчетное средневзвешенное значение составило 2 500 ME (63 мкг) в день; оптимальная дозировка витамина D для профилактики осложнений у матери и плода остается неясной;
- здоровым беременным женщинам, у которых отсутствуют установленные показания для тестирования на 25(OH)D (например, гипокальциемия), регулярный скрининг уровня 25(OH)D для принятия решения о назначении витамина D не рекомендуется;
- представленные данные по назначению витамина D в период беременности отличаются от рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по добавлению витамина D во время беременности, которые были опубликованы в 2016 г. и обновлены в 2020 г.; в обновленных рекомендациях также не рекомендован прием витамина D;
- детям и подросткам в возрасте до 18 лет – для профилактики рахита и потенциального снижения риска инфекций дыхательных путей (в отношении острых инфекций дыхательных путей у детей дозы витамина D варьировали от 300 до 2 000 ME (от 7,5 до 50 мкг) в суточном эквиваленте; расчетное средневзвешенное значение составило 1 200 ME (30 мкг) в день);

■ учитывая высокую вероятность очень низкого статуса витамина D у детей (особенно в периоды ускоренного роста) и риск алиментарного рахита, отмечено, что эмпирическое добавление витамина D является обоснованным у детей/подростков в периоды активного роста, особенно при неадекватном уровне витамина (низкая инсоляция, социальное неблагополучие, нерациональное питание с дефицитом приема продуктов, содержащих витамин D и т.д.);

■ в особых группах населения (например, дети с астмой в анамнезе, риском сахарного диабета 1-го типа или впервые возникшим диабетом 1-го типа) должны проводиться адекватные исследования по оценке статуса витамина D с соответствующим долгосрочным наблюдением и персонализированным подходом к назначению витамина D.

4. На основании отсутствия подтверждающих данных экспертная группа не представляет четких доказательств по оптимальному целевому уровню 25-гидроксивитамина D для профилактики гиповитаминоза, поэтому предложено воздержаться от рутинного тестирования у людей, которые не имеют факторов риска и клинических проблем, влияющих на статус витамина D (подчеркнута необходимость дополнительных исследований для определения оптимальных уровней 25(OH)D).

Все перечисленные выше рекомендации не обсуждаются при наличии коморбидной патологии, когда у пациента имеются одновременно несколько заболеваний с единым патогенетическим механизмом или причинно-следственной связью, либо если диагностирована хроническая патология и установлены осложнения, которые обозначены как самостоятельные нозологии; рекомендации не применимы к пациентам с сопутствующими заболеваниями, которые существенно изменяют физиологию витамина D, такими как кишечное шунтирование или воспалительное заболевание кишечника, патология печени, почек и т.д.

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПО ГИПОВИТАМИНОЗУ D В РОССИИ

В Российской Федерации регламентирующим документом, определяющим педиатрические аспекты гиповитаминоза D, является Национальная программа, подготовленная группой экспертов разных специальностей из ведущих клинических и научно-исследовательских центров страны. Вторая редакция Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», опубликованная в 2021 г., включает современную оценку эффективности профилактики и лечения пациентов с разным статусом по витамину D (*таблица*) [25].

Следует обратить внимание на тот факт, что рекомендации ЭНДО составлены группой зарубежных ученых и отражают ситуацию по обеспеченности витамином D европейской популяции. Указанные рекомендации во многом не соответствуют ситуации в РФ. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность недостаточности и дефицита витамина D среди детей в возрасте до 3 лет в РФ составляет 66% [25], а у лиц от 18 до 50 лет – 84,3% [26]. Эта ситуация во многом обусловлена климатическими

- **Таблица.** Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D
- **Table.** Recommendations for cholecalciferol doses to prevent hypovitaminosis D

Возраст	Профилактическая доза	Профилактическая доза для Севера России
От 1 до 6 мес.	1 000 МЕ/сут*	1 000 МЕ/сут*
От 6 до 12 мес.	1 000 МЕ/сут*	1 500 МЕ/сут*
От 1 года до 3 лет	1 500 МЕ/сут	1 500 МЕ/сут
От 3 до 18 лет	1 000 МЕ/сут	1 500 МЕ/сут

Примечание. * – вне зависимости от вида вскармливания (не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании).

условиями – многие регионы РФ большую часть года находятся в зоне низкой инсоляции, не позволяющей обеспечить достаточный синтез витамина D в организме человека, а также соответствующим образом жизни. Помимо этого, надо отметить тот факт, что в большинстве стран Европы, США и Канаде проводится обязательное обогащение витамином D питьевого коровьего молока и других пищевых продуктов, предназначенных как для детей, так и для взрослого населения. В РФ такое обогащение осуществляется только по инициативе некоторых производителей и в недостаточном объеме [27]. Таким образом, в отсутствие государственных программ обогащения витамином D пищевых продуктов массового спроса восполнить его недостаток

можно путем приема биологически активных добавок (БАД) к пище, содержащих холекальциферол [27].

БАД Детримакс® Бэби и Детримакс® Актив представляют собой чистый масляный раствор витамина D3 на основе среднецепочечных триглицеридов без добавления сахара, ароматизаторов, консервантов и красителей. В капле содержится 200 МЕ и 500 МЕ холекальциферола соответственно. Важной особенностью капель Детримакс® является специальный удобный помповый дозатор. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон, что снижает возможность проливания его содержимого и минимизирует случайное увеличение дозы, что особенно важно у детей младшего возраста. Детримакс® Бэби можно использовать у детей, начиная с нуля лет, а Детримакс® Актив – с 3-летнего возраста.

Важно, что на фоне продолжающихся дискуссий в разных странах мира российские педиатры имеют научно обоснованный, конкретный и структурированный документ с обзором основных стратегических вопросов и тактических решений по лечению и профилактике гиповитаминоза D. Последующие исследования, новые знания и результаты, бесспорно, будут расширять представления, потребуют корректив и уточнений по рассматриваемой проблеме.

Поступила / Received 22.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2024
Принята в печать / Accepted 01.10.2024

Список литературы / References

- Захарова ИН, Мальцев СВ, Боровик ТЭ, Яцык ГВ, Малавская СИ, Вахлова ИВ и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(6):30–34. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1198>.
Zakharova IN, Mal'tsev SV, Borovik TE, Yatsyk GV, Malyavskaya SI, Vakhlova IV et al. Vitamin D Insufficiency in Children of Tender Years in Russia: the Results of a Multi-Centre Cohort Study RODNICHOK (2013–2014). *Current Pediatrics*. 2014;13(6):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1198>.
- Захарова ИН, Климов ЛЯ, Мальцев СВ, Малавская СИ, Громова ОА, Курьянинова ВА и др. Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации (результаты исследования РОДНИЧОК-2). *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2017;1(1):73–81. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-nedostatochnosti-vitamina-d-u-detey-rannego-vozrasta-v-rossiyskoy-federatsii-rezultaty-issledovaniya-rodnichok-2>.
Zakharova IN, Klimov LY, Maltsev SV, Malyavskaya SI, Gromova OA, Kuryaninova VA et al. Correction of vitamin D deficiency in young children in the Russian Federation (results of the RODNICHOK-2 study). *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2017;1(1):73–81. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-nedostatochnosti-vitamina-d-u-detey-rannego-vozrasta-v-rossiyskoy-federatsii-rezultaty-issledovaniya-rodnichok-2/>.
- Herrick KA, Storandt RJ, Afful J, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Gahche JJ, Potischman N. Vitamin D status in the United States, 2011–2014. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(1):150–157. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz037>.
- Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr*. 2019;58(1):433–453. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1607-3>.
- Bouillon R, Marcolli C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>.
- Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: A review of the data. *Endocr Connect*. 2021;11(1):e210282. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0282>.
- Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: Evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(2):96–110. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00593-z>.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Захарова ИН, Малавская СИ, Егорова ЕЮ, Лиманова ОА, Семёнов ВА. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных. *Качественная клиническая практика*. 2017;4(4):58–67. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/106>.
Gromova OA, Torshin IYu, Zakharova IN, Malyavskaya SI, Egorova EYu, Limanova OA, Semyonov VA. Vitamin D deficiency and comorbid conditions in children 7–16 years of age: intelligent data analysis. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2017;4(4):58–67. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/106>.
- Grant WB, Al Anouti F, Boucher BJ, Dursun E, Gezen-Ak D, Jude EB et al. A Narrative Review of the Evidence for Variations in Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration Thresholds for Optimal Health. *Nutrients*. 2022;14(3):639. <https://doi.org/10.3390/nu14030639>.
- Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES et al. Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2916–2922. <https://doi.org/10.2337/dc20-1765>.
- McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED et al. Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 60 vs < 20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0199265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199265>.
- Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(12):1234–1243. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2115>.
- Pilz S, Marz W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol*. 2018;9:373. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00373>.
- Adebayo FA, Itkonen ST, Ohman T, Kiely M, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, On Behalf Of The Odin Consortium. Safety of Vitamin D Food Fortification and Supplementation: Evidence from Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Foods*. 2021;10(12):3065. <https://doi.org/10.3390/foods10123065>.
- Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Pilz S. Long-term supplementation with 3200 to 4000 IU of vitamin D daily and adverse events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2023;62(4):1833–1844. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03124-w>.

16. Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: Bolus Is Bogus-A Narrative Review. *JBMR Plus*. 2021;5(12):e10567. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10567>.
17. Cappellani D, Brancatella A, Morganti R, Borsari S, Baldinotti F, Caligo MA et al. Hypercalcemia due to CYP24A1 mutations: A systematic descriptive review. *Eur J Endocrinol*. 2021;186(2):137–149. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0713>.
18. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907–1947. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>.
19. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143–e153. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2602>.
20. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arija V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(1):36–53. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0373-x>.
21. Wong RS, Tung KTS, Mak RTW, Leung WC, Yam JC, Chua GT et al. Vitamin D concentrations during pregnancy and in cord blood: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022;80(12):2225–2236. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac023>.
22. Thacher TD, Pludowski P, Shaw NJ, Mughal MZ, Munns CF, Högl W. Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Rev*. 2016;37:3. <https://doi.org/10.1186/s40985-016-0018-3>.
23. Cesur Y, Doğan M, Ariyucu S, Basaranoglu M, Bektas MS, Peker E et al. Evaluation of children with nutritional rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(1-2):35–43. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.108>.
24. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047–2064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0).
25. Боровик ТЭ, Громова ОА, Захарова ИН, 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., испр. и доп. М.: ПедиатрЪ; 2021. 116 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/slvvay>.
26. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Катамадзе НН, Поваляева АА, Трошина ЕА. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(4):4–12. <https://doi.org/10.14341/osteo12701>.
27. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Катамадзе НН, Поваляева АА, Трошина ЕА. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(4):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12701>.
27. Коденцова ВМ, Рисник ДН. Факторы, влияющие на эффективность применения витамина D. *Лечащий врач*. 2024;27(5):62–70. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.011>.
27. Kodentsova VM, Risnik DN. Factors affecting the effectiveness of vitamin D supplementation. *Lechaschi Vrach*. 2024;27(5):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.011>.

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:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; tetar@rambler.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznayak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tetar@rambler.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru

Клиническое наблюдение новорожденного ребенка с туберозным склерозом

Н.Л. Гуревич^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8309-2398>, reinarlis@mail.ru

Т.М. Черкасова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6841-7134>, tanechka.cherkasova.2013@mail.ru

А.Б. Казанина¹, <https://orcid.org/0009-0006-2320-4964>, asia_kor@mail.ru

К.Д. Видершпан², kshesha-v@mail.ru

¹ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

² Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 656019, Россия, Барнаул, ул. Гушина, 179

Резюме

Болезнь Бурневилля – Прингла (туберозный склероз) – мультисистемное, генетически детерминированное заболевание, манифестирующее преимущественно в детском возрасте и проявляющееся образованием в различных органах и тканях доброкачественных новообразований (гамартом). Туберозный склероз относится к редким (орфанным) заболеваниям. Распространенность туберозного склероза среди новорожденных варьирует от 1 : 6000 до 1 : 10000. Наследуется данная патология по аутосомно-доминантному типу. В статье представлен анализ клинического случая новорожденного ребенка с туберозным склерозом, особенностью которого является диагностика заболевания в ходе пренатального ультразвукового скрининга в третьем триместре с выявлением множественных объемных образований головного мозга и сердца плода. Подтверждение диагноза в раннем неонатальном периоде основано на наличии первичных (больших) диагностических критериев: множественные рабдомиомы сердца, туберы головного мозга и гамартмы сетчатки. Диагноз был выставлен преимущественно на основании данных эхографических методов исследования, которые продемонстрировали свою эффективность в выявлении типичных признаков данного заболевания в перинатальном периоде. Врачи-неонатологи должны быть насторожены в отношении детей с рабдомиомами сердца, выявляемыми пренатально, в связи с тем, что данная опухоль сердца с высокой вероятностью сочетается с туберозным склерозом и является его диагностическим маркером. Помимо поражения сердца ранний дебют заболевания в перинатальном и постнатальном периодах проявляется в поражении ЦНС. Пациентам с туберозным склерозом требуется пожизненное наблюдение с первых дней жизни мультидисциплинарной команды специалистов с особым вниманием к жизнеугрожающим осложнениям (прогрессирующая гидроцефалия, эпилептический статус, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность). Ведение пациента с такой патологией является сложной мультидисциплинарной проблемой.

Ключевые слова: новорожденный, факоматоз, туберозный склероз, гамартома, рабдомиома

Для цитирования: Гуревич НЛ, Черкасова ТМ, Казанина АБ, Видершпан КД. Клиническое наблюдение новорожденного ребенка с туберозным склерозом. *Медицинский совет*. 2024;18(19):30–37. <https://doi.org/10.21518/ms2024-360>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of a newborn with tuberous sclerosis

Natalia L. Gurevich^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8309-2398>, reinarlis@mail.ru

Tatiana M. Cherkasova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6841-7134>, tanechka.cherkasova.2013@mail.ru

Anastasia B. Kazanina¹, <https://orcid.org/0009-0006-2320-4964>, asia_kor@mail.ru

Ksenia D. Vidershpan², kshesha-v@mail.ru

¹ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

² Altai Regional Clinical Center for the Protection of Motherhood and Childhood; 179, Gushchin St., Barnaul, 656019, Russia

Abstract

Bourneville-Pringle disease or tuberous sclerosis is a multisystem, genetically determined disease that manifests mainly in childhood and is manifested by the formation of benign neoplasms (hamartomas) in various organs and tissues. Tuberous sclerosis is a rare (orphan) disease. The prevalence of tuberous sclerosis among newborns ranges from 1:6000 to 1:10000. Tuberous sclerosis is inherited in an autosomal dominant manner. An analysis of a clinical case of a newborn child with tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle disease) is presented. The peculiarity of the presented observation is the diagnosis of the disease during prenatal ultrasound screening in the third trimester with the identification of multiple space-occupying formations in the brain and heart of the fetus. Confirmation of the diagnosis in the early neonatal period is based on the presence of primary (major) diagnostic criteria: multiple cardiac rhabdomyomas, brain tubera and retinal hamartomas. The diagnosis was made primarily on the basis of data from echographic research methods, which have demonstrated their effectiveness in identifying typical signs of this disease in the perinatal period. Neonatologists should be wary of children with cardiac rhabdomyomas detected prenatally, due to the fact that this cardiac tumor is highly likely to be combined with tuberous sclerosis and is its diagnostic marker. In addition to heart damage, the early onset of the disease in the perinatal and postnatal periods manifests itself in damage to the central nervous system. Patients with tuberous sclerosis require lifelong monitoring from the first days of life by a multidisciplinary team of specialists with special attention to life-threatening complications (progressive hydrocephalus, status epilepticus, renal failure, respiratory failure). Managing a patient with this pathology is a complex multidisciplinary problem.

Keywords: newborn, phacomatoses, tuberous sclerosis, hamartoma, rhabdomyoma

For citation: Gurevich NL, Cherkasova TM, Kazanina AB, Vidershpan KD. Clinical case of a newborn with tuberous sclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-360>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз (ТС) – это генетически обусловленное заболевание из группы факотозов с полиморфной клинической картиной, характеризующееся формированием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах и системах, включая кожу, центральную нервную систему, сердце, легкие и почки [1].

ТС представляет собой редкое заболевание с частотой в популяции – 1 : 10 000, а в период новорожденности – 1 : 6000 [1, 2]. Широкий спектр клинических симптомов не всегда позволяет заподозрить это заболевание, особенно в связи с низкой частотой встречаемости в практической деятельности врача-неонатолога и отсутствием настороженности, а также недостаточным обследованием пациентов [1, 3].

Диагностика ТС основывается на выявлении клинических и генетических маркеров. Наличие мутаций в локусах TSC1 и TSC2 признается главнейшим этиологическим фактором данного заболевания. Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберозного склероза» все клинические признаки делятся на 11 первичных (больших) и 6 вторичных (малых). Первичные признаки представлены специфическими кожными проявлениями (не менее 3 ангиофибром лица или фиброзных бляшек на лбу; не менее 3 гипопигментных пятен размером более 5 мм; участок «шагреневой кожи»), поражениями ЦНС в виде кортикальных дисплазий (туберов, миграционных трактов), субэпендимальных узлов (СЭУ), субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы (СЭГА), а также гамартмы сетчатки, рабдомиомы сердца, множественных ангиомиолипом почек, лимфангиолейомиоматоза легких. Вторичные признаки включают пятна «конфетти» на коже, углубления эмали зубов, фибромы полости рта, ахроматический участок сетчатки глаза, множественные кисты почек, гамартмы внутренних органов. Диагноз ТС выставляется лечащим врачом по совокупности двух первичных или одного первичного и двух и более вторичных признаков [1, 4, 5].

В литературе описаны случаи ТС у детей раннего возраста. Цель этого исследования состоит в том, чтобы сообщить о случае ранней диагностики ТС в перинатальном периоде. Наблюдение и обследование пациента проводилось в перинатальном центре третьего уровня.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Новорожденный Ш. родился на сроке 39/1 нед. от первой беременности первых родов. Матери 21 год, брак зарегистрирован, семья проживает в труднодоступном и малонаселенном районе. Семейный анамнез

не отягощен, случаи врожденных аномалий, пороков развития и уродств женщина отрицала. Соматические заболевания матери: вегетососудистая дистония по гипотоническому типу и железодефицитная анемия I степени. С 29-й нед. беременности был диагностирован гестационный сахарный диабет, компенсированный диетой. Во время беременности проводились ультразвуковые исследования в скрининговые сроки согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Во время 3-го скринингового ультразвукового исследования (срок гестации 31/3 нед.) у плода обнаружены множественные объемные образования головного мозга и сердца без признаков нарушения гемодинамики. В рамках перинатального консилиума женщина проконсультирована в ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина». По заключению сердечно-сосудистого хирурга прогноз на пренатальном этапе определить не представлялось возможным. Нейрохирургом было рекомендовано проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением после родоразрешения.

Роды срочные, через естественные родовые пути, физиологические. Безводный промежуток составил 35 мин, околоплодные воды светлые. Ребенок родился с массой 3130 г и длиной тела 53 см, окружность головы 35 см, что соответствует должностным значениям антропометрических параметров в 39/1 нед. гестации. Оценка по шкале Апгар – 6/8 баллов. После рождения состояние ребенка оценивалось как тяжелое в связи с выявленными антенатально множественными объемными образованиями головного мозга и сердца. При осмотре кожные покровы розовые, цианоз носогубного треугольника. В левой локтевой области и подмышечной впадине имелись три гипопигментированных участка кожи, диаметром 0,5 см. Родовая конфигурация головы, большой родничок 3 × 3 см. Отмечалось снижение мышечного тонуса, нестойкость физиологических рефлексов. В легких дыхание равномерное, хрипы не выслушивались, частота дыханий 44 в мин. Пульсовая волна на верхних и нижних конечностях удовлетворительная. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 134 удара в мин, короткий систолический шум по левому краю грудины, без иррадиации за пределы сердца. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Половые органы сформированы по мужскому типу, яички опущены в мошонку, анус есть. Пищевод проходим. Предварительный диагноз «множественные объемные образования головного мозга и сердца (рабдомиомы). Доношенный к сроку гестации 39/1 нед.». В условиях транспортного кувеза новорожденный был переведен в отделение

● **Таблица 1.** Показатели клинического анализа крови

● **Table 1.** Indicators of clinical blood analysis

Сут. жизни	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $10^{12}/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	П, %	Э, %	С, %	Л, %	М, %	Тг, $10^3/л$	Рет, %
1-е	190	5,17	7,99	-	2	59	29	10	175	1
3-и	199	5,32	10,7	-	4	48	39	9	173	1
7-е	179	4,89	10,8	-	1	26	66	7	277	1

● **Таблица 2.** Показатели биохимического анализа крови

● **Table 2.** Indicators of biochemical blood analysis

Сут. жизни	Общий белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	Общий билирубин, ммоль/л	Прямой	АЛТ/АСТ
1-е	47,3	3,37	3,05	74,7	4,60	135,1	-	41,9	7,6	21,7/126,3
3-и	52,4	3,0	-	76,8	-	140,3	2,45	268,7	10,5	22,4/125,7
7-е	44,4		2,10	64,8	5,04	136,9	2,43	257,9	13,6	19,4/50,4

реанимации и интенсивной терапии. Проведенные лабораторные исследования в первые сутки жизни представлены в *табл. 1, 2*.

СРБ: 1-е сут. жизни – 6,60 мг/л; 3-и сут. жизни – 5,74 мг/л; 7-е сут. жизни – 0,59 мг/л.

Серологические исследования крови на внутриутробные инфекции на 6-е сут. жизни: ПЦР ДНК EBV; ЦМВ; ВПГ не обнаружены; ИФА тохо отрицательно; ИФА ЦМВ отрицательно; ИФА ВПГ IgM отрицательно, IgG копий клеток – 14,91, индекс авидности – 80,42%. Посев крови на флору – роста нет.

Инструментальные методы исследования в первые дни жизни. Эхокардиография: в полости левого желудочка (ЛЖ) по боковой стенке и области верхушки лоцируются множественные объемные образования размерами $17 \times 7 \times 10$ и $12,7 \times 8$ мм, а также $8,6 \times 6,8$ мм в толще межжелудочковой перегородки (МЖП) без признаков внутрижелудочковой обструкции. Размеры и показатели общей сократимости ЛЖ в пределах нормы, фракция выброса (ФВ) 69%. Заключение: «Рабдомиомы сердца» (*рис. 1*).

Нейросонография: визуализируются множественные очаговые образования в проекции боковых желудочков головного мозга с повышением эхогенности в перивентрикулярной области. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов выявлены: деформация желчного пузыря, двухсторонняя пиелозктазия, повышение эхогенности паренхимы и синусов обеих почек. По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости патологических признаков не обнаружено. Состояние ребенка в динамике оценивалось как стабильное, в респираторной поддержке не нуждался и на 2-е сут. жизни для последующего обследования и наблюдения был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Ребенок был осмотрен узкими специалистами. Кардиологом был выставлен диагноз «Множественные рабдомиомы левого и правого желудочка, МЖП без обструкции выходного отдела, НК 0 ст.». При осмотре глазного дна врачом-офтальмологом был выявлен еще один первичный (большой) признак

туберозного склероза: ватообразные очаги по всей поверхности сетчатки – гамартомы сетчатки ОУ (*рис. 2*).

По результатам МРТ головного мозга с контрастированием на 7-е сут. жизни выявлены множественные очаговые изменения в интра-, субкортикальных и паравентрикулярных отделах вещества мозга лобных, теменных, височных и затылочных долей с признаками кистозной дегенерации с вовлечением базальных ядер, ствола; субэпендимальных узловых образований в области боковых желудочков (*рис. 3*).

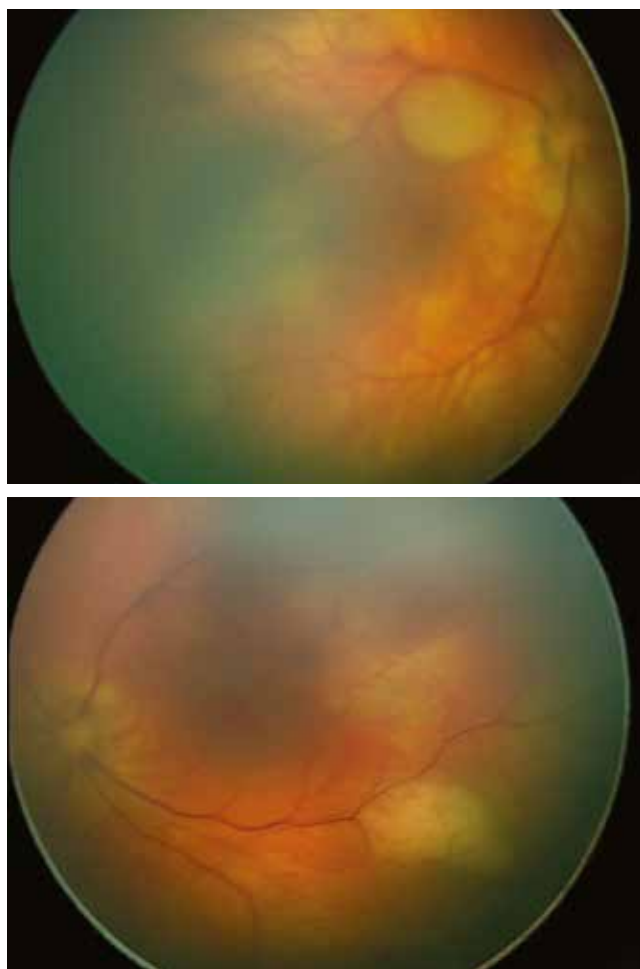
Диагноз «Туберозный склероз» был выставлен по совокупности трех выявленных диагностических лабораторных критериев, характерных для данного заболевания: множественные рабдомиомы сердца, туберы головного мозга и гамартомы сетчатки и клинических – гипопигментные пятна. Эти критерии относятся к первичным (большим). Учитывая вероятность возникновения осложнений проводилась эхокардиография в динамике, с помощью которой оценивалось состояние объемного образования в полости ЛЖ, его размеры и отношение к выходному отделу желудочка. Размеры рабдомиом на 3-и и 14-е сут. жизни не имели существенных различий, признаков внутрижелудочковой обструкции не зафиксировано. На ЭКГ выявлен переменный синусовый ритм с тахикардией на фоне беспокойства, диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда. Нейросонография не показала отрицательной динамики на 5-е сут. жизни. Была осуществлена телемедицинская консультация с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, в ходе которой было рекомендовано проведение многоканальной ЭЭГ для исключения субклинических эпилептических приступов и при выявлении эпиактивности решение вопроса о назначении противосудорожной терапии для сохранения когнитивных функций. Также рекомендовано генетическое консультирование семьи, проведение анализа на поиск мутации генов TSC1 и TSC2. Видеомониторирование ЭЭГ в возрасте 8 сут. жизни типичной

● **Рисунок 1.** Рабдомиомы сердца
● **Figure 1.** Cardiac rhabdomyomas



эпилептиформной активности не регистрировало и эпилептических состояний во время исследования не отмечалось. Ребенок выписан из перинатального центра на амбулаторный этап в возрасте 14 сут. жизни на грудном вскармливании с адекватной прибавкой массы тела. Ребенок наблюдался по месту жительства, по направлению участкового врача-педиатра в 2 мес. был консультирован

● **Рисунок 2.** Гамартома сетчатки
● **Figure 2.** Retinal hamartoma



● **Рисунок 3.** Субэпендимальные узловые образования
● **Figure 3.** Subependymal nodular lesions



специалистами детского краевого консультативно-диагностического центра (КДЦ). Жалоб со стороны матери нет. Вскармливание естественное, прибавки в массе тела достаточные (масса тела 5670 г, окружность головы 39,5 см). Самочувствие не нарушено. Особо обращают внимание изменения со стороны нервной системы: голова долихоцефалической формы, выражен венозный рисунок,

передний родничок 3×3 см, не выбухает. Мышечный тонус с рук и ног, физиологические безусловные рефлексы снижены. Эмоции отсутствуют: не фиксирует взгляд, нет улыбки, реакции слежения за предметом. Задержка психомоторного и доречевого развития. Из результатов проведенных инструментальных методов обследования: при ЭЭГ обращало на себя внимание замедление внутристволового проведения на понто-мезэнцефальном уровне с двух сторон при проведении АСВП (акустические стволые вызванные потенциалы); НСС – в проекции хвостатого ядра слева выявлен очаг размером $11,6 \times 4$ мм, справа 2 очага размерами 3×4 и $3,5 \times 2,7$ мм. Повторный осмотр в возрасте 4 мес. жизни: за это время увеличилось число гипопигментных пятен на коже туловища и конечностей. По заключению врача-невролога и врача-логопеда выставлен диагноз «Задержка психомоторного и доречевого развития». НСС показала, что в головном мозге сохраняются ранее выявленные объемные образования, но без увеличения их размеров в динамике, по доплерографии сосудов головного мозга – без гемодинамических нарушений. При видеомониторинге ЭЭГ зафиксировано общее замедление корковой ритмики, эпилептических состояний за время проведения дневного мониторинга не отмечалось. В возрасте 5 мес. жизни у ребенка на коже появился участок «шагреневой кожи» в области поясницы плотной консистенции, желтовато-коричневого цвета, умеренно выступающий над поверхностью окружающей кожи. И в этот же период произошел дебют серийных эпилептических приступов. На терапии препаратом вальпроевой кислоты в течение 2 нед. эффекта не было, смена противосудорожной терапии на необратимый селективный ингибитор GABA-аминотрансферазы (вигабатрин) дала положительный эффект, приступы купировались (доза 500 мг/сут). В возрасте 7 мес. жизни ребенок проконсультирован в НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева. По данным ЭхоКГ выявлено функционирующее овальное окно, эконегативные образования в ЛЖ до 3,5 мм, в ПЖ около свободной стенки до 4,5 мм – без признаков обструкции. Размеры полостей сердца в пределах нормы. При МРТ-исследовании головного мозга сохраняется картина ТС с наличием кортикальных и субкортикальных туберсов, СЭУ. Проводился видеомониторинг ЭЭГ дневного сна и бодрствования в течение 4 ч на фоне противосудорожной терапии вигабатрином в дозе 1000 мг/сут. В ходе исследования в период бодрствования зарегистрирована низкосинхронизированная региональная эпилептиформная активность в левой теменно-центральной и теменно-центрально-височной областях. В период сна также зарегистрирована низкосинхронизированная мультирегиональная эпилептиформная активность, преимущественно по левому полушарию. Эпилептических приступов не зарегистрировано. При осмотре глазного дна в парамакулярной области справа и слева выявлены округлые сероватые образования диаметром 1,5 ДЗН и 2-3 ДЗН соответственно. Пациенту было рекомендовано продолжить постоянный длительный прием противосудорожной терапии и динамическое наблюдение по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Туберозный склероз – это генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы [1]. Причина ТС обусловлена мутациями в генах TSC1 или TSC2, которые в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. Основное звено патогенеза ТС – мутация генов (TSC1 или TSC2) и потеря ингибирующей функции белков – гамартина и туберина на киназу mTOR. Происходит усиление роста и пролиферации клеток, активация ангиогенеза и формирование гамартм (от греч. *hamarta* – ошибка) с 7–20-й нед. внутриутробного развития [5]. Гигантские дисморфные клетки мигрируют из зародышевой зоны и на своем пути останавливаются в различных отделах мозга, формируя там опухоли из незрелой эмбриональной ткани [6]. У наблюдаемого нами ребенка при проведении анализа на мутации генов TSC1 и TSC2 выделена мутация гена TSC1, при которой заболевание течет мягче. Факторы риска отсутствуют, т.к. заболевание генетическое (многогенное). Ранний дебют заболевания в данном клиническом случае проявился в антенатальном периоде преимущественно поражением ЦНС (субэпендимальные узлы боковых желудочков), сердца (рабдомиомы) [7, 8]. При рождении у наблюдаемого нами новорожденного выявлены клинические признаки – гипопигментированные участки кожи диаметров 5 мм и гамартмы сетчатки. Туберы представляют собой участки фокальной корковой дисплазии со сниженным числом ГАМК-эргических нейронов и характеризуются потерей классической 6-слойной цитоархитектуры коры мозга. Неблагоприятным с прогностической точки зрения фактором является наличие более 8 туберов: вероятность развития эпилепсии в раннем возрасте очень высока [1]. У данного ребенка к 4-м мес. жизни при МРТ-исследовании головного мозга сохраняется картина ТС с наличием кортикальных и субкортикальных туберсов, СЭУ, но тубер был «немой» – незпилептогенный. В 5 мес. жизни произошел дебют серийных эпилептических приступов. При видеомониторинге ЭЭГ зарегистрирована низкосинхронизированная региональная эпилептиформная активность в левой теменно-центральной и теменно-центрально-височной областях. Причина эпилептических приступов связана с нарушением функции TSC1, что приводит к повышенной экспрессии инотропных рецепторов к глутамату, нарушению процессов возбуждения и торможения в ЦНС и формированию очагов эпилептической активности [6, 9]. Судороги у ребенка резистентны к препарату вальпроевой кислоты. Смена противосудорожной терапии на необратимый селективный ингибитор GABA-аминотрансферазы (вигабатрин) дала положительный эффект, приступы купировались (доза 500 мг/сут). После рождения у ребенка клинические признаки дебюта заболевания с поражением нервной системы в виде инфантильных спазмов, синдрома Веста, кожных проявлений, задержки

психомоторного развития манифестировали на первом году жизни [10]. Выявление СЭУ решает вопрос дифференциальной диагностики с другими заболеваниями метаболического, эндокринного или инфекционно-воспалительного генеза. Очаговые изменения паренхимы мозга могут формироваться и после перенесенных внутриутробных инфекций, таких, например, как цитомегаловирусные инфекции, герпес или токсоплазмоз. Проведенные серологические исследования крови у данного ребенка на внутриутробные инфекции исключили инфекционный процесс, связанный с поражением нервной системы. Область БЖМ и субэпендимальные зоны являются наиболее доступными для визуализации у детей, что позволяет выявить деформацию стенок боковых желудочков за счет субэпендимально расположенных узлов [11]. Если определяется более одного СЭУ с характерной деформацией стенок БЖМ, то диагноз ТС не вызывает сомнений [12]. Согласно литературным данным, изменения в головном мозге при ТС часто сочетаются с нахождением сердечных рабдомиом, что и было выявлено у наблюдаемого нами ребенка. По разным источникам, от 60 до 80% случаев рабдомиом связаны с ТС [2]. Рабдомиомы сердца выявлены в антенатальном периоде с локализацией в ЛЖ в толще МЖП без признаков внутривентрикулярной обструкции. После рождения отмечается остановка в росте рабдомиом, о чем свидетельствуют данные эхокардиографии, которые проводились в динамике. Согласно литературным данным, после 32-й нед. гестации в клетках рабдомиом запускается процесс апоптоза под действием протеина убиквитина, что приводит к регрессии опухоли. Опухоль никогда не малигнизирует и не метастазирует [11]. Но некоторые рабдомиомы могут вызывать тяжелые формы нарушения ритма и нарушения гемодинамики из-за внутрисердечной обструкции или деформации проводящей системы сердца [13]. Высокий уровень спонтанного обратного развития рабдомиом в постнатальном периоде, вероятно, связан еще и с уменьшением эффектов материнского эстрогена и потерей постнатального митотического потенциала клеток рабдомиом. Таким образом, особенность сердечных рабдомиом заключается в высоком уровне их регрессирования, часто полном исчезновении в раннем детстве [11]. Основной регресс опухоли происходит в 70% случаев в возрасте до 4 лет [2]. Морфологическое подтверждение диагноза не требуется при нахождении множественных некальцифицированных образований сердца у новорожденных и детей раннего возраста, особенно в сочетании с другими клиническими признаками ТС [1]. На фоне регрессирования рабдомиом в первые годы жизни у детей с ТС поражение ЦНС становится доминирующим [13]. В рассматриваемом нами клиническом случае у новорожденного ребенка помимо поражения головного мозга и сердца были выявлены множественные объемные образования сетчатки обоих глаз. Гамартомы сетчатки выявляются более чем у половины пациентов и могут быть как с одной, так и с обеих сторон [7]. Данные образования характеризуются эндофитным ростом, в некоторых случаях с течением времени подвергаются кистозной дегенерации с формированием гиалиновых и кальциевых включений. В большинстве случаев наличие гамартом бессимптомно,

их размеры в течение жизни не меняются либо со временем возможен регресс. Осложнения, приводящие к снижению зрения, развиваются редко [5, 7]. ТС относится к заболеваниям с прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом, с формированием нарушений функций организма, в том числе психических и ментальных [1, 5, 14, 15], что имеет место у наблюдаемого нами ребенка. При ранней диагностике заболевания и своевременном начале лечения есть возможность улучшить прогноз и качество жизни пациентов [2]. В 2012 г. был зарегистрирован препарат Эверолимус, который является ингибитором сигнального пути mTOR. Использование данного препарата приводит к снижению роста опухолей в головном мозге, сокращению рабдомиом сердца большого объема, вызывающих гемодинамические изменения и нарушения ритма [14]. Имеются многоцентровые ретроспективные исследования по эффективности и возможности лечения этим препаратом [9, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее оптимальным периодом для диагностики ТС, по нашему мнению, является перинатальный период в связи с возможностью выявления характерных диагностических признаков заболевания. Но по приказу МЗ РФ от 20.10.2020 № 1130н исключено проведение третьего скрининга как обязательного. Поэтому при манифестации аномалий развития после 21-й нед. беременности эти изменения плода могут остаться недиагностированными.

В связи с тем что ТС является орфанным заболеванием с относительно поздним дебютом клинических проявлений и быстрым наступлением инвалидизации пациента, большую значимость имеет вопрос возможности проведения скрининговых эхографических исследований головного мозга и сердца всем новорожденным в родовспомогательных учреждениях.

Учитывая основные клинические критерии ТС, обязательными элементами диагностического поиска должны быть тщательный осмотр кожных покровов пациента, такие инструментальные методы обследования, как электрокардиография и эхокардиография, УЗИ органов брюшной полости и почек, для выявления образований в ЦНС – нейросоноскопия и МРТ. Высокая вероятность возникновения эпилептической активности диктует необходимость включения ЭЭГ в план обследования пациента. Для выявления конкретной мутации используется генетическое тестирование, что помогает определить прогноз течения болезни и риск развития возможных осложнений ТС.

С учетом обнаруженных при обследовании симптомов заболевания, всем пациентам с диагнозом «туберозный склероз» требуется длительное, в течение всей жизни, наблюдение врачами различных специальностей. Несомненно, особое внимание специалистов должно быть направлено на предотвращение и купирование жизнеугрожающих осложнений, которые крайне вероятны у таких больных. 

Поступила / Received 16.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2024
Принята в печать / Accepted 26.08.2024

Список литературы / References

- Дорофеева МЮ, Белоусова ЕД, Пивоварова АМ. Рекомендации по диагностике и лечению tuberозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):58–74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sdijgz>.
Dorofeeva MYu, Belousova ED, Pivovarova AM. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(3):58–74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sdijgz>.
- Dahdah N. Everolimus for the treatment of tuberous sclerosis complex-related cardiac rhabdomyomas in pediatric patients. *J Pediatr*. 2017;190(7):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.076>.
- Гамирова РГ, Князева ОВ, Гадиева АР, Билялова СМ. Болезнь Бурневилля – Прингла: клинический случай из практики детского невролога. *Практическая медицина*. 2017;1(1):157–161. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/bolezni-burnevillya---pringla-klinicheskij-sluchaj-iz-praktiki-detskogo-nevrologa>.
Gamirova RG, Knyazeva OV, Gadieva AR, Bilalova SM. Bourneville – Pringle disease: a clinical case report from pediatric neurologist practice. *Practical Medicine*. 2017;1(1):157–161. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/bolezni-burnevillya---pringla-klinicheskij-sluchaj-iz-praktiki-detskogo-nevrologa>.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657–668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61279-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61279-9).
- Portocarrero L, Quental K, Samorano L, Oliveira Z, Rivitti-Machado M. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):323–329. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>.
- Евтушенко СК, Гагара ДА. Туберозный склероз как междисциплинарная проблема в нейрорепедиатрии (научный обзор и личные наблюдения). *Международный неврологический журнал*. 2015;(6):12–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tpcedn>.
Yevtushenko SK, Hahara DA. Tuberous sclerosis as an interdisciplinary problem in neuropediatrics (scientific review and personal observations). *International Neurological Journal*. 2015;(6):12–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tpcedn>.
- Дорофеева МЮ, Белоусова ЕД, Пивоварова АМ, Кобринский БА, Подольная МА, Шагам ЛИ и др. Первые результаты функционирования регистра больных tuberозным склерозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(5):113–120. Режим доступа: <https://elibrary.ru/utezdd>.
Dorofeeva MYu, Belousova ED, Pivovarova AM, Kobrin BA, Podolnaya MA, Shagam LI et al. The first results of tuberous sclerosis registry. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(5):113–120. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/utezdd>.
- Хмельевская ИГ, Бец ОГ, Матвиенко ЕВ, Архипова АГ. Спонтанный перерост рабдомиомы сердца в неонатальном периоде. *Трудный пациент*. 2021;19(3):11–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/cfgzfd>.
Khmelevskaya IG, Bets OG, Matvienko EV, Arkhipova AG. Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma in the neonatal period. *Trudnyi Patsient*. 2021;19(3):11–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/cfgzfd>.
- de Groen AC, Bolton J, Bergin AM, Sahin M, Peters JM. The Evolution of sub-clinical seizures in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2019;34(12):770–777. <https://doi.org/10.1177/0883073819860640>.
- Ebrahimi-Fakhari D, Mann L, Poryo M, Graf N, Kries R, Heinrich B et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):117–125. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0870-y>.
- Черданцева СЮ, Черданцева ЮЕ, Канайлова ОП, Свищева МЕ. Туберозный склероз у детей в практике врача ультразвуковой диагностики: обзор литературы с собственными клиническими наблюдениями. *Радиология – практика*. 2022;(2):49–64. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-2-49-64>.
Cherdantseva SYu, Cherdantseva YuE, Kanailova OP, Svishcheva ME. Tuberous Sclerosis in the Practice of Ultrasound Specialist: a Literature Review with our Own Observations. *Radiology – Practice*. 2022;(2):49–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-2-49-64>.
- Божко ОВ, Чураянц ВВ, Дорофеева МЮ, Никанорова МЮ. Роль лучевых методов в диагностике tuberозного склероза. *Медицинская визуализация*. 2001;(2):22–26. Режим доступа: https://publish.vidar.ru/Article.asp?fid=MV_2001_2_22.
Bozhko OV, Churayans VV, Dorofeeva MYu, Nikanorova MYu. The role of radiation methods in the diagnosis of tuberous sclerosis. *Medical Visualization*. 2001;(2):22–26. (In Russ.) Available at: https://publish.vidar.ru/Article.asp?fid=MV_2001_2_22.
- Науменко ЕИ, Ануфриева ВГ, Гришуткина ИА. Опухоль сердца у новорожденного как маркер tuberозного склероза: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(2):148–151. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2101>.
Naumenko EI, Anufrieva VG, Grishutkina IA. Cardiac tumor in newborn as a marker of tuberous sclerosis: clinical case. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(2):148–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2101>.
- Белоусова ЕД, Влодавец ДВ, Пивоварова АМ, Катышева ОВ, Дорофеева МЮ. Таргетная терапия tuberозного склероза. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):106–112. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112>.
Belousova ED, Vlodavets DV, Pivovarova AM, Katysheva OV, Dorofeeva MYu. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112>.
- Лаптева НМ, Скачкова МА, Тарасенко НФ, Долгушина МВ, Мирошникова ЛА. К вопросу о применении противоопухолевого препарата «Эверолимус» в лечении ребенка с tuberозным склерозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):289. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-primeneniiprotivoopuholevogo-preparata-everolimus-v-lechenii-rebenka-s-tuberoznym-sklerozom>.
Lapteva NM, Skachkova MA, Tarasenko NF, Dolgushina MV, Miroschnikova LA. On the issue of the use of the antitumor drug «everolimus» in the treatment of a child with tuberous sclerosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):289. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-primeneniiprotivoopuholevogo-preparata-everolimus-v-lechenii-rebenka-s-tuberoznym-sklerozom>.
- Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel A, Wilken B, Kreuzaler P, Hahn A et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):96–109. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1077-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Л. Гуревич
 Написание текста – Н.Л. Гуревич
 Сбор и обработка материала – К.Д. Видершпан
 Обзор литературы – А.Б. Казанина, Т.М. Черкасова
 Анализ материала – Н.Л. Гуревич
 Редактирование – Т.М. Черкасова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.М. Черкасова

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia L. Gurevich
 Text development – Natalia L. Gurevich
 Collection and processing of material – Ksenia D. Vidershpán
 Literature review – Anastasia B. Kazanina, Tatiana M. Cherkasova
 Material analysis – Natalia L. Gurevich
 Editing – Tatiana M. Cherkasova
 Approval of the final version of the article – Tatiana M. Cherkasova

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Гуревич Наталья Леонидовна, ассистент кафедры неонатологии и детской анестезиологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; врач-неонатолог первой категории, Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 656019, Россия, Барнаул, ул. Гущина, д. 179; reinarlis@mail.ru

Черкасова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой неонатологии и детской анестезиологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; tanechka.cherkasova.2013@mail.ru

Казанина Анастасия Борисовна, ассистент кафедры неонатологии и детской анестезиологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; asia_kor@mail.ru

Видершпан Ксения Давыдовна, врач-неонатолог первой категории, Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 656019, Россия, Барнаул, ул. Гущина, 179; ksesha-v@mail.ru

Information about the authors:

Natalia L. Gurevich, Assistant Professor of the Department of Neonatology and Pediatric Anesthesiology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; Neonatologist of the First Category, Altai Regional Clinical Center for the Protection of Motherhood and Childhood; 179, Gushchin St., Barnaul, 656019, Russia; reinarlis@mail.ru

Tatiana M. Cherkasova, Cand. Sci.(Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neonatology and Pediatric Anesthesiology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; tanechka.cherkasova.2013@mail.ru

Anastasia B. Kazanina, Assistant of the Department of Neonatology and Pediatric Anesthesiology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; asia_kor@mail.ru

Ksenia D. Vidershpan, Neonatologist of the First Category, Altai Regional Clinical Center for the Protection of Motherhood and Childhood; 179, Gushchin St., Barnaul, 656019, Russia; ksesha-v@mail.ru

Особенности перехода новорожденных детей с патологией с зондового питания на грудное вскармливание

Д.В. Аксенов^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4757-5576>, aksens77@mail.ru

Н.И. Захарова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7215-2212>, oor@bk.ru

С.Н. Лаврентьев^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2214-1336>, semyonlabrentev@mail.ru

А.Д. Горюнова⁴, <https://orcid.org/0009-0003-2163-7414>, zvezda_385@mail.ru

И.И. Рюмина⁵, <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>, i.ryumina@mail.ru

¹ Балашихинский родильный дом; 143985, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Саввинская, д. 15

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

³ Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1

⁴ Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Успешное грудное вскармливание возможно при наличии у ребенка зрелого сосательного рефлекса и координации сосания, глотания и дыхания. Нарушение этих согласованных функций может привести к высокому риску апноэ, брадикардии, аспирации.

Цель. Разработать методику перехода с зондового питания на вскармливание из бутылочки и грудное вскармливание у новорожденных детей.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 новорожденных различных гестационного возраста (28–40 нед.) и массой тела, которые с рождения находились в тяжелом состоянии и нуждались в кормлении через орогастральный зонд. Для оценки активности сосания использовали также шкалу Oral Feeding Scale, предложенную для недоношенных детей.

Результаты. Установлено, что переход с зондового кормления на кормление из бутылочки с соской и время, необходимое для успешного перехода на грудное вскармливание, были дольше всего у 5 детей гестационного возраста (ГВ) 28–30 нед., с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и инфекционными заболеваниями, именно у этих детей в первые 5 мин. сосания количество усвоенного питания было меньше 30% от назначенного объема, а скорость, с которой ребенок его высасывал, меньше <1,5 мл/мин. Второй уровень зрелости (PRO < 30% и RT ≥ 1,5 мл/мин) выявлен у 3 детей ГВ 31–32 нед. с аналогичной сочетанной патологией. Третий уровень зрелости (PRO ≥ 30% и RT < 1,5 мл/мин) установлен у 3 детей с сочетанной перинатальной патологией при ГВ 33–34 нед. Самый зрелый уровень сосания с быстрым переходом на грудное вскармливание отмечался у доношенных новорожденных и поздних недоношенных с 35 нед. ГВ при PRO ≥ 30% и RT ≥ 1,5 мл/мин.

Заключение. Изучение скорости сосания и доли питания, высосанного за 5 мин. (от назначенного объема), общего объема усвоенного питания и количество дней от начала до полного самостоятельного кормления являются эффективными критериями методики перевода больных новорожденных детей с зондового кормления на грудное вскармливание, в том числе имеющих неврологические нарушения, которая позволила перевести 83% больных детей на грудное вскармливание.

Ключевые слова: новорожденный, энтеральное питание, недоношенные дети, зондовое кормление, грудное вскармливание

Для цитирования: Аксенов ДВ, Захарова НИ, Лаврентьев СН, Горюнова АД, Рюмина ИИ. Особенности перехода новорожденных детей с патологией с зондового питания на грудное вскармливание. *Медицинский совет*. 2024;18(19):38–45. <https://doi.org/10.21518/ms2024-488>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the transition of newborn children with pathology from tube feeding to breastfeeding

Denis V. Aksenov^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4757-5576>, aksens77@mail.ru

Nina I. Zakharova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7215-2212>, oor@bk.ru

Semyon N. Lavrentev^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2214-1336>, semyonlabrentev@mail.ru

Anastasia D. Goryunova⁴, <https://orcid.org/0009-0003-2163-7414>, zvezda_385@mail.ru

Irina I. Ryumina⁵, <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>, i.ryumina@mail.ru

¹ Balashikha Maternity Hospital; 15, Savvinskaya St., Balashikha, Moscow Region, 143985, Russia

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

³ Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 115093, Russia

⁴ Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia

⁵ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Successful breastfeeding is possible if the child has a mature sucking reflex and coordination of sucking, swallowing and breathing. Violation of these coordinated functions can lead to a high risk of apnea, bradycardia, and aspiration.

Aim. To determine the factors influencing the transition from probe feeding to bottle feeding and breastfeeding in newborns. The study included 30 newborns of different gestational age and body weight.

Material and methods. To assess the activity of sucking, the Oral Feeding Scale was also used, proposed for premature infants, and reflecting the functional features of sucking, swallowing and breathing of sick newborns.

Results and discussion. The transition from tube feeding to bottle feeding with a nipple and the time required for successful transition to breastfeeding was longest in 5 children of gestational age (GA) 28–30 weeks, with perinatal hypoxic-ischemic CNS damage and infectious diseases,

The second maturity level (PRO < 30% and RT ≥ 1.5 ml/min) was detected in 3 children aged 31–32 weeks with a similar combined pathology. The third maturity level (PRO ≥ 30% and RT < 1.5 ml/min) was established in 3 children with combined perinatal pathology at GW 33–34 weeks. The most mature level of sucking is in full-term newborns and late preterm infants from 35 weeks of GA with PRO ≥ 30% and RT ≥ 1.5 ml/min.

Conclusion. The study of the rate of sucking and the proportion of nutrition sucked in 5 minutes, the total amount of absorbed nutrition and the number of days from the beginning to complete self-feeding are effective criteria for the transfer of sick newborns from probe feeding to breastfeeding, including those with neurological disorders, which allowed 83% of sick children to be transferred for breastfeeding.

Keywords: newborn, enteral nutrition, premature infants, probe feeding, breastfeeding

For citation: Aksenov DV, Zakharova NI, Lavrentev SN, Goryunova AD, Ryumina II. Features of the transition of newborn children with pathology from tube feeding to breastfeeding. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-488>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грудное вскармливание является неоспоримым и важным периодом как для здорового доношенного ребенка, так и для больного, в том числе родившегося преждевременно. Организация грудного вскармливания больных новорожденных направлена на достижение глобальной цели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в области питания – увеличение распространенности исключительно грудного вскармливания среди детей первых 6 мес. жизни не менее чем до 50% к 2025 г., 70% к 2030 г. и на формирование здоровья у больных новорожденных и недоношенных детей¹.

Успешное грудное вскармливание возможно при наличии у ребенка зрелого сосательного рефлекса и координации сосания, глотания и дыхания. Нарушение этих согласованных функций может привести к высокому риску апноэ, брадикардии, аспирации. Доношенные новорожденные способны нормально координировать сосание, глотание и дыхание, однако у больных детей и недоношенных с очень низкой массой тела, рожденных до 32-й нед. беременности, сосательный рефлекс очень слабый, нарушена координация сосания и глотания. К 32-й нед. постконцептуального возраста (ПКВ) дети учатся координировать сосание, глотание и дыхание [1]. Самостоятельное энтеральное питание для многих недоношенных новорожденных является проблемой, приводящей к длительной госпитализации в неонатальные

отделения и риску развития инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Не существует универсальных критериев, когда следует начинать кормление из бутылочки или грудью для недоношенных детей. Следует учитывать стадии и характеристики поведенческой организации недоношенного новорожденного в зависимости от ПКВ, хотя существует значительная вариабельность этих критериев, включая массу тела, гестационный и постконцептуальный возраст, наличие поражения ЦНС.

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ И НЕНУТРИТИВНОЕ СОСАНИЕ

Энтеральное питание недоношенного ребенка, обучение и стимуляция эффективного сосания являются сложной задачей, т. к., с одной стороны, достаточное количество питательных ингредиентов способствует гармоничному физическому и психомоторному развитию ребенка, с другой стороны, быстрое увеличение объема энтерального питания не всегда хорошо переносится ребенком и может быть причиной тяжелых осложнений [2–4]. Методология быстрого перехода ребенка с дотации через орогастральный зонд на кратковременное кормление молоком матери из бутылочки и соски и перевод на грудное вскармливание относится к современным и необходимым принципам лечения и выхаживания больных доношенных и недоношенных новорожденных [5].

Отсутствие единого мнения в отношении сроков и объемов при переходе от полного энтерального питания через зонд к самостоятельному сосанию из бутылочки и кормлению из груди связано с необходимостью индивидуального

¹ ВОЗ. Информационный бюллетень: Питание детей грудного и раннего возраста. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.

подхода к каждому ребенку, с учетом его зрелости, физических возможностей и тяжести заболевания [6].

Ненутритивное, или непитательное, сосание как основополагающий фактор успешного кормления новорожденного, формируется путем взаимодействия мышц пищеварительного тракта, основанный на рефлексе сосания – глотания – дыхания. Очевидно, что ненутритивное сосание является эффективным, безопасным и экономически выгодным методом, который способствует улучшению орально-моторных навыков, облегчает становление исключительно грудного вскармливания у недоношенных детей и должен использоваться в комплексе методов развивающего ухода [7–9]. В настоящее время существуют различные подходы к оценке сосания только у недоношенных детей различного гестационного возраста, но оптимальной, общепринятой шкалы или методики нет [10]. Навыки координации сосания, глотания и дыхания оцениваются визуально и тактильно методом проб и возможных ошибок на фоне различных методов пероральной стимуляции ненутритивного сосания (поддержке щек, подбородка, оральной моторной стимуляции), однако не учитываются важные физиологические моменты (скорость высасывания положенного объема питания, длительность сосания). Длительный переход от кормления через зонд к питанию из бутылочки с соской может способствовать развитию осложнений, например эзофагита, а также играть негативную роль в формировании привязанности и укреплении отношений матери и ребенка [11].

Цель – разработка методики перехода с зондового питания на вскармливание из бутылочки и грудное вскармливание у новорожденных детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 новорожденных различного гестационного возраста (28–40 нед.) и массы тела, которые с рождения находились в тяжелом состоянии и нуждались в кормлении через орогастральный зонд.

В исследование не вошли дети с врожденными и наследственными заболеваниями.

Нутритивное сосание исследовали с использованием бутылочек и сосок Pigeon Softouch Peristaltic PLUS и бутылочек Pigeon для кормления недоношенных и маловесных детей, которые были выбраны на основании дизайна бутылочек и сосок, который учитывает физиологические особенности новорожденного. Соски по мягкости и эластичности сравнимы с материнской грудью и позволяют ребенку воспроизводить естественные движения при сосании груди. Диаметр соска соответствует размеру сосательной ямки на нёбе младенца, а широкое основание соски помогает естественному захвату губами. Линия естественного захвата, имеющаяся на соске, позволяет оценивать правильность захвата соски, необходимую для эффективного сосания, а наличие вентиляционного клапана способствует выравниванию давления в бутылочке и равномерному поступлению молока к ребенку, предупреждая аэрофагию.

Субстратом для кормления было сцеженное молоко матери и искусственная смесь для новорожденных различного гестационного возраста.

Ежедневно оценивали активность сосания ребенка с учетом гестационного возраста, тяжести состояния, учитывали появление сосательных движений, активность сосания пустышки, активность сосания из бутылочки и соски, груди матери в каждое кормление. Во время исследования у новорожденных детей происходило мониторирование жизненно важных функций – частота сердечных сокращений и насыщения гемоглобина кислородом (сатурация).

В возрасте 5–9 дней жизни при улучшении состояния, появлении сосательного рефлекса всем детям, получающим питание через зонд, проводили стимуляцию сосания.

Для оценки активности сосания использовали также шкалу Oral Feeding Scale, предложенную для недоношенных детей и отражающую функциональные особенности сосания, глотания и дыхания больных новорожденных, на фоне минимальной усталости, для чего новорожденных не беспокоили в течение 30 мин. до кормления [12]. Четыре уровня шкалы Oral Feeding Scale (OFS) были разработаны на основании высокой степени корреляции объема питания, высосанного за 5 мин. в % от общего объема ($\geq 30\%$ или $< 30\%$) и скоростью сосания за 5 мин ($\geq 1,5$ или $< 1,5$ мл/мин).

Шкала учитывает общий объем высосанного, питания (% усвоенного питания от общего объема – ОТ), долю высосанного питания в течение первых 5 мин. от общего объема (% – PRO), скорость сосания за первые 5 мин. (мл/мин – RT), количество дней от начала до полного самостоятельного кормления (SOF – IOF).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сосание у глубоко недоношенных детей может быть неритмичным, с различной скоростью и интенсивностью захвата соски, сопровождается длительными паузами, однако, несмотря на это, можно начинать прикладывание к груди. Эффективное сосание и переход к исключительно грудному вскармливанию зависит не только от способности ребенка, но и от достаточного количества молока у матери, поэтому всем матерям, включенным в исследование, помогали сохранить лактацию до того, как ребенок начнет сосать самостоятельно из груди. Средний гестационный возраст составил 33,7 нед. (28–39,5 нед.). Средняя масса тела $2473,0 \pm 72,78$ г (1380–3566 г) (табл. 1).

Трудности грудного вскармливания и неэффективное сосание из бутылочки были обусловлены недоношенностью, малой массой тела по отношению к ГВ при рождении (22 ребенка), дыхательными нарушениями (17 детей), а также тяжестью состояния вследствие гипоксически-ишемического поражения ЦНС (14 детей) и инфекционно-воспалительными заболеваниями (22 ребенка).

Успешное грудное вскармливание возможно при наличии у новорожденного ребенка зрелого сосательного рефлекса, а также возможности координировать сосание, глотание и дыхание.

Для стимуляции и проверки возможности ненутритивного сосания у доношенных и недоношенных детей

● **Таблица 1.** Распределение новорожденных по массе тела и гестационному возрасту

● **Table 1.** Distribution of neonates by body weight and gestational age

ГВ, нед.	28–30 / 6 нед.	31–33 / 6 нед.	34–36 / 6 нед.	37–40 нед.
Масса тела (г)	1545	2116	1950	3462
	1595	1530	2765	3566
	1610	1440	1871	3230
	1645	1745	2031	3342
	1380	1870	2255	3360
	1600	1952	1922	3145
		1823	2320	3235
			2124	3256
Средние значения	1562 ± 36,7	1782,3 ± 96,7	2221 ± 97,9	3324,5 ± 52,6
Итого	6	7	9	8

Примечание: ГВ – гестационный возраст.

использовали соски-пустышки и методику логопедической стимуляции сосания [13].

Возраст начала кормления из бутылочки с соской определяли по появлению поискового рефлекса. Оценивали продолжительность захвата и удерживания соски-пустышки или пальца как показателя формирования эффективного сосания у недоношенных 28–31 нед. ГВ.

У новорожденных детей одновременно с зондовым кормлением начинали кормление из бутылочки Pigeon, подбирая размер сосок в соответствии с возрастными рекомендациями производителей, т. к. соски различаются по размеру, форме отверстия, а также эластичности и мягкости силикона. Бутылочка Pigeon с соской размера SSS с более медленной подачей молока помогает младенцам с недостаточной координацией дыхания, сосания и глотания предотвратить поперхивания, аспирации и угнетения дыхательных путей.

До начала кормления из бутылочки с соской новорожденных не беспокоили в течение 30 мин. (не меняли подгузники, не проводили обработку кожи и др.). В течение первых 5 мин. новорожденные высасывали от 25 до 75% грудного молока от назначенного объема (160 мл/кг/сут). Недоношенные дети 28–30 нед. ГВ высасывали 25% от назначенного объема питания. Большинство доношенных новорожденных высасывали назначенный объем питания из бутылочки с соской со скоростью 5–9 мл в мин., недоношенные дети – со скоростью 2–4 мл в мин. (табл. 2). Всем детям остаточное количество питания до полного объема вводили далее через орогастральный зонд.

В зависимости от степени тяжести состояния ребенка и ГВ готовность высасывать полный объем из соски менялся от 15 до 100% (табл. 2).

От начала кормления через соску из бутылочки до полного высасывания назначенного объема питания проходило в среднем 6,3 дня (от 3 до 9 дней) (табл. 2).

В среднем в течение 10 дней (от 5 до 16 дней) дети переходили на грудное вскармливание. Из 30 детей

полностью перешли на исключительно грудное 24, прикладывались к груди и докармливались из бутылочки с соской 4 ребенка, 1 ребенок вскармливался из бутылочки с соской искусственной смесью по решению родителей (табл. 2).

По нашему наблюдению у недоношенных детей при оценке по шкале Oral Feeding Scale (OFS) зрелость функции сосания, глотания и дыхания из соски соотносилась с показателями доли высосанного объема питания от общего объема за 5 мин. (≥ 30 или $< 30\%$) и скоростью сосания за 5 мин. ($\geq 1,5$ или $< 1,5$ мл/мин).

Установлено, что переход с зондового кормления на кормление из бутылочки с соской и время, необходимое для успешного перехода на грудное вскармливание, был дольше всего у 5 детей ГВ 28–30 нед., с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и инфекционными заболеваниями, именно у этих детей в первые 5 мин. сосания количество усвоенного питания было меньше 30% от назначенного объема, а скорость, с которой ребенок его высасывал, меньше 1,5 мл/мин.

Второй уровень зрелости (PRO $< 30\%$ и RT $\geq 1,5$ мл/мин) выявлен у 3 детей ГВ 31–32 нед. с аналогичной сочетанной патологией.

Третий уровень зрелости (PRO $\geq 30\%$ и RT $< 1,5$ мл/мин) установлен у 3 детей с сочетанной перинатальной патологией при ГВ 33–34 нед.

Самый зрелый уровень сосания с быстрым переходом на грудное вскармливание отмечался у доношенных новорожденных и поздних недоношенных с 35 нед. ГВ при PRO $\geq 30\%$ и RT $\geq 1,5$ мл/мин.

Одним из важных моментов возможных трудностей у новорожденных при переходе от кормления через зонд к кормлению из соски с бутылочкой, а затем и из груди с зондового кормления, является аэрофагия. Во всех случаях при проведении исследования мы не отмечали появления дискомфорта (болезненность, вздутие, спазмы и усиление перистальтики) со стороны желудочно-кишечного тракта ребенка и аэрофагию, что, по-видимому, связано с возможностью регулировки потока молока из бутылочки с помощью вентиляционного клапана, который выравнивает давление в бутылочке и способствует равномерному поступлению питания ребенку.

При регулярной гигиенической обработке в течение 20 дней соски и бутылочки сохраняли эластичность, форму, размер отверстия в соске и гладкую поверхность.

Таким образом, важным критерием готовности ребенка к самостоятельному кормлению является наличие поискового рефлекса и возможность ненутритивного сосания. Такое пищевое поведение отмечается у некоторых детей уже в 28 нед. ПКВ. Оценка захвата соски-пустышки или пальца, продолжительность удерживания, сила захватывания соски являются важными показателями потребности сосания у недоношенного ребенка в 28–31 нед. ПКВ. Кормление из чашки и других изделий, не имитирующих грудь матери, не удовлетворяет потребность ребенка в сосании и не способствует тренировке сосательного рефлекса, в то время как ненутритивное сосание (соски-пустышки, пальца) помогает не только стимулировать сам процесс сосания, но и удовлетворить потребность ребенка

● **Таблица 2.** Оценка активности сосания новорожденных
 ● **Table 2.** Assessment of the sucking activities of neonates

№	ID пациента	Масса тела при рождении (г)	ГВ (нед.)	Объем питания высосанного за 5 мин. от общего объема (%) PRO	Скорость высасывания за первые 5 мин. (мл/мин) RT	Объем высосанного питания от общего объема (%) OT	Число дней от начала до самостоятельного кормления SOF-IOF	Число дней перехода от бутылочки к грудному вскармливанию
1	Мальчик А	2116	32,4	Max – 35 Min – 33 Mead – 34	Max – 1,4 Min – 1 Mead – 1,2	Max – 100 Min – 37 Mead – 54,8	6	9
2	Мальчик В	1950	35	Max – 50 Min – 33 Mead – 44,5	Max – 3 Min – 1 Mead – 1,7	Max – 50 Min – 38 Mead – 43,8	5	12
3	Девочка А	3462	39,5	Max – 80 Min – 40 Mead – 57	Max – 7 Min – 2 Mead – 4,25	Max – 100 Min – 41 Mead – 66,4	5	7
4	Девочка В	3566	38	Max – 75 Min – 50 Mead – 61,2	Max – 9 Min – 3 Mead – 4,75	Max – 100 Min – 37 Mead – 76,2	4	7
5	Мальчик С	2765	35,4	Max – 66 Min – 40 Mead – 53,6	Max – 4 Min – 1,6 Mead – 2,5	Max – 100 Min – 60 Mead – 81,2	9	14
6	Девочка С	1545	29,6	Max – 74 Min – 21 Mead – 49,8	Max – 4 Min – 1 Mead – 2,48	Max – 100 Min – 21 Mead – 61,8	5	9
7	Девочка D	1595	29,6	Max – 66 Min – 20 Mead – 43	Max – 4 Min – 1 Mead – 2,48	Max – 100 Min – 20 Mead – 55,6	5	11
8	Девочка E	1530	33,4	Max – 62 Min – 25 Mead – 40,3	Max – 4 Min – 1 Mead – 2,3	Max – 100 Min – 25 Mead – 51,7	6	10
9	Мальчик D	3230	38,4	Max – 66 Min – 10 Mead – 36,5	Max – 6 Min – 0,6 Mead – 3	Max – 100 Min – 33 Mead – 71,7	3	4
10	Мальчик E	1610	28	Max – 57 Min – 20 Mead – 39,6	Max – 4 Min – 1,2 Mead – 2,6	Max – 100 Min – 40 Mead – 71	7	14
11	Мальчик F	1871	34	Max – 100 Min – 33 Mead – 70,7	Max – 4 Min – 2 Mead – 3,5	Max – 100 Min – 62 Mead – 82	6	10
12	Мальчик G	2031	34	Max – 72 Min – 25 Mead – 46	Max – 4 Min – 3 Mead – 3,6	Max – 100 Min – 62 Mead – 82	6	13
13	Мальчик H	2255	34	Max – 77 Min – 55 Mead – 62,3	Max – 4 Min – 3 Mead – 3,6	Max – 100 Min – 62 Mead – 79,6	9	10
14	Девочка F	1922	34,4	Max – 80 Min – 25 Mead – 48	Max – 4 Min – 2 Mead – 2,6	Max – 100 Min – 37 Mead – 63	8	10
15	Девочка G	1440	28,5	Max – 75 Min – 6 Mead – 36,4	Max – 6 Min – 0,4 Mead – 2,6	Max – 100 Min – 6 Mead – 49	8	14
16	Мальчик I	1645	31,4	Max – 91 Min – 15 Mead – 47,3	Max – 6 Min – 0,6 Mead – 2,8	Max – 100 Min – 40 Mead – 67,7	9	16
17	Мальчик J	1745	33,1	Max – 52 Min – 13 Mead – 30,7	Max – 4 Min – 0,8 Mead – 2,2	Max – 100 Min – 33 Mead – 63,5	7	8
18	Мальчик K	1870	33,1	Max – 66 Min – 17 Mead – 35,2	Max – 5 Min – 1 Mead – 2,7	Max – 100 Min – 33 Mead – 65,8	7	8
19	Девочка H	1600	30,4	Max – 30 Min – 11 Mead – 22,1	Max – 2 Min – 1 Mead – 1,5	Max – 100 Min – 15 Mead – 36,3	8	10

● **Таблица 2 (окончание).** Оценка активности сосания новорожденных
 ● **Table 2 (ending).** Assessment of the sucking activities of neonates

№	ID пациента	Масса тела при рождении (г)	ГВ (нед.)	Объем питания высосанного за 5 мин. от общего объема (%) PRO	Скорость высасывания за первые 5 мин. (мл/мин) RT	Объем высосанного питания от общего объема (%) OT	Число дней от начала до самостоятельного кормления SOF-IOF	Число дней перехода от бутылочки к грудному вскармливанию
20	Девочка I	1380	28,5	Max – 43 Min – 18 Mead – 29	Max – 1,7 Min – 1 Mead – 1,3	Max – 43 Min – 20 Mead – 31,7	7	14
21	Мальчик L	1823	32,2	Max – 63 Min – 15 Mead – 35,2	Max – 5 Min – 1,2 Mead – 2,7	Max – 100 Min – 33 Mead – 64,2	7	9
22	Мальчик M	2124	34	Max – 35 Min – 33 Mead – 34	Max – 4 Min – 2 Mead – 3,1	Max – 100 Min – 52 Mead – 76	6	9
23	Девочка J	2320	35,1	Max – 75 Min – 55 Mead – 61,3	Max – 4 Min – 3 Mead – 3,6	Max – 100 Min – 52 Mead – 76,1	7	9
24	Мальчик N	3342	38,6	Max – 80 Min – 40 Mead – 58	Max – 8 Min – 2 Mead – 5,7	Max – 100 Min – 40 Mead – 67,4	3	5
25	Девочка K	2751	35,3	Max – 67 Min – 40 Mead – 54	Max – 4 Min – 1,7 Mead – 2,7	Max – 100 Min – 58 Mead – 79	7	8
26	Девочка L	3256	38,5	Max – 78 Min – 50 Mead – 62,2	Max – 9 Min – 3 Mead – 4,7	Max – 100 Min – 37 Mead – 64,4	4	6
27	Мальчик O	3145	38,3	Max – 76 Min – 24 Mead – 49,9	Max – 7 Min – 2 Mead – 4,85	Max – 100 Min – 41 Mead – 66,2	5	7
28	Мальчик P	3360	39,2	Max – 82 Min – 39 Mead – 56	Max – 9 Min – 2 Mead – 5,6	Max – 100 Min – 33 Mead – 63,4	3	5
29	Девочка M	3235	39,1	Max – 69 Min – 10 Mead – 37,5	Max – 7 Min – 2 Mead – 4,3	Max – 100 Min – 36 Mead – 63,1	7	8

в контакте, а также обеспечивает ему ощущение безопасности [14–16]. Появление и стимуляция сосательного рефлекса, обучение и приобретение навыков сосания, можно начинать достаточно рано, еще при капельном продленном введении молока через зонд.

Для развития и стимуляции сосательного рефлекса рекомендуется проводить нутритивное сосание с помощью соски-пустышки на 28–29-й нед. гестации [17]. Нутритивное сосание уменьшает стресс, способствует созреванию желудочно-кишечного тракта и лучшему прибавлению массы тела, более быстрому переходу от вскармливания через зонд к самостоятельному сосанию. Известно, что нутритивное сосание оказывает значительное влияние на скорость перехода от парентерального питания до полного энтерального питания, перехода от кормления через зонд до кормления из бутылочки, и на продолжительность пребывания ребенка в стационаре [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенная методика перевода новорожденных детей с зондового кормления на грудное вскармливание, оценивающая уровень зрелости сосания

(PRO), является эффективной у больных доношенных и недоношенных новорожденных, в том числе имеющих неврологические нарушения, которая позволила перевести 83% больных детей на грудное вскармливание.

Формирование сосательного рефлекса у больных детей с сочетанной патологией зависит от гестационного возраста. Возможности и предположительные сроки полного перевода на грудное вскармливание определяются активностью сосания новорожденного из груди матери в течение первых 5 мин.

Соски и бутылочки Pigeon Softouch Peristaltic PLUS и бутылочки с соской Pigeon для кормления недоношенных и маловесных детей могут быть эффективно использованы для быстрого формирования сосательного рефлекса и перехода с зондового кормления на грудное вскармливание, предупреждая аэрофагию, и могут полностью возобновить грудное вскармливание как у недоношенных с незрелым сосательным рефлексом, так и у доношенных при перинатальном гипоксически-ишемическом повреждении мозга и сочетанных заболеваниях, временно не способных кормиться у груди матери.



Поступила / Received 05.10.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2024
 Принята в печать / Accepted 25.10.2024

Список литературы / References

- Sadler TW. Respiratory system. *Langman's Medical Embryology*. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.
- Bozkurt O, Dizdar EA, Bidev D, Sari FN, Uras N, Oguz SS. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight ≤ 1250 g: a prospective randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(2):341–347. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1716723>.
- Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD001241. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001241.pub7>.
- Godden B, Collins TC, Hilditch C, McLeod G, Keir A. Does early compared to late fortification of human milk for preterm infants improve clinical outcomes? *J Paediatr Child Health*. 2019;55(7):867–872. <https://doi.org/10.1111/jpc.14499>.
- Боброва АМ, Рюмина ИИ, Кухарцева МВ, Нароган МВ. Значение нутритивного сосания в становлении энтерального вскармливания недоношенного ребенка. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):53–57. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-53-57>.
- Bobrova AM, Ryumina II, Kukhartseva MV, Narogan MV. The value of non-nutritive sucking in the development of enteral feeding of a premature baby. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2023;11(2):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-53-57>.
- Hu X, Lu J, Zhang J, Zhang M, Yu Z, Lee SK, Han S, Chen X. Survey on human milk feeding and enteral feeding practices for very-low-birth-weight infants in NICUs in China Neonatal Network. *BMC Pediatrics*. 2023;23(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03862-0>.
- Перелетова ДИ, Беляева ИА, Горев ВВ. Интеграция технологий обеспечения грудного вскармливания в многопрофильном педиатрическом стационаре. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):238. Режим доступа: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/397/327>.
- Perelotova DI, Belyaeva IA, Gorev VV. Breastfeeding technologies integration in multidisciplinary pediatric hospital. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):238. (In Russ.) Available at: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/397/327>.
- Fujinaga CI, de Moraes SA, Zamberlan-Amorin NE, Castral TC, Silva AA, Scochi CGS. Clinical validation of the preterm oral feeding readiness assessment scale. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21:140–145. <https://doi.org/10.1590/s0104-11692013000700018>.
- Басаргина МА, Дзякина ВВ, Митиш МД, Лазуренко СБ, Масленникова ВА, Харитоновна НА. Выбор тактики вскармливания недоношенных детей с функциональной незрелостью движений артикуляционного аппарата (часть 1). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):16–22. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-3-16-22>.
- Basargina MA, Dyaykina VV, Mitish MD, Lazurenko SB, Maslennikova VA, Kharitonova NA. Choice of tactics for feeding premature babies with functional immaturity of movements of the articulatory apparatus (part 1). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(3):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-3-16-22>.
- Устинович АА, Ткаченко АК, Логинова ИА. *Современные подходы к вскармливанию и оценке физического развития недоношенных новорожденных*. Минск: БГМУ; 2019. 26 с. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/24140/978-985-21-0225-4.Image.Marked.pdf>.
- Orengul AC, Tarakcioglu MC, Gormez V, Akkoyun S, Zorlu A, Aliyeva N et al. Duration of breastfeeding, bottle-feeding, and parafunctional oral habits in relation to anxiety disorders among children. *Breastfeed Med*. 2019;14(1):57–62. <https://doi.org/10.1089/bfm.2018.0013>.
- Кухарцева МВ, Боброва АМ, Рюмина ИИ, Нароган МВ. Оральная стимуляция как часть развивающего ухода в практике неонатолога. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):30–38. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-30-38>.
- Kukhartseva MV, Bobrova AM, Ryumina II, Narogan MV. Oral stimulation as a part of developmental care in the practice of a neonatologist. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2023;11(2):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-30-38>.
- Lau C, Smith EO. A novel approach to assess oral feeding skills of preterm infants. *Neonatology*. 2011;100(1):64–70. <https://doi.org/10.1159/000321987>.
- Nyqvist KH. Early attainment of breastfeeding competence in very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(6):776–781. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00810.x>.
- Maastrup R, Hansen BM, Kronborg H, Bojesen SN, Hallum K, Frandsen A et al. Breastfeeding progression in preterm infants is influenced by factors in infants, mothers and clinical practice: the results of a national cohort study with high breastfeeding initiation rates. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e108208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108208>.
- Jyoti S, Pavanalakshmi GP. Nutritive and non-nutritive sucking habits – effect on the developing oro-facial complex. A review. *Dentistry*. 2014;4(3):1–4. <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000203>.
- Lau C, Kusnierczyk I. Quantitative evaluation of infant's nonnutritive and nutritive sucking. *Dysphagia*. 2001;16(1):58–67. <https://doi.org/10.1007/s004550000043>.
- Simpson C, Schanler RJ, Lau C. Early introduction of oral feeding in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;110(3):517–522. <https://doi.org/10.1542/peds.110.3.517>.
- Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD001071. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001071.pub3>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Рюмина, Н.И. Захарова
 Концепция и дизайн исследования – Н.И. Захарова, И.И. Рюмина, Д.В. Аксенов
 Написание текста – Н.И. Захарова, И.И. Рюмина, Д.В. Аксенов
 Сбор и обработка материала – Д.В. Аксенов, А.Д. Горюнова, С.Н. Лаврентьев
 Обзор литературы – Н.И. Захарова, И.И. Рюмина
 Анализ материала – Н.И. Захарова, И.И. Рюмина, Д.В. Аксенов
 Статистическая обработка – Д.В. Аксенов
 Редактирование – Н.И. Захарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.И. Захарова, И.И. Рюмина

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Ryumina, Nina I. Zakharova
 Study concept and design – Nina I. Zakharova, Irina I. Ryumina, Denis V. Aksenov
 Text development – Nina I. Zakharova, Irina I. Ryumina
 Collection and processing of material – Denis V. Aksenov, Anastasia D. Goryunova, Semyon N. Lavrentev
 Literature review – Nina I. Zakharova, Irina I. Ryumina
 Material analysis – Nina I. Zakharova, Irina I. Ryumina, Denis V. Aksenov
 Statistical processing – Denis V. Aksenov, Semyon N. Lavrentev
 Editing – Nina I. Zakharova
 Approval of the final version of the article – Nina I. Zakharova, Irina I. Ryumina

Информация об авторах:

Аксенов Денис Валериевич, заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, Балашихинский родильный дом; 143985, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Саввинская, д. 15; ассистент кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; младший научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1; aksens77@mail.ru

Захарова Нина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; руководитель отдела неонатальной медицины и когнитивного развития, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1; oor@bk.ru

Лаврентьев Семен Николаевич, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; научный сотрудник отдела неонатальной медицины и когнитивного развития, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1; semyonlabrentev@mail.ru

Горюнова Анастасия Дмитриевна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; zvezda_385@mail.ru

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., руководитель 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

Information about the authors:

Denis V. Aksenov, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, Balashikha Maternity Hospital; 15, Savvinskaya St., Balashikha, Moscow Region, 143985, Russia; Assistant of the Department of Neonatology of the Faculty of Advanced Training of Doctors, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Junior Researcher, Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 115093, Russia; aksens77@mail.ru

Nina I. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neonatology of the Faculty of Advanced Training of Doctors, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Chief of the Department, Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 115093, Russia; oor@bk.ru

Semyon N. Lavrentev, Anesthesiologist and Intensive Care Physician at the Department of Intensive Care and Intensive Care for Newborns, Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 115093, Russia; Researcher at the Department of Neonatal Medicine and Cognitive Development, Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; semyonlabrentev@mail.ru

Anastasia D. Goryunova, Neonatologist at the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; zvezda_385@mail.ru

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

Эффективность биорегуляционной терапии при острых респираторных инфекциях у детей

Т.Г. Маланичева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Н.В. Зиятдинова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Ч.И. Ашрафуллина², Chulpan_ashraful@mail.ru

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

² Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Резюме

Введение. Вследствие ограниченных возможностей этиотропной терапии ОРИ лечение пациентов чаще симптоматическое, направленное на устранение симптомов болезни. В настоящее время большое внимание уделяется биорегуляционной терапии в лечении ОРИ, целью которой является улучшение исхода лечения за счет поддержания способности организма к ауторегуляции.

Цель. Изучить эффективность и безопасность биорегуляционной терапии с применением многокомпонентного гомеопатического препарата у детей с острыми респираторными инфекциями.

Материалы и методы. Обследовано 42 ребенка с острой респираторной инфекцией (острый назофарингит, тонзиллофарингит) от 3 мес. до 7 лет. Основная группа: 22 ребенка, получающие в составе комплексной терапии многокомпонентный гомеопатический препарат в виде ректальных свечей как жаропонижающее и противовоспалительное средство, согласно инструкции. Группа сравнения: 20 детей, получающих жаропонижающий и противовоспалительный препарат парацетамол. Всем пациентам назначалась симптоматическая терапия, которая в сравниваемых группах не отличалась.

Результаты. Выявлено, что назначение многокомпонентного гомеопатического препарата приводит к более быстрому снижению температуры (в основной группе – $1,70 \pm 0,14$ дня, в группе сравнения – $3,78 \pm 0,17$ дня, $p < 0,05$) на фоне исчезновения миалгии, головной боли, купирования симптомов дискомфорта (проблемы со сном и беспокойство) и интоксикации, а также проявлений местного воспалительного процесса (боль в горле, гиперемия зева, заложенность носа, ринорея, кашель), что привело к сокращению длительности заболевания на 3,4 дня и снижению потребности в антибиотиках в 3,3 раза, побочных действий выявлено не было.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования сопоставимы с литературными данными. Так, зарубежные авторы показали, что многокомпонентный гомеопатический препарат соответствует всем требованиям эффективной, но при этом практически не имеющей рисков терапии для фебрильного беспокойства, гриппозных инфекций, а также болей. Положительный эффект данного препарата при лечении острой респираторной инфекции можно объяснить его комплексным действием, направленным на устранение нарушений регуляции в биоэнергетических сетях, лежащих в основе заболевания.

Выводы. Назначение многокомпонентного гомеопатического препарата в составе комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей приводит к более быстрому купированию всех симптомов и сокращению длительности заболевания, чем при применении парацетамола, при лучшем профиле безопасности.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, биорегуляционная терапия, парацетамол, многокомпонентный гомеопатический препарат

Для цитирования: Маланичева ТГ, Зиятдинова НВ, Ашрафуллина ЧИ. Эффективность биорегуляционной терапии при острых респираторных инфекциях у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(19):46–51. <https://doi.org/10.21518/ms2024-504>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of bioregulatory therapy for acute respiratory infections in children

Tatyana G. Malanicheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Chulpan I. Ashrafullina², Chulpan_ashraful@mail.ru

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

² Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Tract, Kazan, 420138, Russia

Abstract

Introduction. Currently, much attention is paid to bioregulatory therapy in the treatment of ARI, the goal of which is to improve the outcome of treatment by maintaining the body's ability to autoregulate.

Aim. To study the effectiveness and safety of bioregulatory therapy using the multicomponent homeopathic drug in children with acute respiratory infections.

Materials and methods. 42 children with acute respiratory infections from 3 months to 7 years were examined. Main group: 22 children receiving, as part of complex therapy, the multicomponent homeopathic drug in the form of rectal suppositories as an antipyretic and anti-inflammatory agent. Comparison group: 20 children receiving the antipyretic and anti-inflammatory drug paracetamol. All patients were prescribed symptomatic therapy, which did not differ in the compared groups.

Results. It was revealed that the administration of the multicomponent homeopathic drug leads to a more rapid decrease in temperature (in the main group 1.70 ± 0.14 day; in the comparison group – 3.78 ± 0.17 day, $p < 0.05$) against the background of the disappearance of myalgia, headache, relief of symptoms of discomfort and intoxication, as well as manifestations of the local inflammatory process (sore throat, hyperemia of the pharynx, nasal congestion, rhinorrhea, cough), which led to a reduction in the duration of the disease by 3.4 days and reducing the need for antibiotics by 3.3 times. No side effects from the use of the multicomponent homeopathic drug were identified.

Discussion. The results of the study are comparable with the literature data. Thus, foreign authors have shown that the drug multicomponent homeopathic drug meets all the requirements for effective, but at the same time practically risk-free therapy for febrile anxiety, influenza infections, and pain.

Conclusions. The prescription of the multicomponent homeopathic drug as part of the complex therapy of ARI in children leads to faster relief of all symptoms and a reduction in the duration of the disease than with the use of paracetamol, with a better safety profile.

Keywords: acute respiratory infections, children, bioregulatory therapy, multi-component homeopathic preparation

For citation: Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Ashrafullina ChI. Efficacy of bioregulatory therapy for acute respiratory infections in children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-504>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острая респираторная инфекция (ОРИ) отличается широкой распространенностью в популяции и высокой опасностью развития системных и вторичных бактериальных осложнений. По данным ВОЗ, на долю ОРИ, включая грипп, приходится около 90% случаев всех инфекционных заболеваний [1]. Взрослый человек в среднем переносит ОРИ 2–3 раза в год, а ребенок болеет намного чаще – до 6–8 раз [2]. По данным ВОЗ, их частота у детей младше 5 лет составляет в мире в среднем от 4 до 9 эпизодов в год [3]. Острые респираторные заболевания дыхательных путей обуславливают более 60% всех обращений к педиатру. При этом большинство пациентов обращаются к врачу в момент максимальной вирусной нагрузки с ярко выраженными симптомами [4]. Важно отметить, что ОРИ в некоторых случаях могут иметь тяжелое течение и привести к летальному исходу [5, 6].

Возбудителями ОРИ являются преимущественно вирусы, такие как вирус гриппа, риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, РС-вирус, метапневмовирус, бокавирус, аденовирус, в т. ч. недифференцированные и сочетанные инфекции [7]. Респираторные вирусы способствуют колонизации бактерий [8]. Так, вирус парагриппа усиливает прикрепление бактерий в нижних отделах респираторного тракта, респираторно-сентициальный вирус, риновирус и аденовирус увеличивают бактериальную инвазию за счет активации адгезивных молекул клеток хозяина, а вирус гриппа обнажает бактериальные рецепторы, повреждает эпителиальные клетки. В настоящее время ОРИ являются неконтролируемыми инфекциями, что обусловлено широким спектром возбудителей, высокой контагиозностью, отсутствием эффективной вакцинопрофилактики для большинства респираторных вирусов, а также развивающейся невосприимчивостью к применяемой фармакотерапии [9].

РАСТИТЕЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Вследствие ограниченных возможностей этиотропной терапии ОРИ лечение пациентов с данной патологией преимущественно симптоматическое и направлено, главным образом, на устранение основных проявлений болезни. Разнообразие спектра клинических проявлений побуждает врачей купировать каждый симптом ОРИ в отдельности (боль в горле, головная боль, насморк, кашель, лихорадка и др.), что неизбежно влечет за собой полипрагмазию [10]. Альтернативой этому могут быть лекарственные средства растительного происхождения, содержащие комплексы биологически активных веществ с многовекторным действием [11]. Дополнительная, или альтернативная, медицина представляет собой широкий набор различных практик в здравоохранении, который не является частью собственных традиций страны и не включен в основную систему медико-санитарной помощи (гомеопатия, фитотерапия)¹. Основное стратегическое направление ВОЗ: признание роли и потенциала альтернативной медицины (гомеопатии) странами – участницами ВОЗ в качестве неотъемлемой части национальных систем здравоохранения².

В Российской Федерации имеется следующая законодательная база. Так, согласно приказу МЗ РФ от 10 мая 2017 г. №203н назначение лекарственных препаратов для медицинского применения проводится с учетом инструкции по применению лекарственных препаратов, возраста и пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний³. В соответствии с приказом №335 МЗ РФ от 29.11.1995 г.,

¹ Стратегия ВОЗ в области народной медицины 2014–2023 гг. Всемирная организация здравоохранения. Женева; 2013. Режим доступа: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789244506097.

² WHO traditional medicine strategy: 2014–2023. World Health Organization. Geneva; 2013. Available at: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090.

³ Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/0001201705170016>.

гомеопатия разрешена законом⁴, и Федеральный закон №61 от 12.04.2010 г. предъявляет такие же требования в сфере обращения гомеопатических препаратов, как и в области производителей иных препаратов, в т. ч. по проведению доклинических исследований, экспертизы, государственной регистрации препаратов⁵.

Согласно национальным клиническим рекомендациям МЗ РФ 2021 г., использование гомеопатических лекарственных препаратов в РФ в медицинской практике является законодательно обоснованным [12, 13]. Так, рекомендовано применение комплексных гомеопатических препаратов в лечении легких форм острого синусита по зарегистрированным показаниям [14]. Комплексные гомеопатические препараты, обладающие доказанным действием и зарегистрированные на территории РФ как лекарственные препараты, могут включаться в состав комплексного лечения острого среднего отита, поскольку их клиническая эффективность и безопасность подтверждены [13].

БИОРЕГУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время большое внимание уделяется биорегуляционной терапии в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей [14]. Этот подход упирается на понятие комплексности заболеваний и направлен на устранение тех нарушений регуляции в биоэнергетических сетях, которые лежат в основе заболеваний. Целью биорегуляционной медицины является улучшение исхода лечения для пациента за счет поддержания способности его организма к ауторегуляции. Препараты, относящиеся к биорегуляционной медицине, обладают противовирусным, иммуномодулирующим и цитопротекторным действием. У данной группы препаратов практически отсутствуют побочные эффекты и токсическое действие, они не создают фармакологической нагрузки на органы детоксикации и выведения, поэтому могут быть рекомендованы среди детского населения [15].

Биорегуляционные препараты – это лекарственные средства, получаемые из растительного сырья и минералов. В настоящее время для их производства используется более 500 видов лекарственных трав. Состав биорегуляционных препаратов подобран эмпирически, а их эффективность подтверждена долгими годами использования в клинической практике [15, 16]. Представляет интерес один из таких препаратов в форме ректальных суппозиторий на основе действующих веществ: Chamomilla recutita (Chamomilla) (хамомилла рекутита (хамомилла)) D1 1,1 мг, Atropa bella-donna (Belladonna) атропа белладонна (белла-донна bella-donna) D2 1,1 мг, Solanum dulcamara (Dulcamara) (солянум дулькамара (дулькамара)) D4 1,1 мг, Plantago major (Plantago) (плантаго майор (плантаго)) D3 1,1 мг, Pulsatilla pratensis (Pulsatilla) (пульсатилла пратензис (пульсатилла)) D2 2,2 мг, Calcium carbonicum Hahnemannii (Conchae) (кальций карбоникум

Ганемани (конхэ) D8. Препарат оказывает комплексное действие: противовоспалительное, дезинтоксикационное, обезболивающее, спазмолитическое и седативное⁶. Его безопасность и эффективность доказана в нескольких клинических исследованиях [17–21].

В статье также представлен собственный опыт применения данного комбинированного гомеопатического препарата у детей с ОРИ верхних дыхательных путей.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность биорегуляционной терапии с применением многокомпонентного гомеопатического препарата у детей с острыми респираторными инфекциями (острый назофарингит, тонзиллофарингит).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 42 ребенка с ОРИ в возрасте от 3 мес. до 7 лет с острым назофарингитом (59,5%) и тонзиллофарингитом (40,5%), у которых отмечалась лихорадка выше 37,5 °С, сопровождающаяся дискомфортом. Из них основную группу составили 22 ребенка, получающих в составе комплексной терапии многокомпонентный гомеопатический препарат в форме ректальных свечей как жаропонижающее и противовоспалительное средство. Препарат назначался согласно инструкции детям до 6 мес. по 1 суппозиторию 2 раза в сутки; детям от 6 мес. при температуре тела свыше 37,5 °С – по 1 суппозиторию 4 раза в сутки; при температуре тела свыше 38 °С – по 1 суппозиторию до 6 раз в сутки. При нормализации температуры тела – по 1 суппозиторию 1–2 раза в сутки еще 3–4 дня. В группу сравнения вошли 20 детей, получающих в качестве жаропонижающего и противовоспалительного средства препарат парацетамол в разовой дозе 10–15 мг/кг 3–4 раза в сутки. Всем пациентам также назначалась симптоматическая терапия (обильное питье, полноценное питание, элиминационно-ирригационная терапия, по показаниям – деконгестанты, мукоактивные препараты). Данные группы были сопоставимы по возрасту и тяжести течения ОРИ. Эффективность проводимой терапии у детей основной группы и группы сравнения оценивали на основе изучения динамики основных клинических симптомов ОРИ: купирование лихорадки, симптомов интоксикации, боли в горле, гиперемии зева, ринита, кашля, дискомфорта, связанного с лихорадкой (беспокойства, мышечные и головные боли, нарушение сна), а также влияния на длительность заболевания, сокращение потребности в системных антибиотиках.

У всех наблюдаемых детей с ОРИ отмечались признаки местного инфекционно-воспалительного процесса (боль в горле, гиперемия зева, заложенность носа, ринорея), повышение температуры выше 37,5 °С, симптомы интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита), а также связанный с температурой дискомфорт (беспокойство, озноб, миалгия, головная боль, нарушение сна).

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с расчетом среднего арифметического

⁴ Приказ Министерства здравоохранения N 335 от 29.11.95 г. «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении». Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/9015924>.

⁵ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.

⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Вибуркол суппозитории ректальные гомеопатические. ЛП-№(000192) (ПФ RU) 08.04.2021.

доверительного интервала проверки гипотезы о равенстве средних по t-критерию Стьюдента. Различия между величинами считали статистически достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных показал, что включение в терапию ОРИ (острого назофарингита, тонзиллофарингита) у детей с лихорадкой выше $37,5^{\circ}\text{C}$, сопровождающейся дискомфортом, многокомпонентного гомеопатического препарата привело к более быстрому снижению температуры, длительность которой составила в основной группе $1,70 \pm 0,14$ дня, тогда как в группе сравнения – $3,78 \pm 0,17$ дня, $p < 0,05$, на фоне исчезновения миалгии и головной боли. Нормализация температуры тела у детей основной группы приводила к более быстрому снижению интенсивности симптомов дискомфорта, связанных с ней, проблем со сном и беспокойством в сопоставлении с группой сравнения. Так, у детей, получавших гомеопатический препарат, купирование беспокойства и нормализация сна отмечалось в среднем на $5,2 \pm 0,24$ день, а у детей, не получавших данный препарат, – на $7,8 \pm 0,34$ день, $p < 0,05$.

Симптомы интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита) в основной группе детей исчезали на $2,0 \pm 0,33$ день, а в группе сравнения – на $4,5 \pm 0,381$ день ($p < 0,05$). У детей, получавших гомеопатический препарат, достоверно раньше купировалась боль в горле и гиперемия зева (на $3,8 \pm 0,18$ дня – в основной группе и на $6,5 \pm 0,22$ дня – в группе сравнения, $p < 0,05$), заложенность носа и ринорея (на $5,5 \pm 0,25$ дня – в основной группе и на $7,4 \pm 0,34$ дня – в группе сравнения, $p < 0,05$), кашель (на $7,2 \pm 0,31$ дня – в основной группе и на $9,2 \pm 0,32$ дня – в группе сравнения, $p < 0,05$).

Назначение системных антибиотиков у детей с ОРИ в связи с развитием бактериальных осложнений в основной группе потребовалось у 1 ребенка (4,5% случаев), а у детей из группы сравнения – у 3 детей – 15,0% ($p < 0,05$).

Средняя длительность заболевания в группе детей, получавших гомеопатический препарата составила $5,8 \pm 0,22$ дня, а среди детей, которые не получали данный препарат, $9,2 \pm 0,33$ дня ($p < 0,05$).

Изучение переносимости и безопасности многокомпонентного гомеопатического препарата показало, что у всех детей основной группы с ОРИ отмечалась отличная и хорошая переносимость, побочных действий от применения препарата выявлено не было, тогда как у детей из группы сравнения, которые получали парацетамол, побочные действия выявлены в 15% случаев, из них у 10% пациентов отмечались диспептические явления, а у 5% – крапивница.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования, которые показали существенные преимущества включения гомеопатического препарата в форме ректальных свечей в состав

лечения ОРИ (острого ринофарингита, тонзиллофарингита), сопоставимы с данными литературы. Так, в многоцентровом проспективном когортном исследовании у детей младше 12 лет данный препарат продемонстрировал более быстрое купирование симптомов острого респираторного заболевания, чем при применении ацетаминофена (парацетамол), при отсутствии побочных эффектов [17]. В постмаркетинговом клиническом исследовании у детей в возрасте от 0 до 12 лет с беспокойством и лихорадкой и без нее многокомпонентный гомеопатический препарат снижал интенсивность симптомов (проблемы со сном, боль, беспокойство) уже в первую неделю лечения и хорошо переносился [18]. Нерандомизированное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, проводимое в 38 центрах в Бельгии у детей в возрасте младше 11 лет, также выявило положительное воздействие данного гомеопатического препарата при симптоматическом лечении острых лихорадочных инфекций у детей [19]. В нерандомизированном наблюдательном исследовании, проведенном в Германии, доказано, что гомеопатический препарат соответствует всем требованиям к эффективной, но при этом практически не имеющей рисков терапии для фебрильного и нефебрильного беспокойства, гриппозных инфекций, а также более [20]. Обсервационное исследование, включающее детей до 3 лет при общем беспокойстве с лихорадочным состоянием и без, боли при прорезывании зубов и ночных кошмарах/страхах, установило, что гомеопатический препарат эффективно заполняет терапевтический пробел для лечения всех типов беспокойства у маленьких детей и детей более старшего возраста без опасности возникновения нежелательных побочных явлений и ятрогенного ущерба [21].

Положительный клинический эффект на фоне применения многокомпонентного гомеопатического препарата при лечении ОРИ (острый назофарингит, тонзиллофарингит) у детей можно объяснить его комплексным действием, которое направлено на устранение тех нарушений регуляции в биоэнергетических сетях, которые лежат в основе заболеваний. Данный препарат оказывает не только жаропонижающее, но и противовоспалительное действие, что проявляется в более быстром снижении лихорадки и устранении дискомфорта с ней связанного, а также купировании симптомов местного инфекционно-воспалительного процесса, что приводит к сокращению сроков ОРИ, предотвращает развитие осложнений и снижает потребность в системной антибиотикотерапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, назначение многокомпонентного гомеопатического препарата в составе комплексной терапии ОРИ (острый назофарингит, тонзиллофарингит) у детей от 3 мес. до 7 лет приводит к более быстрому купированию всех симптомов ОРИ, чем при применении парацетамола, при лучшем профиле безопасности. На фоне его приема отмечалось более быстрое снижение температуры и интенсивности симптомов дискомфорта,

а также признаков интоксикации и местных воспалительных симптомов ОРВИ. На фоне приема данного препарата средняя продолжительность заболевания ОРВИ сократилась на 3,4 дня, а потребность в назначении системных антибиотиках снизилась в 3,3 раза, что свидетельствует о благоприятном течении заболевания и отсутствии бактериальных осложнений. Доказанная эффективность действия и благоприятный профиль безопасности

многокомпонентного биорегуляционного гомеопатического препарата в форме ректальных свечей позволяют рекомендовать его к практическому применению при ОРВИ (острый назофарингит, тонзиллофарингит) у детей в составе комплексной терапии.



Поступила / Received 04.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2024
Принята в печать / Accepted 20.10.2024

Список литературы / References

- Hay AD, Heron J, Ness A. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005;22(4):367–374. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmi035>.
- Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of noninfluenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):487–494. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.487>.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. М.; 2022. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25-2>.
- Geppe NA, Valiyeva ST, Farajova NA, Ohanyan MR, Myrzabekova GT, Zhanuzakov MA и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». *Терапия.* 2017;18(8):63–78. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35795>. Geppe NA, Valiyeva ST, Farajova NA, Ohanyan MR, Myrzabekova GT, Zhanuzakov MA et al. Treatment of ARVI and grippa in ambulatory-polyclinical practice: results of international observing non-interventional programme "Ermitage". *Therapy.* 2017;18(8):63–78. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35795>.
- Виколов ГХ. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;(8):5–11. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Novye_i_vozvrashchayushiesya_respiratornye_virusnye_infekcii_algoritmy_diagnostiki_i_terapii/. Vikulov GH. New and reemerging respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms. *RMJ. Medical Review.* 2018;(8):5–11. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Novye_i_vozvrashchayushiesya_respiratornye_virusnye_infekcii_algoritmy_diagnostiki_i_terapii/.
- Бургазова ОА, Краева ЛА, Петрова ИС, Келли ЕИ. Случай тяжелого течения смешанной респираторно-вирусной инфекции (грипп А (H1N1) + RS-вирусная), осложненной внебольничной пневмонией, вызванной *Streptococcus equi*. *Инфекционные болезни.* 2015;13(1):71–74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tsepwb>. Burgasova OA, Kraeva LA, Petrova IS, Kelly EI. A severe case of mixed respiratory viral infection (influenza A(H1N1) + RS VIRUS), complicated by community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus equi*. *Infectious Diseases.* 2015;13(1):71–74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tsepwb>.
- Esposito S, Mencacci A, Cenci E, Camilioni 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>.
- Almand EA, Moore MD, Jaykus LA. Virus-Bacteria interactions: an emerging topic in human infection. *Viruses.* 2017;9(3):58. <https://doi.org/10.3390/v9030058>.
- Таточенко ВК (ред.). *Болезни органов дыхания у детей.* М.: Боррес; 2019. 300 с.
- Дворецкий ЛИ. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрогмазии? *Consilium Medicum.* 2008;10(10):10–14. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92795>. Dvoretzkiy LI. Treatment of acute respiratory diseases: is there an alternative to polypragmasia? *Consilium Medicum.* 2008;10(10):10–14. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92795>.
- Белов ВА, Карпова ЕП, Заплатников АЛ, Гирина АА, Леписева ИВ, Свищицкая ВИ. Острые инфекции органов дыхания: современные клинические рекомендации. В фокусе – вопросы фитотерапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(7):376–386. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-376-386>.
- Belov VA, Karpova EP, Zaplatnikov AL, Garina AA, Lepiseva IV, Svinitzskaya VI. Acute respiratory infections: current clinical recommendations. Focus on the issues of phytotherapy. *RMJ. Medical Review.* 2022;6(7):376–386. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-376-386>.
- Карнеева ОВ, Гуров АВ, Карпова ЕП, Тулупов ДА, Рязанцев СВ, Гаращенко ТИ и др. Острый синусит: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: <https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/708a21c8-3ec4-4ecb-8ca4-dd2d2e03654a/>.
- Карнеева ОВ, Гуров АВ, Поляков ДП, Тулупов ДА, Рязанцев СВ, Гара АА, Трухин ДВ. Острый средний отит: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/5b358686-a73d-46cd-a5cf-2681ddb9985/#1_1.
- Гаращенко ТИ, Селькова ЕП, Карнеева ОВ, Гаращенко МВ, Оганесян АС. Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет.* 2020;(18):32–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>. Garashchenko TI, Selkova EP, Karneeva OV, Garashchenko MV, Oganesyans AS. Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(18):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>.
- Владимирова ТЮ, Кочеткова АП, Мосихин СБ, Овчинников АЮ, Сафина АИ, Сафина ЛЗ, Свистушкин ВМ. Резолюция Совета экспертов «Биорегуляционные препараты в комплексной терапии распространенных ЛОР-заболеваний». *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(4):89–92. <https://doi.org/10.17116/otorino20208504189>. Vladimirova TYu, Kochetkova AP, Mosikhin SB, Ovchinnikov AYu, Safina AI, Safina LZ, Svistushkin VM. Resolution of the Council of Experts "Bioregulatory drugs in the complex treatment of common ENT diseases". *Vestnik Otorino-Laringologii.* 2020;85(4):89–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208504189>.
- Гаращенко ТИ, Гаращенко МВ, Мезенцева МВ. Клинико-иммунологическое обоснование гомеопатических препаратов в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ. *РМЖ.* 2005;(21):1432. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Klinikoimmunologicheskoe_obosnovanie_gomeopaticheskikh_preparatov_v_profilaktike_i_lechenii_grippa_i_ORVI/. Garashchenko TI, Garashchenko MV, Mezentseva MV. Clinical and immunological justification of homeopathic medicines in the prevention and treatment of influenza and SARS. *RMJ.* 2005;(21):1432. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Klinikoimmunologicheskoe_obosnovanie_gomeopaticheskikh_preparatov_v_profilaktike_i_lechenii_grippa_i_ORVI/.
- Muller-Krampe B, Gottwald R, Weiser M. Symptomatic Treatment of Acute Feverish infections with a Modern Homeopathic Medication. *Int J Biomed Res Ther.* 2002;31(2):79–85.
- Gottwald R, Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children. Results of a Postmarketing Clinical Study. *Int J Biomed Res Ther.* 1999;28(6):308–312.
- Derasse M, Klein P, Weiser M. The effects of a complex homeopathic medicine compared with acetaminophen in the symptomatic treatment of acute febrile infections in children: an observational study. *Explore (NY).* 2005;1(1):33–39. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2004.10.006>.
- Zenner S, Metelmann H. Therapy experience with a homeopathic ointment: results of drug surveillance conducted on 3422 patients. *Biol Ther.* 1994;12(3):204–211.
- Stahin S, John J. Anfrage and der Praxis Viburcol in der kinderärztlichen Fachpraxis. *Biologische Medizin.* 1992;(2):139–142. (In German.)

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, Ч.И. Ашрафуллина

Обзор литературы – Т.Г. Маланичева

Анализ материала – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, Ч.И. Ашрафуллина

Статистическая обработка – Ч.И. Ашрафуллина

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, Chulpan I. Ashrafullina

Literature review – Tatyana G. Malanicheva

Material analysis – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova, Chulpan I. Ashrafullina

Statistical processing – Chulpan I. Ashrafullina

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

Ашрафуллина Чулпан Ильдаровна, заведующая педиатрическим отделением №1, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140; Chulpan_ashraful@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Chief Visiting Paediatric Pulmonology Expert for Kazan, Professor of Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ziatdin@mail.ru

Chulpan I. Ashrafullina, Head of Pediatric Department No. 1, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Tract, Kazan, 420138, Russia; Chulpan_ashraful@mail.ru

Контролирующая терапия бронхиальной астмы у детей – что нового?

Н.Г. Колосова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

В.Д. Денисова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

С.И. Шаталина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>, svetlanashatalina@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

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

Резюме

Астма является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием детского возраста во всем мире, которым страдают около 10% детей и молодых людей. Несмотря на высокую распространенность, результаты лечения астмы у детей неудовлетворительны, и каждый год происходит несколько случаев смерти, которых можно было бы избежать. Неконтролируемая астма среди педиатрической популяции по-прежнему представляет собой серьезную проблему во всем мире, продолжает оставаться значительным экономическим бременем, отрицательно влияя на качество жизни пациентов и их семей. Эффективное ведение астмы предполагает целостный подход, охватывающий как фармакологическое, так и нефармакологическое лечение, а также аспекты образования и самоуправления. Работа в партнерстве с детьми и семьями является ключом к достижению хороших результатов. Важное значение имеет обучение тому, как эффективно принимать лечение, избегать триггеров, модифицировать факторы риска, и действия, которые следует предпринимать во время острых приступов с помощью персонализированных планов действий при астме. Существует неопределенность в отношении наилучшего варианта лечения детей/подростков с неконтролируемой астмой, несмотря на то, что ингаляционные кортикостероиды являются препаратами выбора. В статье представлены клинические случаи, в которых рассматривается терапия, позволяющая уменьшить обострения и симптомы астмы у неконтролируемых пациентов в возрасте < 6 лет, получающих ингаляционные кортикостероиды. Первый – случай лечения ребенка 5 лет с наследственной отягощенностью по линии матери: бронхиальная астма; аллергоанамнез: выявлена сенсибилизация к пищевым продуктам (белок коровьего молока), бытовым (клещи домашней пыли, шерсть кошки) и пыльцевым (береза) аллергенам. Второй – ребенок 4 лет, имеющий в анамнезе с 2 лет рецидивирующие бронхиты с бронхиальной обструкцией на фоне острых респираторных инфекций и установленный в 2,5 года диагноз бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, контроль заболевания, базисная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительнодействующие бета2-агонисты, флутиказона пропионат, салметерол

Для цитирования: Колосова НГ, Денисова ВД, Шаталина СИ. Контролирующая терапия бронхиальной астмы у детей – что нового? *Медицинский совет*. 2024;18(19):52–57. <https://doi.org/10.21518/ms2024-416>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of childhood asthma: What is new?

Natalia G. Kolosova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

Svetlana I. Shatalina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>, svetlanashatalina@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, 141009, Russia

Abstract

Asthma is the most common chronic respiratory disease of childhood worldwide with around 10% of children and young adults affected. Despite the high prevalence, paediatric asthma treatment outcomes are inadequate, and there are several avoidable deaths each year. Uncontrolled asthma in the paediatric population remains a major challenge worldwide, continues to impose a significant economic burden, and has a negative impact on the quality of life (QOL) of patients and their families. Effective asthma management involves a holistic approach addressing both pharmacological and non-pharmacological management, as well as education and self-management aspects. Working in partnership with children and families is key in promoting good outcomes. Education on how to take treatment effectively, trigger avoidance, modify risk factors and actions to take during acute attacks via personalised asthma action plans is essential. There is uncertainty about the best treatment option for children/adolescents with uncontrolled asthma despite the fact that inhaled corticosteroids are the treatment of choice. This article presents clinical case reports that consider therapies reducing asthma exacerbations and symptoms in patients with uncontrolled asthma aged < 6 years, who receive inhaled corticosteroids. The first case is the treatment of a 5-year-old child with a

hereditary loading from the mother: bronchial asthma; allergic anamnesis: sensitization to food products (cow's milk protein), household (house dust mites, cat hair) and pollen (birch) allergens was identified. The second case is a 4-year-old child with a history of recurrent bronchitis and bronchial obstruction due to acute respiratory infections since the age of 2 and a diagnosis of bronchial asthma established at the age of 2.5 years.

Keywords: bronchial asthma, children, disease control, basic therapy, inhaled glucocorticosteroids, long-acting beta2-agonists, fluticasone propionate, salmeterol

For citation: Kolosova NG, Denisova VD, Shatalina SI. Management of childhood asthma: What is new? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-416>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Астма является наиболее распространенным хроническим заболеванием дыхательных путей в детском возрасте. В РФ, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность бронхиальной астмы (БА) среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [1, 2]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) на 2021 г., в США 24,96 млн (7,7%) человек страдали БА. Из них 4,7 млн (6,5%) – дети, при этом 1,9% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 7,6% – дети от 5 до 14 лет; 9,5% – от 15 до 17 лет. Согласно данному отчету, показатель смертности от астмы у детей составил 2,5 на 1 млн (185 пациентов)¹.

Несмотря на снижение процента детей с острыми приступами астмы и частоты госпитализаций по поводу приступов астмы за последние 10 лет, неконтролируемая астма среди педиатрической популяции по-прежнему представляет собой серьезную проблему во всем мире, продолжает оставаться значительным экономическим бременем, отрицательно влияя на качество жизни пациентов и их семей² [1, 3]. Дети с астмой чаще пропускают школу, имеют дополнительные образовательные потребности и имеют более низкий уровень образования. Лица, осуществляющие уход, также сталкиваются с пропущенными рабочими днями и, как следствие, с финансовыми трудностями. У некоторых детей наблюдаются серьезные симптомы и опасные для жизни приступы [4].

Если взять в качестве примера Великобританию, результаты лечения астмы у детей в целом плохие: связаны со значительной заболеваемостью, высоким уровнем госпитализаций по неотложной помощи, и, что особенно важно, низким уровнем лечения и высокой смертностью [5]. Вызывает тревогу тот факт, что в Национальном обзоре смертности от астмы (NRAD) отмечено то, что почти во всех педиатрических случаях был ряд существенных факторов, которых можно было избежать, чтобы эти смерти предотвратить [4].

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ ТЕРАПИИ

Лечение астмы является многофакторным, и для оптимизации контроля заболевания необходимо учитывать ряд фармакологических, нефармакологических аспектов и аспектов самоуправления.

В Глобальной инициативе по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma/GINA), в т. ч. и в главе по детской астме, подчеркивается, что целью лечения является достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности больного, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов и осложнений терапии³ [1]. Полный контроль над симптомами заболевания определяется отсутствием дневных симптомов и потребности в препаратах для их облегчения, отсутствием ночных симптомов, ограничений активности пациента, нормальной функцией легких и, как следствие, хорошим качеством жизни⁴ [1, 6].

Во всех программных документах по лечению БА принципы лекарственной терапии основаны на ступенчатом подходе⁵ [1, 6]. Он подразумевает подбор контролирующих препаратов в дозировке, соответствующей степени выраженности клинических симптомов заболевания, категории риска обострений, уровня контроля БА [1, 6]. Контролирующая терапия назначается индивидуально с учетом тяжести заболевания на момент осмотра больного и корректируется в зависимости от достигаемого эффекта. В клинической практике наиболее достоверным критерием является снижение частоты обострения и частоты госпитализаций; в педиатрической практике у детей старше шести лет используются также показатели функции внешнего дыхания [1] (*рус.*).

Контролирующее лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) имеет решающее значение, и его рекомендуется начинать как можно скорее после постановки диагноза астмы как у детей дошкольного возраста (<6 лет), так и у детей школьного возраста и подростков (≥6 лет) [1, 7, 8]. ИГКС в зависимости от степени тяжести назначаются в низких, средних или высоких дозах. Аргументами для раннего назначения ИГКС при БА являются: персистирующее воспаление слизистой оболочки

¹ Centers for Disease Control and Prevention, Asthma Data. Available at: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.

² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

³ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

⁴ Ibid.

⁵ Ibid.

дыхательных путей, даже на самых ранних стадиях БА, наибольшая эффективность ИГКС как противовоспалительных препаратов; способность предотвращать прогрессирующее снижение функциональных легочных показателей, которое возникает у пациентов с БА с течением времени [8, 9]. Современные ИГКС в рекомендуемых дозах сопоставимы по эффективности, хорошо переносятся и обладают оптимальным профилем безопасности⁶ [1].

В случаях недостаточного контроля ИГКС возможна комбинация с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА), антагонистами лейкотриеновых рецепторов, антихолинергическими препаратами длительного действия (тиотропия бромид) [9, 10]. При неконтролируемой среднетяжелой/тяжелой БА возможно применение таргетной иммунобиологической терапии (омализумаб, меполизумаб, дупилумаб) [1, 6].

Продолжительность стартовой базисной терапии составляет от 3 мес. при легкой до 6–9 мес. – при среднетяжелой/тяжелой БА. При сохранении контроля в течение этого времени объем базисной терапии снижают (ступень вниз) (рис.) [1].

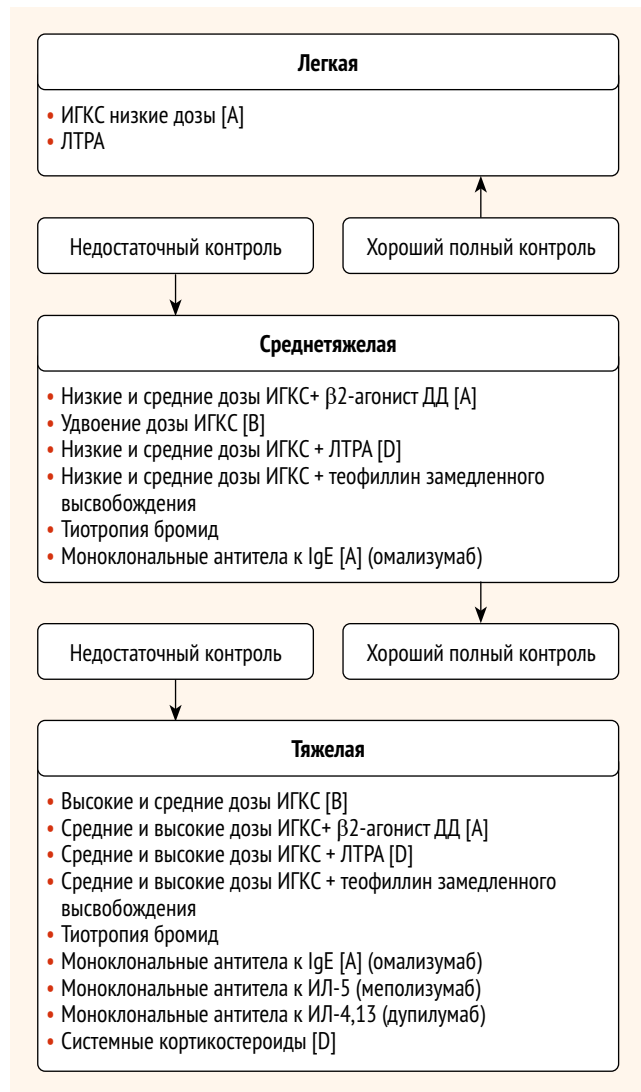
РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Однако, несмотря на наличие нескольких классов препаратов и многочисленных ингаляторных устройств для доставки лекарств, астма часто плохо контролируется и продолжает представлять собой значительное бремя с точки зрения общества и здравоохранения⁷ [1]. Так, в одном из исследований было продемонстрировано, что за 3 года наблюдения у пациентов от 5 лет до 5 лет 11 мес. с диагностированной менее 1 года назад бронхиальной астмой легкого течения не было зарегистрировано формирования стойкой ремиссии бронхиальной астмы с возможностью отмены базисной терапии на срок более 6 мес. подряд. У детей, получающих базисную терапию, выявлено (до 71% случаев) сохранение потребности в терапии или наращивание объема терапии (до 27% случаев). У детей, изначально не получавших базисной терапии, характерно наращивание терапии (63% случаев). Прогрессирование заболевания отмечено за 3 года наблюдения у 47% пациентов, наиболее часто – в группе пациентов, изначально не получавших базисную терапию (73,5%), а также среди детей с полисенсibilizацией к бытовым аллергенам (88,9%) [11].

У детей старше 6 лет, начиная с 3-й ступени [3, 7], рекомендована комбинированная терапия ИГКС и ДДБА, обладающая синергизмом действия, связанная с особенностями механизма их действия на клеточном и молекулярном уровнях: глюкокортикостероиды снижают десенситизацию и толерантность β_2 -рецепторов и повышают синтез β_2 -рецепторов в бронхах; ДДБА через механизм фосфорилирования стимулируют неактивный глюкокортикостероидный рецептор, в результате чего он становится более чувствительным к стероидам. Благодаря

● **Рисунок.** Алгоритм базисной фармакотерапии бронхиальной астмы [2]

● **Figure.** Algorithm for baseline pharmacotherapy of asthma [2]



этому терапия ИГКС в комбинации с ДДБА имеет высокую терапевтическую эффективность, оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с монокомпонентами. Осуществление этой терапии возможно в виде свободной или фиксированной комбинации ИГКС и ДДБА [6, 12]. Данная терапия позволяет не увеличивать дозу ИГКС при сохранении эффективности и обладает оптимальным профилем безопасности. Однако рекомендации поэтапного подхода варьируются от возраста к возрасту. ИКС/ДДБА рекомендуется только в качестве предпочтительного поэтапного контроля у детей ≥ 6 лет. Хотя антагонист лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА, монтелукаст) менее эффективен, чем обычные ИГКС, часто только ЛТРА и ИГКС/ЛТРА рекомендуются в качестве альтернативной терапии для поэтапных подходов у детей и подростков [12, 13].

Одной из первых комбинаций ИГКС/ДДБА, применяемой при бронхиальной астме у детей, стала комбинация флутиказона пропионата/салметерола (ФП/С).

⁶ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

⁷ Ibid.

Флутиказона пропионат – галогенизированный (фторированный) высоколипофильный ИГКС, обладающий в связи с этим высокой аффинностью к глюкокортикоидному рецептору, способностью быстро поступать и задерживаться в тканях дыхательных путей. ФП отличает благоприятное соотношение между глюкокортикоидной/противовоспалительной и минералокортикоидной активностью, поэтому он безопасен при длительном применении. Абсолютная биодоступность составляет от 7,8 до 10,9%, пероральная системная биодоступность < 1%. Метаболизм в печени происходит при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Связь с белками плазмы крови составляет 91%. Период полувыведения – 8 часов⁸ [1, 14].

Салметерол – высокоселективный и липофильный ДДБА со родством к β_2 -адренорецепторам в 50 раз выше, чем у альбутерола, активно связывается с клеточной мембраной. В дозе 50 мкг салметерол расширяет бронхи приблизительно через 15–20 мин и сохраняет эффект на β_2 -рецепторы до 12 ч⁹. Салметерол зарегистрирован в РФ с 4 лет в комбинации с флутиказона пропионатом. В комбинации ФП/С содержится ионная соль – салметерола ксинафоат. Применяют не более 100 мкг/сут [1]. Связываясь с β_2 -адренорецепторами и, таким образом, стимулируя активность аденилциклазы и, следовательно, выработку АМФ, салметерол способствует расслаблению гладких мышц бронхов и ингибирует высвобождение провоспалительных медиаторов (например, лейкотриенов и гистамина) из тучных клеток. Однократные дозы ингаляционного салметерола снижали у людей аллерген-индуцированную гиперреактивность бронхов. Поскольку до 50% всех β -адренорецепторов в сердце являются β_2 -адренорецепторами, препараты-агонисты β_2 -адренорецепторов, такие как салметерол, могут влиять на сердечно-сосудистую деятельность, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление (АД) [14].

Безопасность ингаляционных бета2-агонистов у пациентов с астмой обсуждается с 1960-х годов. После появления в 1990-х годах бета-агонистов длительного действия (ДДБА) и результатов двух исследований с участием взрослых внимание сосредоточилось на потенциальной связи ДДБА с повышенным риском смерти, связанной с астмой. В многочисленных исследованиях среди здоровых участников фармакодинамика салметерола (включая влияние на QTc-интервал, частоту пульса, АД, уровни калия и глюкозы) не была существенно затронута при одновременном применении препарата с флутиказона пропионатом [12, 14, 15]. Также в заключении FDA о безопасности ДДБА говорится, что результаты клинических исследований с участием 41 297 пациентов (в т. ч. у пациентов 12 лет и старше и у детей от 4 до 11 лет) показали, что использование ДДБА с ИГКС существенно не увеличивает риск серьезных исходов астмы по сравнению с применением только ИГКС. Испытания также показали, что комбинированные препараты более эффективны в уменьшении приступов астмы (например,

необходимости использования пероральных кортикостероидов) по сравнению с монотерапией ИГКС¹⁰. Исследования, в которых участвовали дети в возрасте от 4 до 11 лет и у которых астма неадекватно контролировалась ингаляционными глюкокортикоидами, показали улучшение функции легких и разрешение или ослабление симптомов при добавлении ДДБА¹¹ [15]. Другое исследование показало, что добавление салметерола к флутиказону было эквивалентно удвоению дозы флутиказона у детей, у которых астма не контролировалась умеренной дозой ингаляционных глюкокортикоидов [12].

КАКУЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ КОМБИНАЦИЮ ВЫБРАТЬ?

Исследование «Лучшая дополнительная терапия, дающая эффективные результаты» (BADGER), в котором сравнивались три варианта поэтапного лечения у детей, чья астма плохо контролировалась низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов, показало, что добавление ДДБА к ингаляционным глюкокортикоидам было лучшим вариантом лечения среди трех изученных вариантов (другими вариантами были увеличение дозы ингаляционных глюкокортикоидов и добавление антагониста лейкотриенов) [16].

Однако причинами плохого контроля БА может быть плохая техника ингаляции; низкая приверженность лечению; неправильный диагноз БА; сопутствующие заболевания и состояния; продолжающийся контакт с триггером¹² [1].

Стоит отметить, что в современной практике используется удобная комбинация, способствующая повышению приверженности к лечению, – «флутиказона пропионат + салметерол», которая назначается детям с 4 лет, в т. ч. в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей БА. Регулярное применение комбинации «флутиказона пропионат + салметерол» предотвращает симптомы БА и обеспечивает достижение контроля так же эффективно, как и вдвое большая доза ИГКС. Формы выпуска: дозированный аэрозольный ингалятор, каждая доза которого содержит 25 мкг салметерола ксинафоата в комбинации с 125 или 250 мкг флутиказона пропионата.

Комбинация предназначена для регулярного лечения бронхиальной астмы, если показана комбинированная терапия β_2 -адреномиметиком длительного действия и ингаляционным глюкокортикостероидом¹³:

- пациентам, с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной монотерапии ингаляционными ГКС при периодическом использовании β_2 -адреномиметика короткого действия;

- пациентам с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным глюкокортикостероидом и β_2 -адреномиметиком длительного действия;

¹⁰ Drug Safety and Availability. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-finds-no-significant-increase-risk-serious-asthma-outcomes>.

¹¹ Ibid.

¹² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

¹³ Инструкция по медицинскому применению РУ № ЛП-005265. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/respialf-eir-80011>.

⁸ Описание вещества флутиказон. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/flutikazon-1047>.

⁹ Описание вещества Салметерол (salmeterol). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/salmeterol-935>.

■ в качестве стартовой поддерживающей терапии пациентам с персистирующей бронхиальной астмой при наличии показаний к назначению глюкокортикостероидов для достижения контроля над заболеванием.

Приводим примеры собственных наблюдений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Ребенок 5 лет. Жалобы на частые эпизоды затрудненного дыхания, одышку и свистящие хрипы на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ) и при физической нагрузке.

В анамнезе: психомоторное развитие по возрасту; профилактические прививки по индивидуальному календарю в связи с частыми ОРИ с 2 лет; наследственность отягощена по линии матери – БА; аллергоанамнез: выявлена сенсibilизация к пищевым продуктам (белок коровьего молока), бытовым (клещи домашней пыли, шерсть кошки) и пыльцевым (береза) аллергенам.

На 1-м году жизни проявления пищевой аллергии в виде дерматита, ребенок получал симптоматическую терапию. С 3 лет – повторные эпизоды бронхиальной обструкции на фоне ОРИ до 5 раз в год, установлен диагноз бронхиальной астмы, атопической, средней тяжести. С этого времени получает курсы ИГКС в период обострения в сочетании с бронхолитиками короткого действия. В настоящее время получает флутиказона пропионат 250 мкг/сут в течение 6 мес. Несмотря на проводимую терапию, у ребенка сохраняются эпизоды одышки/свистящих хрипов на физическую нагрузку, при смехе и плаче.

В связи с недостаточным контролем БА у данного ребенка необходима коррекция базисной терапии: либо повышение дозы ИГКС, либо добавление второго контролирующего препарата, что является более предпочтительной стратегией. Учитывая возраст ребенка (5 лет), возможным вариантом комбинированной терапии БА является добавление ДДБА (салметерола).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Ребенок 4 лет. Жалобы на частые эпизоды затрудненного дыхания, одышку и свистящие хрипы на фоне ОРИ. В анамнезе: с 2 лет рецидивирующие бронхиты с бронхиальной обструкцией на фоне ОРИ. Диагноз бронхиальной астмы установлен в 2,5 года. С этого времени курсы монотелукаста 2 раза в год по 3 мес. Выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев и дерматофагоидным клещам. Кроме этого, наследственность отягощена по линии матери – БА. Данные осмотра и обследования: кожные покровы чистые, экспираторная одышка в покое. При аускультации – дыхание жесткое, диффузные сухие свистящие хрипы. Общий IgE – 581 МЕ/мл. Компьютерная бронхофонография: признаки бронхиальной обструкции.

В связи со среднетяжелым течением БА у данного ребенка необходимо назначение контролирующей терапии – комбинация ИГКС/ДДБА, что является более предпочтительной стратегией. Учитывая возраст ребенка (4 года), возможным вариантом комбинированной терапии БА является флутиказона пропионат/салметерол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациентам с неконтролируемой БА рекомендуется назначать средние/высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с β -агонистами длительного действия и/или другими дополнительными препаратами, такими как антилейкотриены и метилксантины. Важно выявить и устранить факторы, которые затрудняют контроль над астмой, включая пересмотр диагноза и устранение причинных или отягчающих факторов. Лучшее определение фенотипов и более точное назначение терапии на основе индивидуальных фенотипов пациентов, вероятно, улучшат лечение астмы в будущем.

Поступила / Received 03.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.05.2024

Принята в печать / Accepted 25.07.2024

Список литературы / References

- Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Ревякина ВА. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. М.: МедКом-Про; 2022. 228 с.
- Батошаргалова БЦ, Мизерницкий ЮЛ, Подольная МА. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):59–69. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
- Batozhargalova BT, Mizernitsky YuL, Podolnaya MA. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4): 59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
- Szeffler SJ, Fitzgerald DA, Adachi Y, Doull IJ, Fischer GB, Fletcher M et al. A worldwide charter for all children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1282–1292. <https://doi.org/10.1002/ppul.24713>.
- Martin J, Townshend J, Brodie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001277. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001277>.
- Levy ML, Fleming L, Warner JO, Bush A. Paediatric asthma care in the UK: fragmented and fatally fallible. *Br J Gen Pract*. 2019;69(685):405–406. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X704933>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2.
- Геппе НА, Кондюрина ЕГ, Ревякина ВА, Малахов АБ, Колосова НГ. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(2):113–122. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928>.
- Geppe NA, Kondyurina EG, Revyakina VA, Malakhov AB, Kolosova NG. Treatment of bronchial asthma in children: age-related aspects. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(2):113–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928>.
- Shipp CL, Gergen PJ, Gern JE, Matsui EC, Guilbert TW. Asthma Management in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.031>.
- Денисова АР, Геппе НА, Колосова НГ, Денисова ВД, Гребенева ИВ, Кривенко ТА, Гончарова АА. Современные подходы к оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(4):158–164. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-158-164>.
- Denisova AR, Geppe NA, Kolosova NG, Denisova V D, Grebeneva I V, Krivenko TA, Goncharova AA. Current approaches to optimizing treatment for bronchial asthma in children. *Current Pediatrics*. 2021;16(4):158–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-158-164>.
- Суровенко ТН, Глушкова ЕФ. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2018;(17):192–199. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-192-198>.
- Surovenko TN, Glushkova EF. New possibilities for asthma therapy in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):192–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-192-198>.

11. Трусова ОВ, Камаев АВ, Гайдук ИМ, Кузнецова ИВ. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза. *Медицинский совет*. 2022;16(12):178–185. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185>.
Trusova OV, Kamaev AA, Gaiduk IM, Kuznetsova IV. Bronchial asthma evolution in children within 3 years from the diagnosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):178–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185>.
12. Zhou XJ, Qin Z, Lu J, Hong JG. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone compared with montelukast alone (or add-on therapy to fluticasone) in the treatment of bronchial asthma in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J*. 2021;134(24):2954–2961. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001853>.
13. Камаев АВ, Трусова ОВ, Камаева ИА. Возрастная эволюция бронхиальной астмы в педиатрической практике и подходы к улучшению прогноза заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(11):78–86. <https://doi.org/10.21518/2079701X-2021-11-78-86>.
Kamaev AV, Trusova OV, Kamaeva IA. Age-related evolution of bronchial asthma in pediatric practice and approaches to improving prognosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079701X-2021-11-78-86>.
14. Paik J, Scott LJ, Pleasants RA. Fluticasone Propionate/Salmeterol MDPI (AirDuo RespiClick®): A Review in Asthma. *Clin Drug Investig*. 2018;38(5):463–473. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0644-2>.
15. Stempel DA, Szeftler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA et al. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):840–849. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606356>.
16. Cividini S, Sinha I, Donegan S, Maden M, Rose K, Fulton O et al. Best step-up treatments for children with uncontrolled asthma: a systematic review and network meta-analysis of individual participant data. *Eur Respir J*. 2023;62(6):2301011. <https://doi.org/10.1183/13993003.01011-2023>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; kolosovan@mail.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; veronikad_91@list.ru

Шаталина Светлана Игоревна, 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); научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; svetlanashatalina@mail.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist at the University Children's Clinical Hospital of the Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; Researcher at the Department of Pediatrics, Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, 141009, Russia; veronikad_91@list.ru

Svetlana I. Shatalina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher at the Department of Pediatrics, Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, 141009, Russia; svetlanashatalina@mail.ru

Оториногенные внутричерепные осложнения у детей: оптимизация диагностики и лечения

Н.Е. Кузнецова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>, kne61@mail.ru

С.Д. Захаров, <https://orcid.org/0000-0001-7693-9514>, s_zah@rambler.ru

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

Резюме

Введение. Внутричерепные осложнения синусита и острого среднего отита у детей являются редкими и опасными для жизни явлениями. Как внутричерепные, так и внечерепные осложнения требуют ранней диагностики и своевременного междисциплинарного подхода в лечении.

Цель. Изучить распространенность, возможность ранней диагностики, прогнозирования и лечения оториногенных внутричерепных осложнений у детей Тюменского региона.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов в возрасте ≤ 18 лет, находившихся на лечении в детском оториноларингологическом отделении ГБУЗ ТО ОКБ №2 г. Тюмени в 2013–2023 гг. Создана база данных пациентов, изучена распространенность внутричерепных осложнений, выполнена оценка значимости клинических, лабораторных параметров, интегральных индексов крови, создана модель прогноза оториногенных внутричерепных осложнений на основе метода логистической регрессии.

Результаты. Всего за прошедший период пролечено 21 495 человек, у 233 (1,1%) верифицированы оториногенные осложнения, у 55 (0,3%) интракраниальные (внутричерепные), у 178 (0,8%) экстракраниальные осложнения. Средний возраст детей с отогенными внутричерепными осложнениями (ОВЧО) составил $6,3 \pm 4,1$ лет, риногенными внутричерепными осложнениями (РВЧО) – $11,3 \pm 4,5$ лет. При показателях $Ht \leq 34,2$ и индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ) $\geq 3,98$ диагностируют ОВЧО, при показателях $ИСЛ \geq 4,75$ – РВЧО, требующие выполнения оперативного лечения ЛОР-врача и нейрохирурга. С помощью логистической регрессии создана модель прогноза осложнений, чувствительность которой составила 97,6%, специфичность – 94,0%, а эффективность – 95,6%. В качестве первой линии антибиотикотерапии использовались препараты из группы пенициллинов, включая комбинированные препараты с клавулановой кислотой, а также цефалоспорины.

Выводы. Распространенность оториногенных внутричерепных осложнений у детей Тюменского региона составила 0,3%. Ранняя диагностика и прогнозирование оториногенных осложнений с использованием интегральных индексов крови и логистической регрессии являются современным и информативным методом в педиатрической практике. Назначение в качестве стартовой антибактериальной терапии препарата амоксициллин в форме диспергируемых таблеток у детей с неосложненным острым гнойным средним отитом продемонстрировало клиническую эффективность, в т. ч. за счет высокой биодоступности.

Ключевые слова: внутричерепные осложнения, отит, синусит, диагностика, прогнозирование осложнений, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, диспергируемые антибиотики

Для цитирования: Кузнецова НЕ, Захаров СД. Оториногенные внутричерепные осложнения у детей: оптимизация диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2024;18(19):59–67. <https://doi.org/10.21518/ms2024-475>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Otorhinogenic intracranial complications in children: Optimization of diagnostics and treatment

Nadezhda E. Kuznetsova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>, kne61@mail.ru

Sergey D. Zakharov, <https://orcid.org/0000-0001-7693-9514>, s_zah@rambler.ru

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

Abstract

Introduction. Intracranial complications (IC) of sinusitis and acute otitis media (AOM) in children are rare but life-threatening phenomena. Both intracranial and extracranial complications require early diagnosis and timely interdisciplinary approach to treatment. The article considers data on the prevalence of otorhinogenic complications in children, the possibilities of their early diagnosis, treatment and prognosis at the present stage.

Aim. To study the prevalence of otolaryngogenic complications, the possibility of their early diagnosis and prediction of the occurrence of complications in children.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of patients aged ≤ 18 years who were treated in the pediatric otolaryngology department of the Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2 from 2013–2023 was performed. A patient database was created, the prevalence of intracranial complications was studied, the significance of clinical, laboratory parameters, and integral blood indices was assessed, and a model for predicting otolaryngogenic intracranial complications was created based on the logistic regression method.

Results. A total of 21 495 people were treated over the past period, 233 (1.1%) had verified otogenic complications, 55 (0.3%) had intracranial complications, and 178 (0.8%) had extracranial complications. The average age of children with otogenic

intracranial complications (OIC) was 6.3 ± 4.1 years, and rhinogenic intracranial complications (RIC) was 11.3 ± 4.5 years. With $Ht \leq 34.2$ and $ISL \geq 3.98$, OIC is diagnosed, and with $ISL \geq 4.75$, RIC is diagnosed, requiring surgical treatment by an ENT doctor and a neurosurgeon. Using logistic regression, a model for predicting complications was created, the sensitivity of which was 97.6%, specificity – 94.0%, and efficiency – 95.6%. The first-line antibiotic therapy used was penicillin group drugs, including combination drugs with clavulanic acid, as well as cephalosporins.

Conclusions. The prevalence of otorhinogenic intracranial complications in children of the Tyumen region was 0.3%. Early diagnostics, prognosis, otorhinogenic complications using integral blood indices and logistic regression is a modern and informative method in pediatric practice. The use of amoxicillin in the form of dispersible tablets as a starting antibacterial therapy in children with uncomplicated acute otorhinolaryngitis has good efficiency due to high bioavailability.

Keywords: intracranial complications, otitis, sinusitis, diagnostics, prediction of complications, amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid, dispersible antibiotics

For citation: Kuznetsova NE, Zakharov SD. Otorhinogenic intracranial complications in children of the Tyumen region: Optimization of diagnostics and treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(19):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-475>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внутричерепные осложнения (ВЧО) острого среднего отита (ОСО) и синусита у детей являются редкими, но опасными для жизни явлениями. Частота ВЧО составляет 0,36% и имеет тенденцию к увеличению, что, вероятно, связано с наличием резистентных микроорганизмов, которым благоприятствует доступность антибиотиков и влияние вакцин, наличием сопутствующей патологии и анатомо-физиологическими особенностями у детей [1–3]. ВЧО, вызванные средним отитом и синуситом, включают менингит, эпидуральную эмпиему, внутричерепной абсцесс, субдуральную эмпиему, тромбоз или тромбофлебит синусов и гидроцефалию. Синуситы у детей в возрасте до 3 лет в 94,7% случаев протекают с осложнениями, 10–22% из которых составляют гнойно-септические орбитальные процессы с возможным исходом в слепоту, в 2,1% случаев развиваются ВЧО [4, 5]. Смертность от этих осложнений по-прежнему составляет 8–26,3% [6, 7]. В свою очередь, стойкие неврологические осложнения при абсцессах головного мозга отмечаются у 27–50%, при субдуральных эмпиемах – у 17–50%, а при гнойном менингоэнцефалите – у 10–30% пациентов. Синуситы предшествуют развитию от 67 до 75% субдуральных эмпием, от 15 до 20% – эпидуральных эмпием и от 20 до 25% – абсцессов головного мозга [8–12].

Клиническими симптомами ВЧО являются: головная боль, лихорадка, тошнота и рвота. В тяжелых случаях также возможны судороги, расстройства личности, нарушение сознания и менингизм [7, 13]. Клинические признаки тромбоза латеральных синусов включают сильную головную боль, оталгию, оторею, заушный отек (признак Грингера) и лихорадку. Следует отметить, что лечение антибиотиками может маскировать эти признаки, что приводит к задержке постановки диагноза [14–18, 19].

Типичная лихорадка, вызванная выбросом в кровоток продуктов обмена бета-гемолитического стрептококка, в настоящее время встречается реже [8, 20–22]. Поскольку эти клинические симптомы не всегда указывают на отогенную причину, важно проводить отоскопическое исследование у каждого больного ребенка. Наличие гнойного содержимого в полости среднего уха

диктует необходимость его эвакуации [23]. Кроме того, опасность среднего отита на фоне протекающей инфекции SARS-CoV-2 при несвоевременном начале лечения состоит в развитии серьезных осложнений – мастоидита, менингеального синдрома [22, 24]. У детей, особенно раннего возраста, парацентез рекомендуется широко применять для предупреждения развития отогенных ВЧО, а также не только с лечебной, но и с диагностической целью. Длительное сохранение экссудата в барабанной полости не только при запоздалом, неадекватном проведении антибактериальной терапии, но и поздно выполненном парацентезе или отказе от него способствует развитию смертельно опасных отогенных осложнений [9, 14, 25, 26].

В современных условиях авторы [27] сообщают, что за первые четыре месяца 2020 г., наряду с тяжелыми педиатрическими воспалительными состояниями, такими как болезнь Кавасаки, синдром стафилококкового и стрептококкового токсического шока, синдром активации макрофагов и бактериальный сепсис, произошел значительный рост заболеваемости мастоидитом и глубокими инфекциями шеи с осложнениями, связанными с тесным контактом с заболевшими COVID-19 [28]. По данным немецких авторов, у детей после отмены социального дистанцирования в связи с COVID-19 по сравнению с периодом до начала пандемии отмечается двукратный рост частоты мастоидита и трехкратный – орбитальных осложнений у детей [29, 30]. Первоначально считалось, что вирусная инфекция локализуется только в дыхательных путях, однако при патолого-анатомических исследованиях она была изолирована в сосцевидных отростках и среднем ухе [31]. В последнее время в Китае из-за устойчивости к антибиотикам отмечается рост заболеваемости абсцессом головного мозга, вторичным по отношению к холестеатоме среднего уха [32]. В нескольких центрах Техаса отметили рост числа внутричерепных абсцессов у детей в эпоху SARS-CoV-2, связанных со средним отитом, мастоидитом или синуситом, где в 59,9% случаев возбудителем являлась группа *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius*), которая обычно находится в полости рта и вызывает увеличение частоты интраорбитальных и внутричерепных осложнений [33, 34]. Близость сосцевидного отростка к лицевому нерву, яремной

вене, внутренней сонной артерии, сигмовидному синусу, мозговым оболочкам и головному мозгу имеет решающее значение для развития осложнений [35, 36]. Как внутричерепные, так и внечерепные осложнения требуют ранней диагностики и своевременного междисциплинарного подхода в лечении.

Цель – изучить распространенность, возможность ранней диагностики, прогнозирования и лечения оториногенных осложнений у детей Тюменского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Тюменского государственного медицинского университета и областной клинической больницы №2 г. Тюмени проведено клиническое исследование, включавшее в себя ретроспективный анализ медицинских карт пациентов в возрасте ≤ 18 лет, находившихся на лечении в детском оториноларингологическом отделении ГБУЗ ТО ОКБ №2 г. Тюмени в 2013–2023 гг. Создана база данных пациентов [37], изучена распространенность ВЧО, их количество у каждого пациента, выполнена оценка значимости клинических, лабораторных параметров, интегральных индексов крови, создана модель прогноза оториногенных ВЧО на основе метода логистической регрессии.

Анализ интегральных гематологических индексов: индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ), МВИ (маркер вирусных инфекций) и индекса аллергизации (Иалл) – выполнен ретроспективно на основании анализа медицинских карт пациентов за 10 лет. В исследование включали показатели общего анализа крови, выполненного у детей при поступлении в ЛОР-отделение. Для определения этих индексов использовали данные об общем числе лейкоцитов и лейкоцитарной формуле, определяли С-реактивный белок (СРБ), гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht). Результаты оценивали с помощью гематологического анализатора ADVIA-120 и рассчитывали показатели по установленным формулам:

ИСЛ = (эозинофилы + базофилы + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные + сегментоядерные) / (моноциты + лимфоциты); ИАЛ = (лимфоциты % + 10 x (эозинофилы % + 1)) / (нейтрофилы % + моноциты % + базофилы %); МВИ = (лимфоциты %) / (моноциты %) [38].

Лечение больных с ОСО и подозрением на осложнение, согласно федеральным клиническим рекомендациям, выполнялось с проведением системной антибактериальной терапии длительностью курса 7–10 дней, хирургического лечения (парацентеза). Проведение экстренного хирургического лечения пациентам в случае интратемпоральных или внутричерепных осложнений с целью дренирования очага гнойной инфекции уха и околоносовых пазух (ОНП) нами выполнялось в течение первых 24–48 ч в объеме парацентеза, санирующей операции на ухе, ОНП и нейрохирургических операций. В качестве первой линии антибиотикотерапии предпочтительно использовали препараты из группы пенициллинов, включая комбинированные препараты с клавулановой кислотой, а также цефалоспорины [39, 40].

В ходе настоящего исследования одновременно в период 2023 г. нами проведено наблюдение по лечению

детей с неосложненной формой неперфоративного острого гнойного среднего отита (ОГСО), где при ИСЛ $> 2,08$ выполняли парацентез и назначалась стартовая антибактериальная терапия в возрастных дозировках [41], которая включала в себя российский препарат Амоксициллин Экспресс (АО «Фармстандарт», ЗАО «ЛЕККО», Россия) в форме диспергируемых таблеток. Антибиотик выпускается в рамках линейки «Экспресс», в которой также представлены Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс и Цефиксим Экспресс¹. Диспергируемая форма хорошо зарекомендовала себя в детской практике: достаточно растворить таблетку в 50 мл воды и выпить полученную смесь с легким фруктовым вкусом. Кроме того, биодоступность антибиотика в форме диспергируемой таблетки сопоставима с внутримышечным способом введения, что важно при выборе препарата для маленького пациента благодаря высокой активности против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Важно упомянуть о высоком риске ошибки при дозировании антибиотиков в форме суспензий, особенно у детей. Данная проблема нивелируется при использовании диспергируемой лекарственной формы, представляющей собой одну дозу суспензии, заключенную в таблетку. Высокая степень всасывания, минимальное воздействие на микрофлору кишечника, благоприятный профиль безопасности препарата Амоксициллин Экспресс со стандартным курсом лечения в течение 7–10 дней обеспечили достаточно быстрое выздоровление. Контроль выздоровления проводился при отомикроскопии микроскопом Leica-F40, импедансометрии и тимпанометрии. Все дети выписаны с выздоровлением.

Для оценки степени тяжести состояния в качестве маркеров иммунологической реактивности организма мы использовали интегральные гематологические индексы. Изучение индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам в процентах) как нового биомаркера заболеваний стало важной областью биомедицинских исследований, он отражает связь между врожденным (нейтрофилы) и адаптивным клеточным иммунным ответом (лимфоциты) при болезни и различных патологических состояниях. Нормальный диапазон ИСЛ находится в пределах 1–2, значения выше 3,0 и ниже 0,7 у взрослых являются патологическими. ИСЛ в серой зоне между 2,3–3,0 может служить ранним предупреждением о патологическом состоянии или процессе, таком как рак, атеросклероз, инфекция, воспаление, психические расстройства и стресс [42]. Так, в педиатрической практике оценка общего анализа крови пациента с аппендицитом была использована для дифференцирования осложненного и неосложненного острого аппендицита, что составило 84,8% чувствительности, 80,9% специфичности, 82,8% положительной прогностической ценности. Эти универсальные параметры могут помочь в лечении и принятии решения об операции в трудной для диагностики популяции [43–45]. Отклонение от нормы в балансе между нейтрофилами и лимфоцитами является показателем стресса

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Амоксициллин ЭКСПРЕСС для медицинского применения. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/amoxicillin-ekspress-81057>.

в различных областях медицины. Этот показатель может быть предиктором неблагоприятных исходов при различных патологиях, включая онкологические заболевания, туберкулез и инфекционные процессы [46, 47]. В исследованиях новой коронавирусной инфекции отмечается изменение баланса между нейтрофилами и лимфоцитами у групп пациентов с тяжелой патологией [47–49].

Полученные результаты обработаны с помощью методов описательной статистики с использованием пакетов прикладных компьютерных программ BIOSTAT 3.2, Microsoft Office Excel 2010, IBM SPSS Statistics 23.0. Описательная статистика представлялась в виде анализа структуры выборки по отдельным критериям (в % от общего количества), анализа средних значений полученных результатов $\pm$ стандартного отклонения (SD), а также в виде корреляционного анализа. Сравнения качественных переменных производились при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Прогностическая модель, характеризующая зависимость качественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии. Качество модели и выбор переменных тестировались на чувствительность, специфичность, эффективность и прогностическую ценность. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего пролечено 21 495 человек, гнойно-воспалительная патология уха диагностирована у 6 910 (32,2%) человек, околоносовых пазух (ОНП) – у 5 364 (25%); из них у 233 (1,1%) верифицированы оториногенные осложнения, у 55 (0,3%) – интракраниальные (внутричерепные), у 178 (0,8%) – экстракраниальные. В ретроспективное исследование включено 233 пациента с оториногенными осложнениями в возрасте от 1 до 17 лет, средний возраст составил $6,3 \pm 4,4$ года, мальчиков было 126 (54%), девочек 107 (46%). В исследуемой группе детей (55 чел.) с внутричерепными осложнениями (ВЧО) отогенные внутричерепные осложнения (ОВЧО) выявлены у 41 (75%) человека, риногенные внутричерепные осложнения (РВЧО) – у 14 (25%) человек. Результаты исследования представлены на *рис. 1*.

Анализ гендерных различий показал, что ВЧО у мальчиков наблюдались чаще (34 чел., 61,8%), чем у девочек (21 чел., 38,2%) ($\chi^2 = 3,07$; $p = 0,08$). Средний возраст детей с ОВЧО составил $6,3 \pm 4,1$ лет; с РВЧО – $11,3 \pm 4,5$ лет. Распространенность ОВЧО составила 0,2% от всех пролеченных детей за 10 лет, а РВЧО – 0,1%. Наиболее распространенными патогенами были *Streptococcus pneumoniae* (19 случаев, 34,5%) и *Streptococcus pyogenes* (10 случаев, 18,1%), последний необходимо относить к одному из ведущих клинических факторов, приводящему к мастоидиту [50]. Анализируя результаты исследования по возрасту, хотелось бы акцентировать внимание на том, что развитие отогенных интратемпоральных и интракраниальных осложнений происходит в достаточно раннем возрасте: средний возраст детей в группе с мастоидитом составил $5,5 \pm 4,4$ лет, а в группе с ОВЧО – $6,3 \pm 4,1$ года, что

статистически значимо ($p < 0,001$) и подтверждается также данными других исследований [51]. Риногенные орбитальные осложнения развиваются у детей $6,1 \pm 5,0$ лет, а в группе с РВЧО – $11,3 \pm 4,5$ лет, что статистически значимо ($p = 0,004$) согласуется с данными авторов [20].

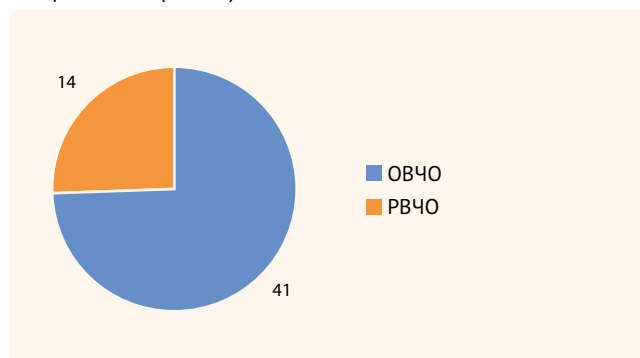
Следующим этапом подсчитывалось количество осложнений у каждого пациента исследуемой группы (*рис. 2*).

Интерпретируя данные *рис. 2*, можно отметить, что все осложнения по частоте распределены на 5 групп: одно осложнение диагностировано у 31 пациента, 2 – у 16 пациентов, 3 – у 5 пациентов, 4 – у 2 пациентов, 5 – у одного пациента. Среднее количество осложнений на одного пациента в группе из 55 человек составило $1,65 \pm 0,93$. Анализ результатов исследования выявил, что распространенность ВЧО среди всех пролеченных детей за 10 лет составила 0,3% (55 человек).

По структуре осложнений выявлено следующее: гнойный менингит наблюдался в 14 (15%) случаях, менингоэнцефалит – 6 (7%), абсцесс головного мозга – 19 (20%), тромбоз сигмовидного синуса – 24 (26%), тромбоз поперечного синуса – 10 (11%), тромбоз яремной вены – 7 (8%), тромбоз кавернозного синуса – 1 (1%), ликворея – 3 (3%), синдром Грэдиги – 5 (5%), кровоизлияние – 2 (2%), сепсис – у 2 (2%) пациентов. Структура ВЧО (%) представлена на *рис. 3*.

● **Рисунок 1.** Общее количество детей с оториногенными осложнениями ($n = 55$)

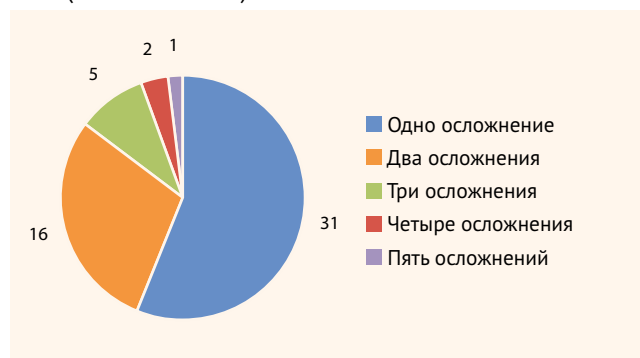
● **Figure 1.** Total number of children with otorhinogenic complications ($n = 55$)



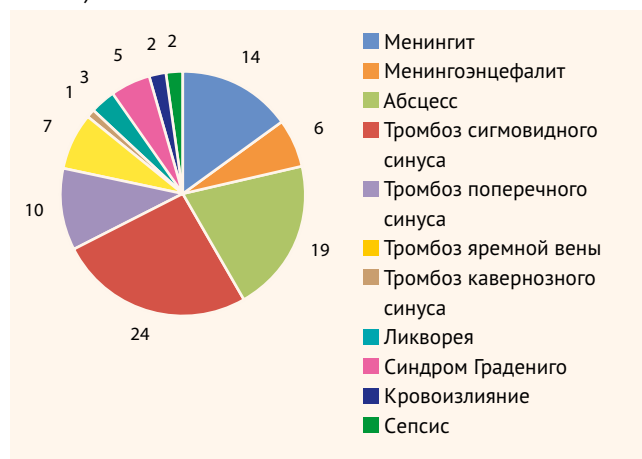
ОВЧО – отогенные внутричерепные осложнения; РВЧО – риногенные внутричерепные осложнения

● **Рисунок 2.** Количество осложнений по частоте встречаемости (всего 93 случая)

● **Figure 2.** Number of complications in terms of incidence rates (93 cases in total)



● **Рисунок 3.** Оториногенные внутричерепные осложнения (всего 93 случая)
 ● **Figure 3.** Otorhinogenic intracranial complications (93 cases in total)



Стертость клинической картины и атипичность симптоматики у детей нередко связаны с сочетанием нескольких заболеваний одновременно, в результате чего возможны диагностические ошибки, имеющие негативные последствия в виде таких осложнений, как сепсис, тромбоз и летальный исход [52–55].

В ходе оценки значимости клинических признаков результаты нашего исследования выявили также стертость классической клинической картины, однако при парном сравнении ОГСО и ОВЧО для ОВЧО данные признаки явились достоверно значимыми. Так, жалобы на боль в ухе выявлены в 64,2% случаев (35 чел.), головная боль – в 78,2% случаев (43 чел.), лихорадка 38 °С и выше – в 65,5% случаев (36 чел.), лихорадка 39 °С и выше – в 34,5% (19 чел.), тошнота и рвота – в 41,8% (23 чел.), головокружение – в 27,3% случаев (15 чел.), отек по заушной складке – в 14,5% (8 чел.), отек по заднему краю сосцевидного отростка – 29,3% (12 чел.), болезненность сосцевидного отростка – в 46% (39 чел.), нависание задне-верхней стенки при отоскопии – в 16,5% случаев (39 чел.) ($p < 0,001$).

В исследование включали показатели общего анализа крови, выполненного у детей при поступлении в ЛОР-отделение. По результатам лабораторных показателей и интегральных индексов крови выполнено сравнение в неосложненной группе по сравнению с осложненной группой: острый гнойный средний отит (ОГСО – 51 чел.) с отогенными внутричерепными осложнениями (ОВЧО – 41 чел.), острый синусит (51 чел.) с риногенными внутричерепными осложнениями (РВЧО – 14 чел.). Группа детей с синуситом и ОГСО в выборку с ВЧО не входила. Результат сравнительного статистического анализа острых заболеваний уха и носа и отогенных и риногенных ВЧО определил наиболее значимые диагностические признаки, играющие весомую роль в постановке диагноза представленных заболеваний. Далее прогностическая модель, характеризующая зависимость качественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии.

Далее выделены наиболее достоверные различия в лабораторных показателях при парном сравнении неосложненных и осложненных форм отита. Данные результаты представлены в *табл. 1*.

Так, анализируя данные результатов лабораторных исследований, необходимо отметить, что значение ИСЛ значительно выше в группе ОВЧО (3,983) по сравнению с ОГСО (2,006), значение индекса PLR (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс) составляет 0,298 для ОГСО и 24,155 для ОВЧО ($p < 0,001$). Существенное различие в средних значениях биохимического показателя СРБ между группами, где среднее значение равно 52,047 для группы ОВЧО и 0,098 для ОГСО ($p < 0,001$). По результатам анализа представленных интегральных показателей можно сделать вывод, что группы ОГСО и ОВЧО имеют значимые различия в рассматриваемых характеристиках (иммунной системе, тромбоцитах и биохимических показателях).

Так, показатели $Ht \leq 34,2$, $ИСЛ \geq 3,98$ являются значимыми критериями для постановки диагноза ОВЧО на раннем этапе заболевания, что является подтверждением ранее заявленного нами изобретения [56].

Следующим этапом мы провели оценку значимости лабораторных показателей при синуситах и РВЧО и выявили достоверные различия.

Данные для группы синусита и РВЧО выделяют существенное различие в индексе ИСЛ, PLR и СРБ ($p < 0,001$), что также соответствует ранее полученным результатам, запатентованным в виде изобретения [57].

Полученные результаты обладают важным диагностическим и научным значением, выявляя различия в интегральных показателях между группами пациентов с ЛОР-заболеваниями и осложнениями. Эти показатели мы интегрировали в построение модели для улучшения прогнозирования осложнений. Углубленный анализ таблицы сопряженности в паре ОВЧО и ОГСО позволил выявить взаимосвязи между показателями для лучшего понимания влияния отдельных предикторов, входящих в уравнение логистической регрессии и способствующих развитию

● **Таблица 1.** Оценка значимости интегральных показателей крови при остром гнойном среднем отите и отогенными внутричерепными осложнениями

● **Table 1.** Examination of the significance of integral haematology parameters in acute purulent otitis media and otorhinogenic intracranial complications

Интегральные показатели	ОГСО n = 51	ОВЧО n = 41	χ^2 , p
Hb	120,471	112	9,009; 0,004
Ht	33,561	32,275	0,784; 0,378
Лейкоциты	14,55	15,409	0,211; 0,647
Индекс ИСЛ	2,006	3,983	14,865; <0,001
Индекс МВИ	5,033	4,701	0,107; 0,745
Индекс Иалл	1,362	0,512	11,718; 0,001
Индекс PLR	0,298	24,155	75,37; <0,001
Биохимия СРБ	0,098	52,047	<0,001

● **Таблица 2.** Оценка значимости интегральных показателей крови при заболеваниях околоносовых пазух и риногенными внутричерепными осложнениями

● **Table 2.** Examination of the significance of integral haematology parameters in paranasal sinus diseases and rhinogenic intracranial complications

Показатели	Синусит n = 51	РВЧО n = 14	χ^2 , p
Hb	124,784	131,2	1,959; 0,167
Ht	36,286	37,78	1,192; 0,279
Лейкоциты	12,075	12,947	0,315; 0,577
Индекс ИСЛ	2,104	4,75	4,058; <0,001
Индекс МВИ	3,958	5,306	0,839; 0,363
Индекс Иалл	1,01	0,419	5,355; 0,024
Индекс PLR	0,551	16,22	53,35; <0,001
Биохимия СРБ	0,784	129	113,319; <0,001

осложнений. По данным таблицы, в представленной паре нозологических единиц чувствительность выбранной модели прогноза оказалась 97,6%, специфичность – 94,0%, а эффективность – 95,6%.

При поступлении за анализируемый период (10 лет) всем пациентам с ВЧО и подозрениями на них проводилась лучевая диагностика – компьютерная томография височных костей (КТ ВК), околоносовых пазух (ОНП), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ангиография сосудов головы, шеи, выполнялся осмотр с привлечением смежных специалистов: педиатра, офтальмолога, невролога, нейрохирурга, анестезиолога; назначалось эмпирическое внутривенное введение антибиотиков после взятия проб на посев при наличии выделений из уха, носа. При выборе хирургического лечения у всех пациентов (233 чел.) с интратемпоральными и интракраниальными осложнениями объем санирующей операции в виде расширенной антромастоидотомии, миринготомии, полисинусотомии определялся врачом-оториноларингологом и выполнялся по экстренным показаниям в течение первых 24–48 ч. Нейрохирургические операции проводились в течение 2–7 сут. из-за трудности диагностики ВЧО, также определялся выбор консервативной терапии и наблюдательной тактики.

В 21,5% случаев терапию начинали с таких β -лактамов антибиотиков, как ингибиторзащищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам), в 25% – с амоксициллина, в 37% – амоксициллина + клавулановая кислота, в 40% – цефалоспоринов 3–4-й генераций (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим). Однако во всех случаях при верификации ВЧО проводили коррекцию антибактериальной терапии (переход на меропенем) либо комбинацию цефепима с метронидазолом. При высевах метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus spp.* или ампициллин-устойчивых штаммов *Enterococcus spp.* в терапию добавляли ванкомицин. В 38,5% случаев терапия начиналась с меропенема ввиду того, что эти пациенты переводились из других лечебных учреждений, где они уже получали стартовую

терапию меропенемом либо другими антибактериальными средствами. При стабилизации состояния в 53,8% случаев вновь переходили на препараты более узкого спектра действия (цефтриаксон, ампициллин/сульбактам). Антибактериальная терапия у наших детей с ОВЧО и РВЧО в среднем продолжалась $18,3 \pm 1,2$ дня, что не противоречит современным клиническим рекомендациям (табл. 2) [20, 21, 50].

В группе детей с неосложненной формой неперфоративного ОГСО в количестве 30 человек средний возраст составил $3,74 \pm 0,36$ года. В качестве стартовой антибактериальной терапии в 50% (15 чел.) случаев в возрастных дозировках был назначен российский препарат Амоксициллин Экспресс (АО «Фармстандарт», ЗАО «ЛЕККО», Россия) в форме диспергируемых таблеток; в 33% (10 чел.) случаев – Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс и в 17% (5 чел.) – Цефиксим Экспресс. Поскольку форма антибиотика в виде диспергируемой таблетки сопоставима с внутримышечным способом введения, то курс лечения составил 7–10 дней, который по результатам осмотра, клинического исследования обеспечил достаточно быстрое выздоровление.

На фоне ранней диагностики, своевременного и адекватного хирургического вмешательства, рациональной антибактериальной терапии у всех госпитализированных пациентов была отмечена выраженная положительная динамика и все дети были выписаны из стационара с улучшением, без психоневрологического дефицита. Средний койко-день составил $20,6 \pm 2,5$. Летальных исходов не наблюдалось.

Анализируя результаты нашего ретроспективного исследования, мы выработали тактику диагностики и лечения: у детей при выявлении неперфоративного ОГСО, показателях $Ht \leq 34,2$ и $ИСЛ \geq 3,98$ диагностируются ОВЧО; показано выполнение КТ ОНП, КТ ВК, консультация смежных специалистов, оперативное лечение в объеме парацентеза, санирующей операции на ухе, нейрохирургического вмешательства. У детей при наличии острого гнойного синусита, при сочетании показателей $ИСЛ \geq 4,5$, $ИАЛ \leq 0,45$ диагностируют РВЧО, показано выполнение КТ ОНП, КТ ВК, консультация смежных специалистов, оперативное лечение на пазухах (полисинусотомия), нейрохирургическое вмешательство.

В настоящее время данный способ представляет уникальную возможность ранней диагностики ОВЧО и РВЧО у детей, имеет достаточно оснований для клинического применения в практическом здравоохранении, широкого внедрения в алгоритмы диагностики, поскольку является доступным методом (общий анализ крови входит в объем помощи по ОМС) при первичном осмотре врачом амбулаторного и стационарного звена.

ВЫВОДЫ

Назначение в качестве стартовой антибактериальной терапии препарата Амоксициллин Экспресс в форме диспергируемых таблеток у детей с неосложненным ОГСО показало клиническую эффективность, в т. ч. за счет высокой биодоступности и благоприятного профиля безопасности, и может использоваться в детской практике в качестве

альтернативы внутримышечному введению. А в тех случаях, когда в качестве антибиотикотерапии предпочтительно использовать препараты из группы пенициллинов, включая комбинированные препараты с клавулановой кислотой, можно назначить Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс.

Распространенность оториногенных внутричерепных осложнений у детей Тюменского региона составила 0,3%. Использование интегральных индексов крови в ранней

диагностике отогенных и риногенных внутричерепных осложнений при заболеваниях уха и ОНП является простым и доступным методом. Возможность интегрировать их в построение прогнозной модели способствует улучшению ранней диагностики оториногенных осложнений у детей на современном этапе.



Поступила / Received 21.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.10.2024

Принята в печать / Accepted 17.10.2024

Список литературы / References

- Кривопалов АА, Щербук АЮ, Щербук ЮА, Янов ЮК. *Внутричерепные гнойно-воспалительные осложнения острых и хронических заболеваний уха, носа и околоносовых пазух*. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 2018. 234 с.
- Бойко НВ, Сорока ГГ, Давыдова АП. Современные особенности мастоидита у детей. *Российская оториноларингология*. 2012;(5):25–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-osobennosti-mastoidita-u-detey?ysclid=m2jdwgq5mc174699244>. Boyko NV, Soroka GG, Davydova AP. Modern features of mastoiditis in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;(5):25–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-osobennosti-mastoidita-u-detey?ysclid=m2jdwgq5mc174699244>.
- Шарданов ЗН, Артюшкин СА, Кривопалов АА, Шнайдер НА, Щербук АЮ, Щербук ЮА, Красикова АИ. Воспалительные заболевания ЛОР-органов и ассоциированные с ними гнойно-септические внутричерепные осложнения в Кабардино-Балкарской Республике. *Медицинский совет*. 2019;(20):121–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-121-126>. Shardanov ZN, Artyushkin SA, Krivopalov AA, Shnyder NA, Shcherbuk AY, Shcherbuk YA, Krasikova AI. Inflammatory diseases of ENT organs and purulent/septic intracranial complications associated with them in the Kabardino-Balkarian Republic. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):121–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-121-126>.
- Зверева НН, Шамшева ОВ. Эффективность топического иммуномодулятора в лечении и профилактике синуситов у детей и взрослых. *Детские инфекции*. 2011;(1). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-topicheskogo-immunomodulyatora-v-lechenii-i-profilaktike-sinusitov-u-detey-i-vzroslykh>. Zvereva NN, Shamsheva OV. Effectiveness of topical immunomodulator in the treatment and prevention of sinusitis in children and adults. *Children Infections*. 2011;(1). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-topicheskogo-immunomodulyatora-v-lechenii-i-profilaktike-sinusitov-u-detey-i-vzroslykh>.
- Гарашченко ТИ, Балаболкин ИИ, Булгакова ВА, Балева ЛС, Яковлева ИН, Моисеева ЕИ и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС 19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001;(2):22–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qjbadp>. Garashchenko TI, Balabolkin II, Bulgakova V, Baleva LS, Yakovleva IN, Moiseeva EI et al. The results of a multicenter study of the use of IRS 19 for the prevention of ENT diseases in frequently ill children. *Children's Doctor*. 2001;(2):22–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/qjbadp>.
- Изаева ТА, Беднякова НН, Исмаилова АА. Комплексный подход к лечению больных с отогенными внутричерепными осложнениями в Киргизской Республике. *Детская оториноларингология*. 2021;(4):33–36. Режим доступа: <https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2021/12/DO-4-2021-fin.pdf>. Izaeva TA, Bednyakova NN, Ismailova AA. Integrated approach to the treatment of patients with otogenic intracranial complications in the Kyrgyz Republic. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2021;(4):33–36. (In Russ.) Available at: <https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2021/12/DO-4-2021-fin.pdf>.
- Кривопалов АА, Лейко ДВ, Щербук АЮ, Щербук ЮА, Шамкина ПА, Маркова АМ. Множественные отогенные абсцессы головного мозга у ребенка. *Российская оториноларингология*. 2019;(18):96–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>. Krivopalov AA, Leiko DV, Shcherbuk AY, Shcherbuk YuA, Shamkina PA, Markova AM. Multiple otogenic brain abscesses in a child. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(18):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-96-101>.
- Богомилский МР, Чистякова ВР. *Детская оториноларингология*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 576 с.
- Szyfter W, Bartochowska A, Borucki L, Maciejewski A, Kruk-Zagajewska A. Simultaneous treatment of intracranial complications of paranasal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(5):1165–1173. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4932-5>.
- Roca B, Casado O, Borrás JM, Gonzalez-Darder JM. Frontal brain abscess due to *Streptococcus pneumoniae* associated with an osteoma. *Int J Infect Dis*. 2004;8(3):193. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2003.11.004>.
- Khuzwayo ZB, Enicker B. Otogenic intracranial complications: a 10-year retrospective review in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Laryngol Otol*. 2020;134(1):3–7. <https://doi.org/10.1017/S0022215120000018>.
- Kong F, Li L, Zhang D, Lian B, Liu X, Ren S et al. Healthy adults with *Streptococcus pneumoniae* meningitis and *Streptococcus pneumoniae* subdural abscess: two case reports and a literature review. *J Int Med Res*. 2022;50(11):3000605221137470. <https://doi.org/10.1177/03000605221137470>.
- Байбориева АА, Джембекова ВС, Жоробаева АМ, Каныбек УК. Мастоидит. Случай из практики. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2021;(9):9–12. Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/169/7044>. Bayborieva AA, Dzhembekova VS, Zhorobaeva AM, Kanybek UK. Mastoiditis. Case from practice. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2021;(9):9–12. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/169/7044>.
- Migirov L, Duvdevani S, Kronenberg J. Otogenic intracranial complications: a review of 28 cases. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(8):819–822. <https://doi.org/10.1080/00016480510038590>.
- Christensen N, Wayman J, Spencer J. Lateral sinus thrombosis: a review of seven cases and proposal of a management algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(4):581–584. <https://doi.org/10.1016/j.jiporl.2008.12.004>.
- Go C, Bernstein JM, de Jong AL, Sulek M, Friedman EM. Intracranial complications of acute mastoiditis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;52(2):143–148. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00283-4](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00283-4).
- Kaplan DM, Kraus M, Puterman M, Niv A, Leiberman A, Fliss DM. Otogenic lateral sinus thrombosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;49(3):177–183. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(99\)00202-5](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(99)00202-5).
- Burston BJ, Pretorius PM, Ramsden JD. Gradenigo's syndrome: successful conservative treatment in adult and paediatric patients. *J Laryngol Otol*. 2005;119(4):325–329. <https://doi.org/10.1258/0022215054020313>.
- Тарасов АА. Опыт ведения детей с орбитальными осложнениями острого синусита. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33127>. Tarasov AA. Experience in managing children with orbital complications of acute sinusitis. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33127>.
- Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ, Кузнецова ТБ. Отогенные тромбозы церебральных венозных синусов у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(7):399–403. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-399-403>. Kuznetsova NE, Veshkurtseva IM, Kuznetsova TB. Otogenic thromboses of the cerebral venous sinuses in children. *RMJ. Medical Review*. 2022;6(7):399–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-399-403>.
- Рязанцев СВ, Ткачук ИВ, Голованов АЕ, Киреев ПВ, Балацкая КА, Донская ОС. Особенности лечения острого среднего отита в пандемию COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(8):62–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-62-66>. Ryzantsev SV, Tkachuk IV, Golovanov AE, Kireev PV, Balatskaya KA, Donskaya OS. Features of the treatment of acute otitis media in the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-62-66>.
- Кузнецова ТБ, Елшин ВН, Кузнецова НЕ, Пономарева МН. Распространенность риносинусогенных орбитальных осложнений у детей Тюменского

- региона. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2019;(3):97–101. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yogcbo>. Kuznetsova TB, Yolshin VN, Kuznetsova NE, Ponomareva MN. Prevalence of rhinosinusogenic orbital complications in children of the Tyumen region. *Bulletin of the Bashkir State Medical University*. 2019;(3):97–101. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yogcbo>.
23. Zanetti D, Nassif N. Indications for surgery in acute mastoiditis and their complications in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(7):1175–1182. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.12.002>.
 24. Benito MB, Gorricho BP. Acute mastoiditis: increase in the incidence and complications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(7):1007–1011. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.02.014>.
 25. Migirov L. Computed tomographic versus surgical findings in complicated acute otomastoiditis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(8):675–677. <https://doi.org/10.1177/000348940311200804>.
 26. Минасян ВС, Радциг ЕЮ, Баранов КК, Бугайчук ОВ, Пихуровская АА, Богомилский МР. Парацентез. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(1):79–82. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501179>. Minasyan VS, Radtsig Elu, Baranov KK, Bugaichuk OV, Pikhurovskaya AA, Bogomil'skii MR. Paracentez. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(1):79–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208501179>.
 27. Enrique GL, Margarita BB, Ángel MJ, Saturnino SS, María Jesús DR. COVID-19 and severe ENT infections in pediatric patients. Is there a relationship? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;145:110714. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110714>.
 28. Torres-García L, Mellidre Acosta R, Cañada Martínez A, Ibáñez Alcañiz I, Alamar Velazquez A, Armengot Carceller M. Evolution in the incidence of infectious diseases in the pediatric ENT area during the COVID-19 pandemic. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2023;74(4):232–238. <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2022.11.007>.
 29. Guillén-Lozada E, Bartolomé-Benito M, Moreno-Juara Á. Surgical management of mastoiditis with intratemporal and intracranial complications in children. Outcome, complications, and predictive factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;171:111611. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2023.111611>.
 30. Voß N, Sadok N, Goretzki S, Dohna-Schwake C, Meyer MF, Mattheis S et al. Increased rate of complications of pediatric acute otitis media and sinusitis in 2022/2023. *HNO*. 2024;72(2):83–89. <https://doi.org/10.1007/s00106-023-01393-9>.
 31. Frazier KM, Hooper JE, Mostafa HH, Stewart CM. SARS-CoV-2 Virus Isolated From the Mastoid and Middle Ear: Implications for COVID-19 Precautions During Ear Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(10):964–966. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1922>.
 32. Cucu AI, Patrascu RE, Cosman M, Costea CF, Vonica P, Blaj LA et al. Cerebellar Abscess Secondary to Cholesteatomatous Otomastoiditis – An Old Enemy in New Times. *Diagnostics*. 2023;13(23):3566. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233566>.
 33. Hoyer EA, Joseph M, Dunn J, Weiner HL, Dimachkieh A, Flores AR et al. 1692. Increasing incidence of Streptococcus anginosus group intracranial complications of sinusitis, otitis media and mastoiditis in a pediatric population. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl. 2):ofad500.1525. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.1525>.
 34. McNeil J, Dunn J, Kaplan S, Vallejo J. 1520. Streptococcus anginosus Group Organisms Are an Increasing Cause of Complicated Sinusitis and Otitis Media in Children. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl. 2):553. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.1384>.
 35. Dhooze II, Albers FW, Van Cauwenberge PB. Intratemporal and intracranial complications of acute suppurative otitis media in children: renewed interest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;49(Suppl. 1):S109–S114. [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(99\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(99)00144-5).
 36. Go C, Bernstein JM, de Jong AL, Sulek M, Friedman EM. Intracranial complications of acute mastoiditis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;52(2):143–148. [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(00\)00283-4](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(00)00283-4).
 37. Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ, Пономарева МН. База данных информационной системы учета 1С: медицина оториноларингологического отделения детского стационара ГБУЗ ТО ОКБ №2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023622259, 06.07.2023.
 38. Зарипова ТН, Антипова ИИ, Титская ЕВ. Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):273–278. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200653>. Zaripova TN, Antipova II, Titskaya EV. Leukocyte indices in patients with bronchial asthma: informative significance of use. *Tерапевтический Arkhiv*. 2021;93(3):273–278. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200653>.
 39. Карпова ЕП, Белов ВА, Асманов АИ. Обоснованность местной обезболивающей терапии при лечении острого среднего отита у детей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):411–416. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-4-14>.
 - Карпова ЕП, Белов ВА, Асманов АИ. Validity of topical analgesic therapy in the treatment of acute otitis media in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):411–416. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-4-14>.
 40. Свистушкин ВМ, Морозова СВ, Козлова ЛА. Симптоматическая терапия при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки. *Медицинский совет*. 2024;(7):10–14. <https://doi.org/10.21518/ms2024-093>. Svistushkin VM, Morozova SV, Kozlova LA. Symptomatic therapy for acute infectious and inflammatory diseases of the pharynx. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(7):10–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-093>.
 41. Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ, Пономарева МН, Кузнецова ТБ. Способ прогнозирования острого гнойного среднего отита у детей. Патент РФ №2751974, 21.07.2021. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002751974_20210721_C1_RU.
 42. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C. Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils? *J Transl Autoimmun*. 2022;6:100159. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100159>.
 43. Hazan D, Goldstein AL, Keidar S, Dayan K, Shimonov M. Keep it Simple, Laboratory Parameters to Predict Complicated Acute Appendicitis in Children Younger Than Five Years. *Am Surg*. 2023;89(5):1851–1856. <https://doi.org/10.1177/00031348221078963>.
 44. Pogorelić Z, Lukšić B, Ninčević S, Lukšić B, Polašek O. Hyponatremia as a predictor of perforated acute appendicitis in pediatric population: A prospective study. *J Pediatr Surg*. 2021;56(10):1816–1821. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.09.066>.
 45. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Eccancermediscience*. 2016;10:702. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>.
 46. Tang X, Du P, Yang Y. The clinical use of neutrophil-to-lymphocyte ratio in bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(5):817–825. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1171-5>.
 47. Pozdnyakova O, Connell NT, Battinelli EM, Connors JM, Fell G, Kim AS. Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(3):364–375. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaq231>.
 48. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, Solomon SD. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;181(3):379–381. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5313>.
 49. Кузнецова ТБ. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов как предиктор неблагоприятного прогноза при новой коронавирусной инфекции. В: *Неделя молодежной науки – 2021: материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией. Тюмень, 26–28 марта 2021 г.* Тюмень: Айвекс; 2021. 119 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/odfktf>.
 50. Отрешко ДЗ. Микрофлора среднего уха у пациентов с мастоидитом. *Форcipe*. 2023;6(52):908. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ibmcnq>. Otreshko DZ. Microflora of the middle ear in patients with mastoiditis. *Форcipe*. 2023;6(52):908. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/ibmcnq>.
 51. Colpaert C, Van Rompaey V, Vanderveken O, Venstermans C, Boudewyns A, Menovsky T. Intracranial complications of acute otitis media and Gradenigo's syndrome. *B-ENT*. 2013;9(2):151–156. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23909122>.
 52. Богомилский МР (ред.). *Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
 53. Mamelì C, Genoni T, Madia C, Doneda C, Penagini F, Zuccotti G. Brain abscess in pediatric age: a review. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(7):1117–1128. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04182-4>.
 54. Patel NA, Garber D, Hu S, Kamat A. Systematic review and case report: Intracranial complications of pediatric sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;86:200–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.05.009>.
 55. Кузнецова НЕ. Коморбидные состояния при экссудативном среднем отите у детей: фокус на кашель. *Медицинский совет*. 2024;18(1):108–113. <https://doi.org/10.21518/ms2024-022>. Kuznetsova NE. Comorbid conditions in exudative otitis media in children: focus on cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-022>.
 56. Кузнецова НЕ, Извин АИ, Егоров ДБ, Вешкурцева ИМ, Пономарева МН, Кузнецова ТБ, Бачерикова ЕД. *Способ диагностики внутричерепных отогенных осложнений у детей*. Патент РФ №2781886, 19.10.2022. Режим доступа: <https://expo-books.ru/category-invention/invention?id=4919>.
 57. Кузнецова НЕ, Извин АИ, Егоров ДБ, Вешкурцева ИМ, Пономарева МН, Кузнецова ТБ и др. *Способ диагностики внутричерепных риногенных осложнений у детей*. Патент RU 2784280C1, 23.11.2022. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2784280C1.ru>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Е. Кузнецова

Написание текста – Н.Е. Кузнецова

Сбор и обработка материала – Н.Е. Кузнецова, С.Д. Захаров

Обзор литературы – Н.Е. Кузнецова

Редактирование – Н.Е. Кузнецова, С.Д. Захаров

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Е. Кузнецова

Contribution of authors:

Concept of the article – Nadezhda E. Kuznetsova

Text development – Nadezhda E. Kuznetsova

Collection and processing of material – Nadezhda E. Kuznetsova, Sergey D. Zakharov

Literature review – Nadezhda E. Kuznetsova

Editing – Nadezhda E. Kuznetsova, Sergey D. Zakharov

Approval of the final version of the article – Nadezhda E. Kuznetsova

Информация об авторах:

Кузнецова Надежда Ефимовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; kne61@mail.ru

Захаров Сергей Дмитриевич, к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; s_zah@rambler.ru

Information about the authors:

Nadezhda E. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; kne61@mail.ru

Sergey D. Zakharov, Cand. Sci. (Phys. and Math.), Associate Professor, Department of Medical Informatics and Biological Physics, Tyumen State Medical University; 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; s_zah@rambler.ru

Острый риносинусит у детей в амбулаторной практике: возможности рациональной терапии и профилактики осложнений

И.М. Кириченко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

В.И. Попадюк¹, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, lorval04@mail.ru

Н.С. Козлова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4437-9740>, matyushkina.natalia@yandex.ru

А.И. Чернолев¹, <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>, chernolev_ai@pfur.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Международный медицинский центр «Он Клиник»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1

Резюме

В амбулаторной практике как педиатра, так и оториноларинголога острый риносинусит является наиболее часто встречающимся инфекционным заболеванием верхних дыхательных путей. Формированию синусита на фоне острой респираторной вирусной инфекции у детей способствует неоправданное назначение антибиотиков, снижение иммунитета, аллергизация организма, наличие структурных изменений строения носа и околоносовых пазух, нарушение обменных процессов, авитаминозы, наличие сопутствующих хронических заболеваний, неблагоприятные факторы окружающей среды. Назначение системных антибиотиков при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей приводит к нарушению иммунного ответа слизистых и не предотвращает развитие бактериальных осложнений. Мукоцилиарный транспорт является главным механизмом очистки полости носа и околоносовых пазух от слизи и патогенов, предотвращающим развитие воспаления. Нарушение мукоцилиарного транспорта на фоне вирусных инфекций приводит к развитию острого синусита, который может осложниться острым отитом, евстахиитом, аденоидитом. Иногда развиваются внутричерепные и орбитальные осложнения. В статье приведен клинический случай пациента 12 лет с жалобами на затруднение носового дыхания, слизисто-гнойные выделения из носа, стекание отделяемого по задней стенке глотки, малопродуктивный кашель, особенно беспокоящий в ночное время, периодическую лицевую боль справа, боль и заложенность в правом ухе. Было проведено эндоскопическое обследование носа, носоглотки и уха, также компьютерная томография. При назначении комплексного лечения, включающего комбинированный муколитический препарат, на 7-й день лечения было достигнуто полное выздоровление. Применение топического муколитического препарата, содержащего N-ацетилцистеин и туаминогептан, у детей позволяет улучшить реологию отделяемого из носа и околоносовых пазух и предотвращает развитие осложнений острого риносинусита.

Ключевые слова: мукоцилиарный транспорт, антибиотикорезистентность, муколитический препарат, N-ацетилцистеин, туаминогептан

Для цитирования: Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Козлова НС, Чернолев АИ. Острый риносинусит у детей в амбулаторной практике: возможности рациональной терапии и профилактики осложнений. *Медицинский совет*. 2024;18(19):69–76. <https://doi.org/10.21518/ms2024-443>.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке компании «Замбон». Это никак не повлияло на результаты и мнение авторов.

Acute rhinosinusitis in children in outpatient practice: The possibilities of rational therapy and prevention of complications

Irina M. Kirichenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk¹, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, lorval04@mail.ru

Natalia S. Kozlova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4437-9740>, matyushkina.natalia@yandex.ru

Anna I. Chernolev¹, <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>, chernolev_ai@pfur.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² International Medical Center On Clinics; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia

Abstracts

In outpatient practice, both pediatrician and otorhinolaryngologist, acute rhinosinusitis is the most common infectious disease of the upper respiratory tract. The formation of sinusitis against the background of acute respiratory viral infection (colds) in children is facilitated by the unjustified administration of antibiotics, decreased immunity, allergies, changes in the structure of the nose and paranasal sinuses, metabolic disorders, beriberi, chronic diseases, adverse environmental factors. The administration of systemic antibiotics for viral infections of the upper respiratory tract leads to a violation of the immune response of the mucous membranes and does not prevent the development of bacterial complications. Mucociliary transport is the main mechanism

for cleaning the nasal cavity and paranasal sinuses from mucus and pathogens, preventing the development of inflammation. Violation of mucociliary transport against the background of viral infections leads to the development of acute sinusitis, which can be complicated by acute otitis media, eustachitis, adenoiditis. Sometimes intracranial and orbital complications develop. The article presents a clinical case of a 12-year-old patient with complaints of difficulty in nasal breathing, mucopurulent nasal discharge, discharge from the back of the throat, unproductive cough, especially disturbing at night, periodic facial pain on the right, pain and congestion in the right ear. An endoscopic examination of the nose, nasopharynx and ear, as well as a computed tomography scan were performed. When prescribing complex treatment, including a combined mucolytic drug, a complete recovery was achieved on the 7th day of treatment. The use of the topical mucolytic drug (acetylcysteine, tuaminoheptane) in children improves the rheology of discharge from the nose and paranasal sinuses and prevents the development of complications of acute rhinosinusitis.

Keywords: mucociliary transport, antibiotic resistance, mucolytic drug, acetylcysteine, tuaminoheptane

For citation: Kirichenko IM, Popadyuk VI, Kozlova NS, Chernolev AI. Acute rhinosinusitis in children in outpatient practice: The possibilities of rational therapy and prevention of complications. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):69–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-443>.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of Zambon. This did not affect the results or the opinions of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

В амбулаторной практике как педиатра, так и оториноларинголога острый риносинусит (ОРС) является наиболее часто встречающимся инфекционным заболеванием верхних дыхательных путей (ВДП).

Острый синусит чаще всего имеет инфекционную этиологию: вирусную, бактериальную или грибковую, а также может развиваться на фоне воздействия неинфекционных факторов, таких как аллергены и irritants окружающей среды.

Ежегодно после острой вирусной инфекции около 1% детей переносит ОРС [1, 2], который в большинстве случаев разрешается без применения системных антибактериальных препаратов. В то же время ОРС служит наиболее частым поводом для неоправданного назначения антибиотиков [3, 4], что в свете развития глобальной антибиотикорезистентности представляется значимым фактором прогрессирования устойчивости патогенных микроорганизмов.

По данным ряда исследований, назначение системных антибиотиков при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей приводит к нарушению иммунного ответа слизистых и не предотвращает развитие бактериальных осложнений.

Бесконтрольное применение антибиотиков на фоне нерационального режима питания приводит к гибели нормофлоры кишечника и, в свою очередь, к дисбиозу всех слизистых в организме, смещая индекс колонизации в сторону преобладания патогенов. Токсические продукты метаболизма патогенной флоры запускают процесс развития у нее мимикрии Toll-подобных рецепторов (TLR), усугубляют гипоксию тканей и вызывают асептическое воспаление, что со временем приводит к развитию хронических воспалительных процессов, аутоиммунных и опухолевых заболеваний [5].

Формированию синусита на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) также способствуют снижение иммунитета, аллергизация организма, наличие структурных изменений строения носа и околоносовых пазух (ОНП), нарушение обменных процессов, авитаминозы,

наличие сопутствующих хронических заболеваний, неблагоприятные факторы окружающей среды [6].

По данным ряда исследований было установлено, что доля бактериальных возбудителей ОРС составляет не более 10%, однако в последнее время отмечается склонность к развитию вирусно-бактериальной микст-инфекции, в особенности на фоне дисбиотических изменений слизистых оболочек носа и околоносовых пазух [7]. В бактериальной составляющей доминируют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes* [8].

Несмотря на то что острый риносинусит (ОРС) в клинической практике считается самоизлечивающимся заболеванием, он может сопровождаться серьезными жизнеугрожающими осложнениями, требующими применения длительной антибиотикотерапии и хирургического лечения [9]. К ним относятся орбитальные и интракраниальные гнойно-воспалительные процессы, тромбоз кавернозного синуса, менингит, энцефалит, сепсис. Эти осложнения чаще реализуются у детей 7–12 лет с учетом физиологических и анатомических возрастных особенностей при наличии высокопатогенной микрофлоры [10–13].

В повседневной амбулаторной практике у детей оториноларинголог ежедневно сталкивается с менее грозными, но не менее значимыми осложнениями ОРС, такими как острый средний отит, острый евстахеит, аденоидит, что обусловлено особенностями детского возраста [14].

ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Возрастные особенности накладывают свой отпечаток на развитие и течение ОРС. Так, у детей носовые ходы более узкие, чем у взрослых, особенно в перинатальном периоде, нижние носовые раковины увеличены в размерах и занимают большую часть объема полости носа, фактически касаясь дна носовой полости, верхний носовой ход не определяется, средний и нижний носовые ходы развиты слабо. Слизистая оболочка детей раннего возраста тонкая и обильно снабжена кровеносными сосудами, кавернозная ткань, участвующая с терморегуляцией и торможении

потока воздуха, развита слабо. В таких условиях отечность полости носа любого генеза приводит к значимому затруднению носового дыхания.

К 6 мес. жизни происходит увеличение высоты полости носа примерно до 22 мм и формируется средний носовой ход, к 2 годам – нижний, а после 2 лет – верхние носовые ходы [15]. На момент рождения ребенка клетки решетчатого лабиринта присутствуют в 90% случаев. Верхнечелюстные пазухи у детей младшего возраста развиты недостаточно, сфеноидальная пазуха начинает развиваться с 2-летнего возраста, лобные пазухи начинают развиваться с 8 лет или вообще отсутствуют. Фактически при развитии воспаления в носу в процесс включаются в основном клетки решетчатого лабиринта. Поэтому глазничные осложнения в возрасте до шести лет развиваются чаще в случаях возникновения острого этмоидита на фоне ОРВИ [16]. Также в связи с недоразвитием клапана носослезного канала и широким носослезным каналом у детей ранней возрастной группы возможна транслокация инфекции из полости носа на область носослезного мешка и конъюнктивы и развитие дакриоцистита, конъюнктивита.

Слуховая труба, соединяющая носоглотку со средним ухом, у детей раннего возрастной группы более короткая и прямая по сравнению со взрослыми или детьми старшего возраста и локализуется в одной плоскости с глоткой. Это облегчает попадание слизи и патогенов из носоглотки в среднее ухо при развитии воспаления в носу, что является причиной частых отитов в раннем детском возрасте. По мере взросления происходит рост и увеличение ОНП в объеме, что повышает вероятность развития в них воспалительного процесса (верхнечелюстной синусит, фронтит, сфеноидит) [17, 18].

Глоточная миндалина в детском возрасте гипертрофируется, что обусловлено как физиологической гиперплазией в возрасте 3–6 лет, так и хроническим воспалением глоточной миндалины при частых вирусных и бактериальных инфекциях, вызванных патогенной и условно-патогенной микрофлорой, наличии внутриклеточных (атипичные) инфекций респираторного тракта, инфицировании носоглотки микрофлорой желудочно-кишечного тракта при гастроэзофагеальной рефлексной болезни, аллергических заболеваниях [19].

Вопрос о том, что первично – воспаление в ОНП или воспаление глоточной миндалины, остается открытым. Возможно развитие первичного воспаления со стороны ОНП, откуда патологический секрет стекает в сторону носоглотки и опадает на глоточную миндалину, которая воспаляется, увеличивается в размерах, что приводит вначале к острому, а затем и хроническому воспалительному процессу. Иногда хроническое воспаление глоточной миндалины и кашель могут быть единственными проявлениями синусита в детском возрасте [20–22].

Если глоточная миндалина гипертрофируется первично как часть MALT-ассоциированной лимфоидной ткани на фоне частых вирусных, бактериальных инфекций или воздействия аллергенов, она становится источником инфицирования ОНП, а обструкция носоглотки и ухудшение носового дыхания приводят к затруднению воздухообмена

в околоносовых пазухах. Все вышеперечисленное повышает вероятность развития синусита на фоне ОРВИ и способствует хронизации воспаления в ОНП [23, 24].

ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ КАК ФАКТОР ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ

Слизистые оболочки носа и ОНП постоянно подвергаются воздействию огромного количества антигенного материала и выполняют барьерную функцию, защищая от проникновения внутрь организма потенциально вредных веществ. Также они являются местом индукции защитных иммунных реакций и выработки иммуноактивных пептидов и секреторных иммуноглобулинов, составляющих основу мукозального иммунитета.

Мукоцилиарный транспорт – основной филогенетический механизм, обеспечивающий защиту слизистых носа и ОНП от патогенов, проектирующий от развития воспаления не только в верхних, но и в нижних дыхательных путях.

При вирусной инфекции цилитоксический эффект приводит к нарушению движения реснитчатого эпителия, ослаблению мукоцилиарного транспорта, скоплению и застою секрета, что снижает выработку секреторного SIgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима, а следовательно, и механизмов противомикробной защиты.

В ряде исследований было установлено, что снижение показателя частоты биения ресничек всего лишь на 15% приводит к уменьшению активности мукоцилиарного транспорта более чем на 50% [25].

В результате нарушается элиминационная функция, затрудняется дренаж из ОНП, создаются условия для внедрения патогенов. Изменяются и свойства самого секрета, его количество и вязкость возрастают. Причины этого кроются в значительном увеличении числа бокаловидных клеток на фоне вирусной инфекции в ответ на повреждение респираторного эпителия и синтез слизистого секрета с повышенным содержанием дисульфидных связей в молекулах муцина [26]. Все это способствует развитию воспаления в ОНП и носоглотке, отиатрическим осложнениям. На фоне выраженного воспалительного процесса в верхних дыхательных путях возможна транслокация инфекции в нижние дыхательные пути [8, 27].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРОГО СИНУСИТА

Определение синусита дано как в EPOS 2020 г., так и в клинических рекомендациях по острому синуситу МЗ РФ 2021 г. [4, 28].

Острый синусит – воспаление слизистой оболочки ОНП и полости носа длительностью < 12 нед. при наличии двух или более симптомов, одним из которых у детей должно быть:

- либо заложенность носа/обструкция/заложенность,
- либо выделения из носа (передняя/задняя ринорея),
- ± лицевая боль/давление ± кашель,
- эндоскопические признаки: слизисто-гнойные выделения преимущественно из среднего носового хода,

■ и/или отек слизистой оболочки преимущественно в среднем носовом ходе, обструкция среднего носового хода,

■ и/или изменения компьютерной томографии (КТ): изменения слизистой оболочки внутри остиематального комплекса и/или придаточных пазух носа.

По этиологическому фактору острые синуситы делятся на вирусные, поствирусные и бактериальные, а по тяжести течения процесса – на легкие, среднетяжелые и тяжелые [28].

На практике острые риносинуситы у детей чаще всего проявляются передней ринореей (96%) в виде густых желто-зеленых выделений из носа или выделений, стекающих по задней стенке глотки, и, как следствие, кашлем (88%), усиливающимся в ночное время из-за синдрома постназального затека (71%) [29]. У маленьких детей такой кашель может сопровождаться рвотой. Лицевые боли менее характерны для детей и, по статистике, встречаются не более чем в 9% случаев [20]. Из-за ротового дыхания и развивающейся гипоксии у детей появляются расстройство сна, храп, возможно появление обструктивного апноэ, общей слабости, рассеянности внимания, раздражительности и неприятного запаха изо рта, а также появляется отечность и темные круги под глазами [29–31].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Дифференциальная диагностика острого риносинусита проводится прежде всего у детей с аллергическими заболеваниями, гипертрофией глоточной миндалины, инородным телом полости носа, в более редких случаях – с новообразованиями носа и носоглотки. Заложность носа, передняя и задняя ринорея являются нехарактерными симптомами и могут присутствовать при всех вышеперечисленных заболеваниях, однако гнойные выделения из носа и малопродуктивный кашель чаще отмечаются при риносинусите. Для подтверждения диагноза необходимо проведение фиброэндоскопии полости носа, которая является доступной и малоинвазивной методикой. В случаях затруднения диагностики проводится компьютерная томография носа и ОНП. Это исследование требует седации, в особенности у детей младшего возраста [32, 33].

При рецидивирующем ОРС у детей для выявления сопутствующей патологии важной является консультация смежных специалистов, аллерголога, гастроэнтеролога, иммунолога и дополнительные обследования для уточнения диагноза.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

В лечении ОРС используют этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Основная цель лечения – эрадикация возбудителя, сокращение сроков заболевания и профилактика развития осложнений.

Медикаментозное лечение, как правило, состоит из элиминационной терапии, «разгрузочной» терапии, улучшающей дренажную функцию ОНП с назначением интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС), топических сосудосуживающих и мукоактивных препаратов, противовоспалительной и антибактериальной терапии, топической и/или системной терапии [4, 28].

Вопрос о назначении системной антибиотикотерапии у детей зависит от степени тяжести течения ОРС и наличия сопутствующей патологии.

Показания для назначения системной антибактериальной терапии у детей сформулированы в EPOS 2020 г. и клинических рекомендаций МЗ РФ 2023 г. [4, 28]:

- наличие сопутствующей патологии/состояний, повышающих риск неблагоприятного течения заболевания: клинически подтвержденные иммунодефициты, сахарный диабет 1-го типа;
- рецидивирующий бактериальный ОРС в соответствии с критериями EPOS 2020 г. (четыре эпизода в год);
- длительность заболевания более 10 дней;
- без улучшения с постоянными выделениями из носа и кашлем;
- тяжелое начало: лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, гнойные выделения из носа;
- клинические и/или рентгенологические признаки орбитальных и внутричерепных осложнений (необходима срочная госпитализация);
- лицевые боли, не купируемые анальгетиками;
- среднетяжелое течение заболевания и/или
- субфебрильная лихорадка без положительной динамики в течение 72 ч на фоне адекватной противовоспалительной терапии (интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС), фитопрепараты, топические деконгестанты).

ТОПИЧЕСКАЯ МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Муколитическая терапия занимает значимое место в лечении ОРС, а также профилактирует развитие осложнений и хронизацию процесса в ОНП и носоглотке. За последнее время в протоколах лечения ОРС как за рубежом, так и в России муколитической терапии стали уделять больше внимания [4, 28]. Это обусловлено влиянием муколитиков на основные патофизиологические механизмы развития ОРС, способность быстро восстановить дренажную функцию и вентиляцию ОНП и тем самым ускорение элиминации из них патогенов.

Топическое использование муколитика и сочетание деконгестантов является наиболее выгодной комбинацией с доставкой препарата непосредственно в очаг воспаления, что обуславливает его быстрое дренажное действие, снимая отечность слизистой и одновременно разжижая секрет.

К таким препаратам относится Ринофлуимуцил, содержащий N-ацетилцистеин и туаминогептан, он применяется для лечения острого ринита и синусита. Активное вещество Ринофлуимуцила – N-ацетилцистеин и туаминогептана сульфат; вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, дитиотреитол, динатрия эдетат,

натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат, натрия гидроксид, этанол, гипромеллоза, сорбитол 70%, натуральный мятный ароматизатор и вода дистиллированная.

N-ацетилцистеин, входящий в состав препарата, обладает разжижающим действием за счет способности разрывать дисульфидные связи мукополисахаридных цепей, что приводит к деполимеризации протеиновых комплексов и нуклеиновых кислот, ухудшающих реологические свойства отделяющейся слизи. Также N-ацетилцистеин оказывает антиоксидантное действие и обеспечивает защиту слизистой оболочки дыхательных путей. Туаминогептана сульфат обладает сосудосуживающим действием и уменьшает отек слизистой оболочки носа без значимого системного эффекта и «синдрома отмены», что дает возможность использовать препарат в течение недели, не опасаясь развития стойкой заложенности носа после его отмены [26, 34]. Ринофлуимуцил в форме назального спрея применяется для лечения острого и подострого ринита с густым гнойно-слизистым секретом, хронического ринита, вазомоторного ринита, атрофического ринита и синусита. Для взрослых однократная доза – по два впрыска аэрозоля в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки. Детям старше 6 лет возможно применение по одному впрыску аэрозоля в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки. Длительность применения не более 7 дней¹. Препарат можно сочетать с другими топическими средствами, системными антибактериальными и мукоактивными препаратами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Г. 12 лет. Жалобы на затруднение носового дыхания, слизисто-гнойные выделения из носа, больше справа и стекание отделяемого по задней стенке глотки, малопродуктивный кашель, больше беспокоящий в ночное время, периодическую лицевою боль справа, боль и заложенность в правом ухе.

Со слов матери пациента, данные жалобы развились на фоне перенесенного ОРВИ. Лечится симптоматически промыванием носа нормализованным раствором морской

соли, жаропонижающими препаратами с кратковременным положительным эффектом, затем вновь поднялась температура до 38 °С, носовое дыхание ухудшилось, присоединились слизисто-гнойные выделения из носа и стекание отделяемого в носоглотку, ночной малопродуктивный кашель, боли в правой половине лица, затем – боль и заложенность в правом ухе.

В анамнезе: спортивная травма носа, после которой носовое дыхание справа ухудшилось. Также пациент страдает сезонным аллергическим ринитом легкой степени с реакцией на пыльцу березы, мать пациента отмечает периодическую заложенность носа и ротовое дыхание во сне без эпизодов апноэ. Аллерголога пациент посещал более года назад, при появлении симптомов аллергии пользуется для их купирования системными антигистаминными препаратами, диеты не соблюдает, отмечаются частые эпизоды ОРВИ – 5–6 раз в год.

При осмотре отмечается отек носовых ходов и вязкие слизисто-гнойные выделения с двух сторон, больше справа. Искривление носовой перегородки вправо с формирование шипа, компрессирующего нижнюю носовую раковину, отечность нижних носовых раковин (рис. 1).

При эндоскопии носоглотки выявлено увеличение глоточной миндалины 1–2-й степени с признаками воспаления. При отоэндоскопии справа отмечается гиперемия, отечность и втянутость барабанной перепонки, укорочение светового рефлекса (рис. 2, 3).

На КТ ОНП визуализируется искривление носовой перегородки, затемнение правой верхнечелюстной пазухи, увеличение нижних носовых раковин (рис. 4).

В мазках из полости носа высеяна *Haemophilus influenzae* в концентрации 10⁶. Исходя из клиники заболевания и данных обследования пациенту установлен диагноз «Правосторонний острый поствирусный верхнечелюстной синусит. Обострение хронического аденоидита. Смешанный ринит. Правосторонний острый катаральный средний отит. Искривление носовой перегородки».

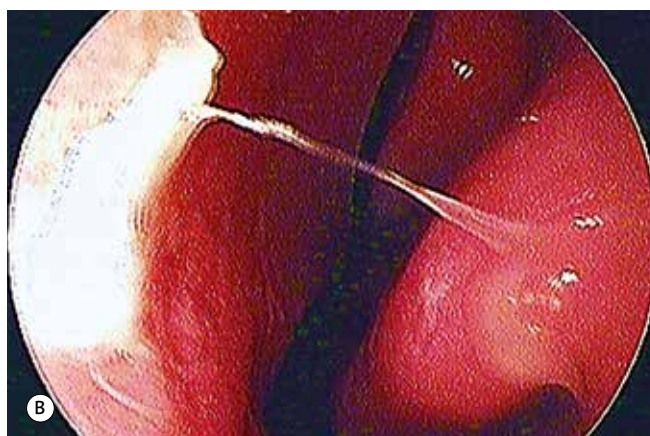
В соответствии с установленным диагнозом назначено лечение:

1. Элиминационная терапия – промывание слизистой носа солевыми нормализованными растворами

¹ Ринофлуимуцил. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2807.htm.

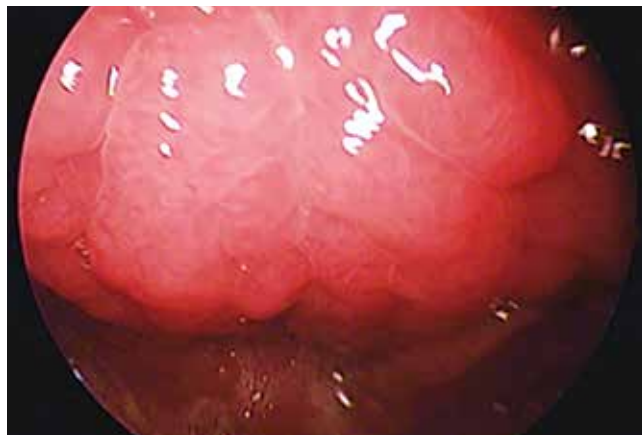
● **Рисунок 1.** Эндоскопия носа. Эндоскоп Karl Storz с углом обзора 0°

● **Figure 1.** Nasal endoscopy images. Karl Storz endoscope, angle of view 0°



А – правая половина носа, В – левая половина носа

- **Рисунок 2.** Эндоскопия носоглотки. Эндоскоп Karl Storz с углом обзора 0°
 ● **Figure 2.** Nasopharynx endoscopy images. Karl Storz endoscope, angle of view 0°

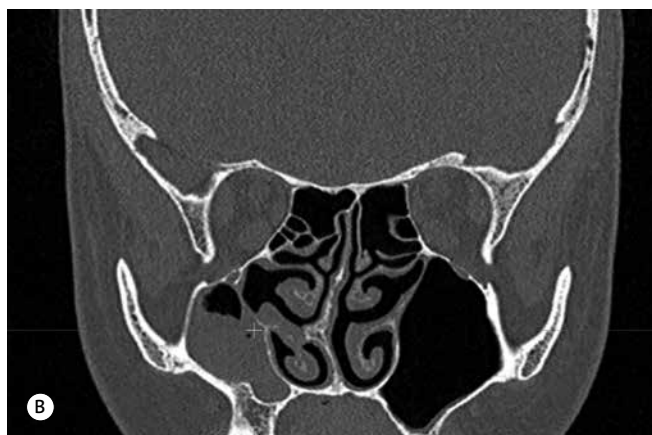


- **Рисунок 4.** Компьютерная томография пациента Г. 12 лет
 ● **Figure 4.** CT scan of 12-old-patient G.



A – аксиальная проекция, В – коронарная проекция

- **Рисунок 3.** Эндоскопия правого уха. Эндоскоп Karl Storz с углом обзора 0°
 ● **Figure 3.** Right ear endoscopy images. Karl Storz endoscope, angle of view 0°



с добавлением протектирующих слизистую оболочку веществ.

2. Улучшение дренажной функции слизистой носа и ОНП при помощи Ринофлуимуцила по 1 впрыску 3 раза в день 7 дней.

3. Топические кортикостероиды через 40 мин после применения Ринофлуимуцила по 1 впрыску 2 раза в день 14 дней.

4. Системная антибактериальная терапия в течение 7 дней с учетом наличия лицевой боли в правой половине лица и острого правостороннего катарального среднего отита.

5. Противовоспалительные капли в правое ухо 3 раза в день в течение 7 дней.

6. Пробиотики в течение месяца для восстановления нормальной кишечной микрофлоры.

Уже через 3 дня на фоне проводимой терапии пациент отметил значительное уменьшение выделений из носа и стекания их в носоглотку, снижение интенсивности ночного кашля, улучшение носового дыхания, купирование лицевых болей и уменьшение болевого синдрома в правом ухе. К 7-му дню лечения симптомы заболевания были полностью купированы.

Пациенту рекомендована повторная консультация аллерголога и динамическое наблюдение у оториноларинголога по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование топической муколитической терапии ОРС у детей способствует улучшению дренажной функции ОНП и ускоряет элиминацию патологического отделяемого, воздействуя на патогенетические механизмы развития воспалительного процесса. Это ускоряет выздоровление и предохраняет маленьких пациентов от развития осложнений, требующих назначения антибиотикотерапии, а следовательно, отрицательно влияющих на микробиом организма в целом.

Использование Ринофлуимуцила в комплексной терапии ОРС у детей позволяет наладить не только дренажную функцию из ОНП, но и носовое дыхание и повысить антиоксидантную защиту слизистой носа и носоглотки, предотвратить развитие осложнений.



Поступила / Received 12.09.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2024
 Принята в печать / Accepted 04.10.2024

Список литературы / References

- Demuri GP, Wald ER. Clinical practice. Acute Bacterial Sinusitis in Children. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1128–1134. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1106638>.
- Garin A, Thierry B, Leboulanger N, Blauwblomme T, Grevent D, Blanot S et al. Pediatric sinogenic epidural and subdural empyema: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(10):1752–1760. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.08.007>.
- Aring AM, Chan MM. Current concepts in adult acute rhinosinusitis. *Am Fam Physician*. 2016;94(2):97–105. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419326>.
- 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/Rhin20.600>.
- Toor D, Wsson MK, Kumar P, Karthikeyan G, Kaushik NK, Goel C et al. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2432. <https://doi.org/10.3390/ijms2010243>.
- Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr*. 2001;68(12):1135–1138. <https://doi.org/10.1007/BF02722930>.
- Gwaltney JM Jr, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):227–233. <https://doi.org/10.1086/380641>.
- Геппе НА, Дронов ИА, Баяндина ГН. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей. *Доктор.Ру*. 2017;(4):14–18. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatric/terapevticheskaya-taktika>.
Geppe NA, Dronov IA, Bayandina GN. Approaches to Treating Acute Respiratory Infections in Children. *Doctor.Ru*. 2017;(4):14–18. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatric/terapevticheskaya-taktika>.
- Piatt JH Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7(6):567–574. <https://doi.org/10.3171/2011.3.PEDS10504>.
- Yadalla D, Jayagayathri R, Padmanaban K, Ramasamy R, Rammohan R, Nisar SP et al. Bacterial orbital cellulitis – A review. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(7):2687–2693. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_3283_22.
- Kameda-Smith MM, Mendoza M, Brown LA, Hartley J, Aquilina K, James G et al. Comparison of endoscopic sinus sampling versus intracranial sampling for microbiological diagnosis of intracranial infection in children: a case series and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2023;39(12):3561–3570. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-06038-4>.
- Schollin Ask L, Hultman Dennison S, Stjärne P, Granath A, Srivastava S, Eriksson M et al. Most preschool children hospitalised for acute rhinosinusitis had orbital complications, more common in the youngest and among boys. *Acta Paediatr*. 2017;106(2):268–273. <https://doi.org/10.1111/apa.13650>.
- Uyttebroek S, Poelmans M, Casteels I, De Vleeschouwer S, Vermeulen F, Jorissen M, Van Gerven L. How to approach complications of acute rhinosinusitis in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;136:110155. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110155>.
- Voß N, Sadok N, Goretzki S, Dohna-Schwake C, Meyer MF, Mattheis S et al. Increased rate of complications of pediatric acute otitis media and sinusitis in 2022/2023. *HNO*. 2024;72(2):83–89. <https://doi.org/10.1007/s00106-023-01393-9>.
- Богомилский МР. *Детская оториноларингология*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 576 с.
- Stenner M, Rudack A. Diseases of the nose and paranasal sinuses in child. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13:Doc10. <https://doi.org/10.3205/cto000113>.
- Arora HS. Sinusitis in Children. *Pediatr Ann*. 2018;47(10):e396–e401. <https://doi.org/10.3928/19382359-20180919-01>.
- Lee S, Fernandez J, Mirjalili SA, Kirkpatrick J. Pediatric paranasal sinuses: Development, growth, pathology, & functional endoscopic sinus surgery. *Clin Anat*. 2022;35(6):745–761. <https://doi.org/10.1002/ca.23888>.
- Кириченко ИМ. Роль топической терапии в лечении острых средних отитов у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):48–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2026ъеме0-18-48-52>.
Kirichenko IM. The role of topical therapy in the treatment of acute otitis media in children. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(18):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-48-52>.
- Бойко НВ, Статешная ПА, Гукасян ЕЛ, Стагннев СД. Хронический риносинусит у детей. *Российская ринология*. 2021;29(3):161–166. <https://doi.org/10.17116/rosrino202129031161>.
Boiko NV, Stateshnaya PA, Gukasyan EL, Stagniev SD. Chronic rhinosinusitis in children. *Russian Rhinology*. 2021;29(3):161–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202129031161>.
- Wilson NW, Hogan MB, Harper, Peele, Budhecha, Loffredo, Wong. Sinusitis and chronic cough in children. *J Asthma Allergy*. 2012;5:27–32. <https://doi.org/10.2147/JAA.S31874>.
- Богомилский МР. Аденоиды. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):61–64. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-46682013314>.
Bogomil'skii MR. Adenoids. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(3):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-46682013314>.
- Debertin AS, Tschernig T, Tönjes H, Kleemann WJ, Tröger HD, Pabst R. Nasal-associated lymphoid tissue (NALT): frequency and localization in young children. *Clin Exp Immunol*. 2003;134(3):503–507. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2003.02311.x>.
- Рязанцев СВ, Кириченко ИМ, Савлевич ЕЛ, Попадюк ВИ, Козлова НС, Черноев АИ. Возрастные особенности течения острого и хронического риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2024;89(1):64–72.
Riazantsev SV, Kirichenko IM, Savlevich EL, Popadyuk VI, Kozlova NS, Chernolev AI. Acute and chronic rhinosinusitis age characteristics. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2024;89(1):64–72. <https://doi.org/10.17116/otorino2024890164>.
- Лаберко ЕЛ, Талалаев АГ, Богомилский МР, Булликх АВ. Методика объективного изучения состояния мукоцилиарного клиренса у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(2):40–44. <https://doi.org/10.17116/otorino201580240-44>.
Laberko EL, Talalaev AG, Bogomil'skii MR, Bullikh AV. The method for the direct evaluation of the state of mucociliary clearance in the children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(2):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580240-44>.
- Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Козлова НС. Синдром назальной обструкции после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной штаммом «омикрон» (клиническое наблюдение). *РМЖ*. 2022;(2):46–49. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sindrom_nazalnoy_obstrukcii_posle_perenesennoy_novoy_koronavirusnoy_infekcii_vyzvannoy_shtammom_omikronklinicheskoe_nablyudenie/#ixzz8OELS8jbr.
Kirichenko IM, Popadyuk VI, Kozlova NS. Nasal obstruction syndrome after a new coronavirus infection caused by the omicron strain (clinical observation). *RMJ*. 2022;(2):46–49. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sindrom_nazalnoy_obstrukcii_posle_perenesennoy_novoy_koronavirusnoy_infekcii_vyzvannoy_shtammom_omikronklinicheskoe_nablyudenie/#ixzz8OELS8jbr.
- Геппе НА, Малахов АБ (ред.). *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: практическое руководство для врачей*. М.; 2012. 47 с.
- Карнеева ОВ, Гуров АВ, Карпова ЕП, Тулупов ДА, Рязанцев СВ, Гарашенко ТИ и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/2022/Острый%20синусит.pdf>.
- Ramadan HH, Chaiban R, Makary C. Pediatric Rhinosinusitis. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(2):275–286. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.01.002>.
- Leo G, Incorvaia C, Cazzavillan A, Consonni D. May chronic rhinosinusitis in children be diagnosed by clinical symptoms? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):825–828. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.03.011>.
- Siddiqui Z, Tahiri M, Gupta A, Kin Nam RH, Rachmanidou A. The management of paediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;147:110786. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110786>.
- Баранов КК, Богомилский МР, Котова ЕН, Пихуровская АА, Протасов АА. Возрастные особенности нижнего носового хода по данным эндоскопии у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(5):70–74. <https://doi.org/10.17116/otorino20218605170>.
Baranov KK, Bogomil'sky MR, Kotova EN, Pihurrowskaya AA, Protasov AA. Age features of the lower nasal passage according to endoscopy in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(5):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218605170>.
- Purnell PR, Ramadan JH, Ramadan HH. Can Symptoms Differentiate Between Chronic Adenoiditis and Chronic Rhinosinusitis in Pediatric Patients. *Ear Nose Throat J*. 2019;98(5):279–282. <https://doi.org/10.17116/otorino20218605170.10.1177/0145561319840133>.
- Гарашенко ТИ, Кириченко ИМ. Синупрет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2017;(1):8–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-108-114>.
Garashchenko TI, Kirichenko IM. Mucolytics in the treatment of acute and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses and nonpurulent middle ear disease in children. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(1):8–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-108-114>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный оториноларинголог, Международный медицинский центр «Он клиник»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Молчановка, д. 32 стр. 1; loririna@yandex.ru

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, декан факультета непрерывного медицинского образования и заведующий кафедрой оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; lorval04@mail.ru

Козлова Наталья Сергеевна, ассистент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-оториноларинголог, Международный медицинский центр «Он клиник»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Молчановка, д. 32 стр. 1; matyushkina.natalia@yandex.ru

Чернолев Анна Ильинична, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; chernolev-ai@rudn.ru

Information about the authors:

Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology, International Medical Center On Clinics; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia; loririna@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Dean of the Faculty of Postgraduate Education and Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lorval04@mail.ru

Natalia S. Kozlova, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Otorhinolaryngologist, International Medical Center On Clinics; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia; matyushkina.natalia@yandex.ru

Anna I. Chernolev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; chernolev-ai@rudn.ru

Современные подходы к профилактике частых респираторных инфекций в детском возрасте

И.М. Мельникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

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

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в области диагностики, профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в т. ч. гриппа. Авторы подытожили современные данные литературы в отношении клинической эффективности противовирусного и иммуномодулирующего препарата инозин пранобекс в профилактике и лечении частых повторных респираторных инфекций у детей. Результаты недавних исследований показали, что в период пандемии COVID-19 немедикаментозные ограничительные меры повлияли на типичные сезонные закономерности циркуляции различных респираторных вирусов, бактерий. Постоянный мониторинг этих вирусов необходим для принятия профилактических мер и улучшения прогнозирования, в частности для оптимизации использования противовирусных препаратов, особенно среди детей с частыми эпизодами ОРВИ, а также подверженных риску их тяжелого течения. Устойчивость к патогенам может быть достигнута путем специфической вакцинации (против гриппа, коклюшной, пневмококковой, гемофильной инфекции и др.), введения иммуноглобулинов, моноклональных антител (для профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (RSV)). Однако специфическая профилактика высокопатогенных и высоковирулентных вирусных инфекций (грипп, SARS-CoV-2) имеет свои ограничения ввиду высокой изменчивости этих вирусов. Поэтому направленность лечебных и профилактических мероприятий в отношении ОРВИ все более смещается в сторону неспецифической профилактики, основанной на применении безопасных и эффективных противовирусных препаратов, лекарственных средств, способных предупреждать развитие заболевания и одновременно влиять на его течение, обеспечивая благоприятный исход. Одним из препаратов выбора при профилактике и лечении ОРВИ является инозин пранобекс, особенно у детей с отягощенным преморбидным фоном и в тех случаях, когда требуется комплексное противовирусное и иммуномодулирующее действие. При отсутствии эффекта от проводимых профилактических мероприятий в течение 3 мес. показано углубленное обследование ребенка в условиях поликлиники или стационара и индивидуальный подбор соответствующего лечения.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, инозин пранобекс, лечение, профилактика

Для цитирования: Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Современные подходы к профилактике частых респираторных инфекций в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2024;18(19):79–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-506>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the prevention of frequent respiratory infections in childhood

Irina M. Melnikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyucionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

In recent decades, there has been significant progress in the diagnosis, prevention and treatment of acute respiratory viral infections (ARVI), including influenza. The authors summarized the current literature data regarding the clinical effectiveness of the antiviral and immunomodulatory drug inosine pranobex in the prevention and treatment of frequent recurrent respiratory infections in children. The results of recent studies have shown that during the COVID-19 pandemic, non-drug restrictive measures influenced the typical seasonal patterns of circulation of various respiratory viruses and bacteria. Continuous monitoring of these viruses is necessary to take preventive measures and improve forecasting, in particular, to optimize the use of antiviral drugs, especially among children with frequent episodes of SARS, as well as those at risk of their severe course. Resistance to pathogens can be achieved by specific vaccination (against influenza, pertussis, pneumococcal, hemophilic infection, etc.), the introduction of immunoglobulins, monoclonal antibodies (for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection). However, the specific prevention of highly pathogenic and highly virulent viral infections (influenza, SARS-CoV-2) has its limitations due to the high variability of these viruses. Therefore, the focus of therapeutic and preventive measures against ARVI is increasingly shifting towards non-specific prevention based on the use of safe and effective antiviral drugs, drugs that

can prevent the development of the disease and at the same time affect its course, ensuring a favorable outcome. One of the drugs of choice in the prevention and treatment of ARI is inosine pranobex, especially in children with a burdened premorbid background and in cases where a complex antiviral and immunomodulatory action is required. In the absence of the effect of preventive measures for 3 months, an in-depth examination of the child in a polyclinic or hospital and an individual selection of appropriate treatment are shown.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, inosine pranobex, treatment, prevention

For citation: Melnikova IM, Mizernitskiy YuL. Modern approaches to the prevention of frequent respiratory infections in childhood. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-506>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в области диагностики, профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в т. ч. гриппа [1, 2]. Недавнее исследование показало, что от сезонного гриппа ежегодно во всем мире умирает от 300 000 до 600 000 человек [3]. Современные тенденции предшествующих 5 лет – немедикаментозные вмешательства и изменения в поведении общества во время пандемии повлияли не только на распространение SARS-CoV-2, но и на предсказуемые сезонные схемы циркуляции многих эндемических респираторных возбудителей (вирусы, бактерии) у детей. Так, в 2023 г. во многих странах был отмечен резкий рост случаев внебольничной пневмонии у детей [4].

Частые респираторные инфекции – вечная клиническая проблема детского возраста [5, 6]. Около 25% детей в возрасте до 1 года и 6% детей в возрасте до 6 лет страдают от повторных эпизодов ОРВИ, что является одной из наиболее распространенных причин обращения к педиатру в первые годы жизни [7]. В большинстве случаев инфекции протекают с легкими клиническими проявлениями, частота эпизодов с возрастом снижается, а к 12 годам полностью компенсируется. Однако частые ОРВИ в значительной мере ухудшают качество жизни ребенка и его семьи, приводят к значительным медицинским и социальным потерям.

Количество публикаций на эту тему ежегодно увеличивается [1, 8, 9], интерес педиатров к данной тематике не уменьшается, что заставляет нас возвращаться к данной проблеме.

ПОРТРЕТ ЧАСТО БОЛЕЮЩЕГО РЕБЕНКА

Хорошо известно, что термин «часто болеющий ребенок» не является диагнозом, а лишь обозначает группу диспансерного наблюдения. Важно отметить, что формальный подход при отборе детей в эту группу, например, подсчет частоты эпизодов ОРВИ, в свою очередь, определяет высокую вероятность диагностических ошибок без выяснения причин частой респираторной заболеваемости [10]. В то же время имеется целый ряд публикаций, в которых обсуждаются вопросы кратности повторных эпизодов ОРВИ с определенной топикой поражения, оценкой тяжести, в т. ч. балльной [11]. Так появилась ясность в трактовке инфекционного ринита [12], который

определяется как рецидивирующий, когда возникает более 5 раз в год, или острый средний отит, который классифицируется как рецидивирующий при наличии 3 эпизодов за 6 мес. или 4 эпизодов за 12 мес.

Особого внимания требуют дети с повторными эпизодами ОРВИ нижних дыхательных путей (повторные бронхиты, обструктивные бронхиты, пневмонии) [5, 6]. Е. Chiappini в консенсусном документе обращает внимание на повторение 2 «нетяжелых» пневмоний, подтвержденных клиническими симптомами и/или рентгенологическим исследованием в год независимо от возраста. Для детей 1–3 лет жизни в качестве предложенных критериев повторных респираторных инфекций были: 6 или более респираторных инфекций (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) в течение года [7].

Клиническая разнородность детей с частыми и повторными заболеваниями респираторного тракта не вызывает сомнений [5, 6]. Повторные эпизоды острых респираторных инфекций, особенно в раннем, дошкольном возрасте, могут маскировать старт аллергических заболеваний респираторного тракта, в т. ч. бронхиальной астмы; врожденных и наследственных заболеваний (пороков развития органов дыхания и сердца, муковисцидоза, первичных иммунодефицитов, первичной цилиарной дисфункции, нервно-мышечных заболеваний и т. д.); хронической инфекционной патологии носоглотки и т. п. Личный и семейный анамнез, а также тщательное объективное обследование должны определять решение педиатра о целесообразности проведения и объеме углубленного обследования ребенка с частыми ОРВИ. По нашим данным, среди часто болеющих детей в возрасте от 2 до 7 лет под маской «частых ОРВИ» у 1/3 детей скрывались аллергические заболевания респираторного тракта, в т. ч. у 20% детей – бронхиальная астма, у 36% детей – повторные ОРВИ нижних дыхательных путей (рецидивирующие ларинготрахеиты и бронхиты). У 76% детей с частыми ОРВИ верхних дыхательных путей при углубленном обследовании выявлялись: хронический аденоидит, аденоидные вегетации 2–3-й степени, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин, рецидивирующий отит. У части обследованных нами детей с частыми респираторными заболеваниями были выявлены: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, врожденный стридор, инородное тело бронхов, респираторно-аффективный синдром, доброкачественная нейтропения и др. Совершенно очевидно, что прогноз этой разнообразной патологии во многом зависит от своевременности диагностики и адекватного лечения [5, 6].

ПРИЧИНЫ ЧАСТО ПОВТОРЯЮЩИХСЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Согласно недавним исследованиям, частая респираторная заболеваемость может быть связана с дефицитом витамина А у детей, проживающих в социально неблагополучных условиях. В результате обследования 2 592 детей в возрасте от 0,5 до 14 лет с ОРВИ было выявлено, что низкое потребление продуктов, богатых витамином А, связано с более высоким риском развития ОРЗ [13]. Появляется все больше доказательств того, что снижение уровня витамина D также связано с увеличением частоты респираторных инфекций. В исследовании, проведенном S.E. Raposo, было обнаружено, что частота респираторных инфекций у детей с белково-энергетической недостаточностью (БЭН) примерно в два раза выше, чем у нормальных детей (32), и у детей с БЭН с нормальным ростом и развитием частота респираторных инфекций была выше, чем у сверстников без БЭН с задержкой роста [13, 14].

На вероятность развития у ребенка частых ОРВИ может влиять низкий уровень некоторых микро-/макроэлементов, респираторная микробиота, некоторые другие недооцененные факторы, включающие в т. ч. генетическую предрасположенность к инфекциям. Суммация этих факторов может объяснить, почему в тех же условиях одни дети заболевают ОРВИ, а другие нет. Отметим, что у некоторых детей ятрогенные факторы, в т. ч. нерациональное применение антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов, также могут усугублять это состояние, еще больше ослабляя иммунный ответ хозяина и, возможно, создавая порочный круг [15].

Более 80% инфекций дыхательных путей у детей вызваны вирусами, в т. ч. вирусами гриппа типов А и В, парагриппа типов 1, 2 и 3, риновирусом, респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), аденовирусом, метапневмовирусом, бокавирусом, энтеровирусом, коронавирусами человека [16]. Результаты недавнего исследования показали, что в период пандемии COVID-19 немедикаментозные меры оказали существенное влияние на типичные сезонные закономерности циркуляции различных респираторных вирусов. В наибольшей степени пострадали вирусы с оболочкой, такие как вирусы гриппа, которые исчезли в 2021 г.; наименьшее влияние было зафиксировано на риновирус, который был обнаружен в период пандемии, сохраняя ту же сезонность, что и в допандемийный период, хотя и с меньшим количеством положительных проб [17]. Среди часто болеющих пациентов нередко оппортунистические инфекции (герпесвирусные инфекции: простой и опоясывающий герпес, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус; грибы рода *Candida*, а также хламидофилы, микоплазмы и другие патогены). Однако лечение оппортунистической инфекции является сложной задачей, что обусловлено отсутствием адекватной иммунной защиты у этих пациентов. Более того, все еще отсутствуют терапевтические средства, направленные на полную эрадикацию таких возбудителей, как, например, герпесвирусы и некоторые другие патогены, способных персистировать в человеческом

организме, что диктует необходимость разработки новых подходов к их лечению [18].

В настоящее время нередко и смешанные вирусные инфекции, характеризующиеся суммацией патологических проявлений различных ОРВИ и, соответственно, видоизмененной клинической картиной.

Респираторные вирусные инфекции оказывают местное и генерализованное иммуносупрессивное действие. Это, с одной стороны, облегчает присоединение бактериальной инфекции в виде осложнений, а с другой – вызывает и/или утяжеляет обострение хронической патологии.

РОЛЬ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

В связи с пандемией COVID-19 в большинстве стран был введен широкий спектр немедикаментозных мероприятий, направленных на ограничение распространения вируса, таких как ношение масок, гигиена рук, социальное дистанцирование, ограничения на поездки и закрытие школ. В многоцентровом исследовании, в котором приняли участие 38 198 педиатрических пациентов, нуждающихся в медицинской помощи в связи с лихорадкой и/или респираторными симптомами, сравнивалась частота риновирусной/энтеровирусной инфекции в период с декабря 2016 г. по февраль 2021 г. [19]. Исследование показало, что в первые месяцы пандемии, с апреля по сентябрь 2020 г., количество случаев заражения риновирусами и/или энтеровирусами было ниже, чем в допандемийные годы (скорректированное отношение шансов (aOR) варьировалось от 0,08 до 0,76 в отделениях неотложной помощи и от 0,04 до 0,71 в больницах). Однако, в отличие от некоторых других вирусов, количество случаев заражения риновирусами и/или энтеровирусами вскоре вернулось к допандемийному уровню [19].

Аналогичные результаты были получены в исследованиях, посвященных циркуляции аденовирусов. Европейская сеть по изучению энтеровирусов, не связанных с полиомиелитом, сообщила, что после исчезновения в первый год пандемии COVID-19 энтеровирус D68 (EV-D68) вновь появился в 2021 г. [20]. Представляется бесспорным, что разобщающие мероприятия были наиболее важной причиной общего снижения заболеваемости инфекциями в первый год пандемии, хотя различная чувствительность каждого вируса к этим мероприятиям, а также тип и продолжительность используемых мер, возможно, сыграли роль в модулировании вирусной циркуляции [21]. При ретроспективном анализе сопутствующих инфекций у пациентов, обратившихся за первичной медицинской помощью по поводу острых респираторных инфекций в период с 40-й нед. 2022 г. по 39-ю нед. 2023 г. и прошедших тестирование на группу респираторных вирусов, из 2 099 протестированных образцов 1 260 (60,0%) были положительными на один из вирусов [22]. В 340 образцах была обнаружена коинфекция: два вируса в 281 образце (13,4%), три вируса в 51 образце (2,4%) и четыре вируса в восьми образцах (0,4%). Наименьшая частота сочетанных инфекций была выявлена

для гриппа В (13,8%) и гриппа А (22,9%), а наибольшая – для бокавирусов человека (84,0%). Сочетанные инфекции были выявлены в 28,2% образцов, положительных на SARS-CoV-2. Но SARS-CoV-2 никогда не выявлялся в сочетании с вирусом гриппа В, энтеровирусами, аденовирусами, хотя последний был обнаружен в сочетании со всеми другими протестированными респираторными вирусами. В то же время имеются данные о том, что ограничительные меры во время пандемии COVID-19 оказали минимальное влияние на циркуляцию распространенных респираторных вирусов [23].

После введения пневмококковых конъюгированных вакцин *Mycoplasma pneumoniae* стала распространенной бактериальной причиной внебольничной пневмонии у детей, и этому может предшествовать бессимптомное носительство. В исследовании детей с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) и членов их семей была обнаружена высокая распространенность носительства *Mycoplasma pneumoniae* (53%). Выявлено, что *Haemophilus influenzae* наиболее сильно ассоциировался с носительством *Mycoplasma pneumoniae*, что коррелирует с менее благоприятным исходом пневмонии *Mycoplasma pneumoniae*. Для предотвращения сопутствующей заболеваемости у детей высокого риска с ОРЗ и членов их семей при подозрении на пневмонию следует рассмотреть возможность назначения антибиотиков, активных в отношении *Mycoplasma pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [24].

Известно, что частые ОРВИ способствуют нарушению функционального состояния легких, гиперреактивности бронхов даже у детей без хронической патологии органов дыхания. Воспалительные процессы в слизистой оболочке бронхов, развивающиеся на фоне ОРВИ, существенно повышают чувствительность рецепторного аппарата дыхательных путей, особенно значимо после перенесенного коклюша, гриппа, RSV, микоплазменной инфекции, что может быть связано в т. ч. со склонностью возбудителей последних к затяжной персистенции. Имеется достаточное количество исследований, подтверждающих роль гиперреактивности дыхательных путей в развитии частых респираторных заболеваний, повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома, формировании бронхиальной астмы [5, 6].

После перенесенной вирусной инфекции формируется нестойкий специфический иммунитет, продолжительность которого, например, для вируса гриппа составляет всего 1,5–3 года, и только относительно данного вида вируса. Именно высокая изменчивость вируса гриппа за счет мутаций в вирусном геноме обуславливает возникновение новых эпидемий. После перенесенной парагриппозной и RSV-инфекции формируется более продолжительный иммунитет в течение 3–5 лет. Относительно более стойкий иммунитет вырабатывается к адено- и риновирусам [9, 18].

Основу профилактики респираторных инфекций в детском возрасте традиционно составляют немедикаментозные методы: лечебно-охранительный режим, обеспечение здоровой окружающей среды (грудное вскармливание по крайней мере до 6 мес., снижение загрязненности воздуха внутри помещений, мытье рук), рациональная диета,

лечебная физкультура, массаж, физиотерапия. Особое внимание должно уделяться образовательным программам, воспитанию здорового образа жизни для пациентов и членов их семей (школы респираторного здоровья, астма-школы и др.).

ВАКЦИНАЦИЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Медикаментозное лечение в комплексе профилактических мероприятий при частых ОРВИ проводится при наличии показаний, требует дифференцированного подхода в зависимости от вида патологии и должно ограничиваться необходимым минимумом.

Противоинфекционный иммунитет может быть достигнут путем специфической вакцинации (против гриппа, коклюшной, пневмококковой, гемофильной инфекции и др.), введением иммуноглобулинов, моноклональных антител (для профилактики RSV). Однако специфическая профилактика высокопатогенных и высоковирулентных вирусных инфекций (грипп, SARS-CoV-2) имеет свои ограничения ввиду высокой индивидуальной изменчивости этих вирусов. Поэтому вектор лечебных и профилактических мероприятий ОРВИ смещается в сторону неспецифической профилактики, основанной на применении безопасных и эффективных противовирусных препаратов, лекарственных средств, способных предупреждать развитие заболевания, влиять на его течение, обеспечивая благоприятный исход [25]. Однако ряд вопросов назначения иммунокорректоров, их клинической эффективности остаются дискуссионными. Кроме того, производство эффективных противовирусных препаратов в целом является сложным и трудоемким процессом, а появление устойчивых штаммов из-за длительного применения противовирусных препаратов является ключевой проблемой при разработке новых противовирусных средств, как, например, в случае с герпетическими инфекциями [26].

Важным принципом иммунокорректирующей терапии является то, что она не заменяет, а дополняет традиционное лечение, будучи вспомогательным компонентом реабилитации [5, 6].

В многочисленных публикациях сообщается об эффективности применения различных групп иммунокорректирующих препаратов: микробного происхождения (бронхо-ваксом, ИПС-19, имудон, исмиген, рибомунил, нуклеинат натрия и др.), интерферогенов (тилорон, антитела к гамма интерферону человека аффинно очищенные; анаферон; аффинно очищенные антитела к гамма интерферону человека, к гистамину и к CD4; аффинно очищенные антитела к гамма интерферону человека, к CD4, к β 2-микроглобулину МНС класса I, к β 1-домену МНС класса II и др.), активаторов тех или иных звеньев иммунитета (умифеновир, аминоксигидрофалазиндион натрия, инозин пранобекс, пидотимод и пр.).

Совершенно очевидно, что каждый из иммунокорректирующих препаратов не может быть одинаково эффективным во всех случаях и имеет свою «оптимальную функциональную нишу».

МЕСТО ИНОЗИНА ПРАНОБЕКСА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Грипп и другие ОРВИ по-прежнему плохо поддаются контролю, что связано не только с их полиэтиологичностью, но и с уникально высокой изменчивостью вирусов. Несмотря на перспективы экспресс-диагностики респираторных патогенов с помощью новых технологий целевого секвенирования второго поколения [27], большинство существующих методов этиологической диагностики имеют ретроспективный характер. Поэтому при назначении терапии врачи руководствуются клиническими показаниями, эпидемиологической ситуацией и в основном используют те препараты, которые характеризуются широким противовирусным спектром действия за счет неспецифических механизмов (производные интерферона и индукторы эндогенного интерферона) [25, 28]. В частности, с 1971 г. в более чем 70 странах мира широко используется известное синтетическое соединение инозин пранобекс (ИП), также известное как инозин ацедобен димепранол или метизопринол, для лечения вирусных инфекций. Он состоит из комбинации соли N-ацетамидобензоата, N-диметиламино-2-пропанола и инозина в молярном соотношении 3:1. ИП является синтетическим аналогом инозина, природного пуринового соединения, полученным путем соединения инозина со вспомогательной молекулой, которая повышает его биодоступность для лимфоцитов и, таким образом, усиливает его иммуномодулирующие свойства [18]. Это пероральный препарат с плеiotропным действием, известный своим высоким иммунопотенциалом *in vitro* и *in vivo*. Активность ИП одинаково высока как в первые часы, так и в последующие дни заболевания. Одновременно ИП модулирует неспецифический иммунитет, увеличивая резистентность организма ко всем типам вирусов.

В результате проведенных исследований выявлено, что инозин вырабатывают также несколько видов микроорганизмов, входящих в состав микрофлоры кишечника, и он модулирует иммунные и воспалительные реакции организма хозяина [29]. При этом высокий профиль безопасности ИП для человека был продемонстрирован в ходе клинических испытаний по нескольким показаниям и для разных групп населения [30, 31].

Противовирусная и противоопухолевая активность ИП была убедительно продемонстрирована *in vitro* и *in vivo*, но она считается вторичной по отношению к иммуномодулирующему эффекту [26]. Согласно ОХЛП, препарат проявляет противовирусную активность *in vivo* в отношении вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса кори, вируса Т-клеточной лимфомы человека (тип III), полиовирусов, вирусов гриппа А и В, ЕСНО-вируса (энтероцитопатогенного вируса человека), вирусов энцефаломиокардита. Механизм противовирусного действия ИП связан с ингибированием вирусной РНК и дигидроптеротетазы, участвующей в репликации некоторых вирусов, усилением подавленного вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что сопровождается ингибированием вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию

лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами альфа- и гамма-интерферонов. При комбинированном назначении ИП усиливает действие интерферона-альфа, ацикловира и зидовудина. Он также усиливает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и фагоцитоз, повышает активность NK-клеток [32]. Было обнаружено, что ИП стимулирует неспецифический иммунный ответ, независимый от специфического вирусного антигена, что, предположительно, указывает на то, что его противовирусное действие также может проявляться на уровне транскрипции и трансляции. На самом деле, с одной стороны, синтез клеточной РНК и белка заметно снижается вскоре после вирусной инфекции, а с другой стороны, ИП усиливает синтез РНК и белка в клетках хозяина и снижает синтез вирусной РНК [26]. После приема внутрь препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, обладает хорошей биодоступностью. Максимальная концентрация ингредиентов в плазме крови определяется уже через 1–2 ч.

Комплексное действие данного препарата объясняет его эффективность при различных, в т. ч. трудно поддающихся терапии, инфекциях, согласно общей характеристике лекарственного препарата это: острые респираторные вирусные инфекции, в т. ч. грипп, инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1, 2, 3 и 4-го типов, генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения, папилломавирусная инфекция, в т. ч. папилломы гортани и голосовых связок (фиброзного типа), бородавки, подострый склерозирующий панэнцефалит, контагиозный моллюск.

С 2020 г. был предпринят поиск препаратов с предполагаемым противовирусным действием для лечения COVID-19 среди известных лекарственных средств. На сегодняшний день существуют клинические данные, подтверждающие эффективность ИП. Ретроспективное исследование, а также два рандомизированных контролируемых клинических исследования отчетливо указывают на то, что ИП может быть эффективен при лечении пациентов с COVID-19. Данные указывают, что раннее применение ИП может уменьшить выраженность начальной вирусной иммуносупрессии и начальную лимфопению, которые тесно связаны с прогрессированием COVID-19, госпитализацией и смертностью пациентов, однако требуются дальнейшие исследования [33–35].

Имеются немногочисленные экспериментальные данные о том, что инозин или препараты на его основе могут быть клинически эффективны при ряде неврологических и аутоиммунных заболеваний [36].

ИП разрешен к применению детям с 3 лет, назначается внутрь в таблетках (Гроприносин®, ОАО «Гедеон Рихтер») и сиропе (Гроприносин®-Рихтер, ОАО «Гедеон Рихтер»). Дозирование: дети старше 12 лет по 20 мл сиропа 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза 80 мл. Дети от 3 до 12 лет (масса тела свыше 15–20 кг): 50 мг (1 мл) на 1 кг массы тела в сутки, разделенные на 3–4 приема. Способ введения: внутрь, после приема пищи, запивая

небольшим количеством воды, через равные промежутки времени (8 или 6 ч) 3–4 раза в сутки. Для удобства дозирования прилагается мерный шприц для приема препарата внутрь.

Кратность приема, курс лечения, частота проведения повторных курсов зависят от характера и течения заболевания, применяемой схемы лечения. При гриппе и других ОРВИ лечение продолжается от 5 до 14 дней. После исчезновения симптомов лечение следует продолжить в течение 1–2 дней. При лабиальном герпесе лечение продолжается от 5 до 10 дней до исчезновения симптомов инфекции. Решение о продолжении терапии препаратом более 5 дней принимается лечащим врачом на основании клинической картины заболевания. Препарат малотоксичен, хорошо переносится [31].

В настоящее время накоплен достаточно убедительный положительный опыт применения ИП, свидетельствующий о его высокой клинической эффективности, широком спектре противовирусной и иммуномодулирующей активности и безопасности [8, 9, 16, 37–41]. В результате исследования, проведенного В.А. Булгаковой, И.И. Балаболкиным с соавт., установлено, что применение ИП способствовало уменьшению проявлений острых вирусных инфекций и длительности симптомов у детей с atopической бронхиальной астмой, предупреждало развитие ее обострений, что сочеталось с повышением продукции гамма-интерферона и ИЛ-12, уменьшением продукции sCD30, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО-альфа, IgE, снижением выраженности хемотаксиса эозинофилов [16].

В ходе многоцентрового исследования по оценке эффективности включения ИП в схемы лечения гриппа и ОРВИ у более 2 000 детей дошкольного и школьного возраста выявлено, что препарат статистически значимо обладает лечебно-профилактической эффективностью. При применении ИП в 20–22% случаев общая продолжительность ОРИ составила менее пяти дней, при этом количество осложнений ОРИ у пациентов этой группы было достоверно более редким. Авторами убедительно доказано, что увеличение количества курсов до 3 при профилактическом применении ИП статистически значимо уменьшало частоту развития ОРИ [38].

В недавно проведенном фармакоэпидемиологическом исследовании «Амбулатория-2» методом анкетирования врачей, наблюдавших 6 116 детей в возрасте от 3 до 7 лет с ОРВИ легкой или средней степени тяжести, было установлено, что применение Гропринозина при ОРВИ у детей позволило снизить частоту развития осложнений, случаев затяжного кашля, насморка и першения в горле в период

реконвалесценции, сократить общую продолжительность заболевания, лихорадочного периода и длительность катаральных явлений [8].

Доказана эффективность ИП в виде 3 курсов комплексного лечения по 10 дней с интервалом 10 дней у часто болеющих детей с клиническими проявлениями герпесвирусной инфекции (высыпания в носогубной области, афтозный стоматит): через 6 мес. после приема данного препарата количество ее обострений снизилось в 3 раза [37]. В результате клинического исследования установлена высокая клиническая эффективность ИП у детей со стенозирующим ларинготрахеобронхитом, стенозом гортани I степени [39].

Систематический обзор и метаанализ отечественных и зарубежных источников литературы убедительно свидетельствуют об эффективности и безопасности ИП в лечении и профилактике вирусных инфекций, демонстрируют, в частности, высокую его эффективность у пациентов с рекуррентными ОРВИ [42, 43]. Обобщенные результаты данных исследований свидетельствуют о значительном снижении частоты эпизодов ОРВИ после курса лечения ИП, особенно у контингента, имеющего признаки иммунодефицита, а также отягощенный преморбидный фон. При лечении ИП у пациентов, как правило, сокращалась длительность и степень тяжести ОРВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ослабление мер по смягчению последствий пандемии привело к росту числа случаев заражения респираторными патогенами, в т. ч. в межсезонье. Постоянный мониторинг этих вирусов необходим для принятия профилактических мер и улучшения прогнозирования, в частности для оптимизации использования противовирусных препаратов, особенно среди детей с частыми эпизодами ОРВИ, а также подверженных риску их тяжелого течения. Одним из препаратов выбора при профилактике и лечении является инозин пранобекс, особенно у детей с отягощенным преморбидным фоном и в тех случаях, когда требуется комплексный противовирусный и иммуномодулирующий эффект. При отсутствии эффекта от проводимых профилактических мероприятий в течение 3 мес. показано углубленное обследование ребенка в условиях поликлиники или стационара и индивидуальный подбор соответствующего лечения.



Поступила / Received 18.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024
Принята в печать / Accepted 07.04.2024

Список литературы / References

1. Генне НА (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика*. 3-е изд. М.: МедКом-Про; 2023. 348 с. Режим доступа: <https://ph.medcompro.ru/product/ostrye-infekcii>.
2. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
3. López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, Chamorro-Camazón J, Cordero E, Cruz-Cañete M et al. Executive summary. Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection. Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive

- Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023;41(2):111–122. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102629>.
4. Мельникова ИМ, Доровская НЛ, Мизерницкий ЮЛ, Некрасова МВ, Тихомирова МА. Современное течение внебольничной пневмонии у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;(9). <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.25>.
Melnikova IM, Dorovskaya NL, Mizernitskiy YuL, Nekrasova MV, Tihomirova MA. Current course of community-acquired pneumonia in children. *International Research Journal*. 2024;(9). (In Russ.) <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.25>.
 5. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М.: Оверлей; 2009. 144 с. Режим доступа: <https://pedklin.ru/images/images/uploads/pages/m2.pdf>.
 6. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Частые острые респираторные заболевания у детей: современные представления. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009;(3):7–13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastye-ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-sovremennye-predstavleniya>.
Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. Frequent acute respiratory diseases in children: present ideas. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2009;(3):7–13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastye-ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-sovremennye-predstavleniya>.
 7. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>.
 8. Руженцова ТА, Гарбузов АА, Мешкова НА, Попова РВ, Слюсар ОИ. Влияние противовирусной терапии на течение острых респираторных вирусных инфекций у детей в современных условиях. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024;(7):163–170. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-2-12>.
Ruzhentsova TA, Garbuzov AA, Meshkova NA, Popova RV, Slysar OI. Effect of antiviral therapy on the course of acute respiratory viral infections in children in contemporary conditions. *Russian Medical Journal of Woman and Child Health*. 2024;(7):163–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-2-12>.
 9. Савенкова МС, Исаева ЕИ, Ветрова ЕН, Красева ГН, Абрамова НА, Шабад МБ и др. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинико-лабораторного наблюдения. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(6):45–54. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-45-54>.
Savenkova MS, Isaeva EI, Vetrova EN, Kraseva GN, Abramova NA, Shabad MB et al. The importance of antiviral therapy for respiratory infections in children: analysis of clinical and laboratory observation. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(6):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-45-54>.
 10. Заплатников АЛ, Гирина АА. К проблеме «Часто болеющих детей». *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(4):215–221. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=347§ion=4398>.
Zaplatnikov AL, Girina AA. More on frequently ill children problematics. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(4):215–221. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=347§ion=4398>.
 11. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(Suppl. 18):13–18. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x>.
 12. Brook I, Gober AE. Dynamics of nasopharyngitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(5):696–700. <https://doi.org/10.1067/mhn.2000.105417>.
 13. Zhang X, Dai X, Li X, Xie X, Chen Y, Chen Y et al. Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with vitamin A status: a case-control study. *Front Pediatr*. 2024;11:1165037. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1165037>.
 14. Raposo SE, Fondell E, Ström P, Bälter O, Bonn SE, Nyrén O et al. Intake of vitamin C, vitamin E, selenium, zinc and polyunsaturated fatty acids and upper respiratory tract infection—a prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(4):450–457. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.261>.
 15. Cardinale F, La Torre F, Tricarico LG, Verriello G, Mastroioli C. Why do some Children Get Sick with Recurrent Respiratory Infections? *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(3):203–215. <https://doi.org/10.2174/1573396320666230912103056>.
 16. Булгакова ВА, Балаболкин ИИ, Седова МС, Шмакова СГ, Зубкова ИВ, Королькова ЕЛ. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2010;(7):58–65. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskaya-effektivnost-primeneniya-inozina-pranobeks-pri-ostryh-respiratornyh-infektsiyah-u-detey-s-atopicheskoy>.
Bulgakova VA, Balabolkin II, Sedova MS, Shmakova SG, Zubkova IV, Korol'kova EL. Clinical and immunological effectiveness of the use of inosine pranobex for acute respiratory infections in children with atopic bronchial asthma. *Pediatric Pharmacology*. 2010;(7):58–65. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskaya-effektivnost-primeneniya-inozina-pranobeks-pri-ostryh-respiratornyh-infektsiyah-u-detey-s-atopicheskoy>.
 17. Graziani A, Bozza S, Borghi M, Mencacci A, Camilloni B. Circulation and Seasonality of Respiratory Viruses in Hospitalized Patients during Five Consecutive Years (2019–2023) in Perugia, Italy. *Viruses*. 2024;16(9):1394. <https://doi.org/10.3390/v16091394>.
 18. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Современная терапия острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: как противостоять полипрагмазии? *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(3):69–73. https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.3.69-73.
Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. Modern therapy of acute respiratory viral infections and influenza in children: how to resist polypharmacy? *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(3):69–73. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.3.69-73.
 19. Rankin DA, Spieker AJ, Perez A, Stahl AL, Rahman HK, Stewart LS et al. Circulation of Rhinoviruses and/or Enteroviruses in Pediatric Patients With Acute Respiratory Illness Before and During the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2254909. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54909>.
 20. Benschop KS, Albert J, Anton A, Andrés C, Aranzamendi M, Armannsdóttir B et al. Re-emergence of enterovirus D68 in Europe after easing the COVID-19 lockdown, September 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(45):2100998. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2100998>.
 21. Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2023;15(5):1160. <https://doi.org/10.3390/v15051160>.
 22. Sočan M, Prosenč K, Mrzel M. Prevalence of Co-Infections in Primary Care Patients with Medically Attended Acute Respiratory Infection in the 2022/2023 Season. *Viruses*. 2024;16(8):1289. <https://doi.org/10.3390/v16081289>.
 23. Wu R, Zhang J, Mo L. Analysis of respiratory virus detection in hospitalized children with acute respiratory infection during the COVID-19 pandemic. *Viral J*. 2023;20(1):253. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02218-5>.
 24. Koenen MH, de Groot RCA, de Steenhuijsen Pters WAA, Chu MLN, Arp K, Hasrat R et al. Mycoplasma pneumoniae carriage in children with recurrent respiratory tract infections is associated with a less diverse and altered microbiota. *EBioMedicine*. 2023;98:104868. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104868>.
 25. Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ. Терапевтическая эффективность индуктора интерферона в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций в детском возрасте. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;(3):164–172. <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202388>.
Mizernitskiy YuL, Dorovskaya NL, Melnikova IM. Therapeutic efficacy of an interferon inducer in the treatment and prophylaxis of acute respiratory viral infections in childhood: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2023;(3):164–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202388>.
 26. Sliva J, Pantartzis CN, Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther*. 2019;36(8):1878–1905. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00995-6>.
 27. Lian D, Tang Q, Wu L, Liao X. Using targeted second-generation sequencing technique to guide clinical diagnosis and the effect of medication on the therapeutic effect and prognosis of respiratory tract infection in children: An observational study. *Medicine*. 2024;103(18):e37757. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037757>.
 28. Краснова ЕИ, Лоскутова СА, Панасенко ЛМ. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? *Лечащий врач*. 2014;(10). Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073>.
Krasnova EI, Loskutova SA, Panasencko LM. Modern approach to antiviral therapy of acute respiratory viral infections in children. How to avoid polypharmacy? *Lechaschi Vrach*. 2014;(10). (In Russ.): Available at: <http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073>.
 29. Yang J, Zhang Z, Xie Z, Bai L, Xiong P, Chen F et al. Metformin modulates microbiota-derived inosine and ameliorates methamphetamine-induced anxiety and depression-like withdrawal symptoms in mice. *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112837. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112837>.
 30. Lasek W, Janyst M, Wolny R, Zapala Ł, Bocian K, Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015;65(2):171–180. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0015>.
 31. Tobólska S, Terpiłowska S, Jaroszewski J, Siwicki AK. Genotoxicity and Mutagenicity of Inosine Pranobex. *J Vet Res*. 2018;62(2):207–213. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2018-0030>.
 32. Majewska A, Lasek W, Janyst M, Młynarczyk G. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon α in vitro. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(4):395–399. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.56960>.
 33. Beran J, Špajdel M, Sliva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses*. 2021;13(11):2246. <https://doi.org/10.3390/v13112246>.

34. Borges M, Borges J, Bastidas R. Estudio experimental: Manejo del metisoprinol en pacientes con COVID-19. *Univ Cienc Tecnol*. 2020;24:41–50. <https://doi.org/10.47460/uct.v24i103.356>.
35. CRJ, Swain AK, Ganga RT, Halnor D, Avhad A, Khan MS et al. Efficacy and Safety of Inosine Pranobex in COVID-19 Patients: A Multicenter Phase 3 Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther*. 2022;5(12):2200159. <https://doi.org/10.1002/adtp.202200159>.
36. Abdelkader NF, Ibrahim SM, Moustafa PE, Elbaset MA. Inosine mitigated diabetic peripheral neuropathy via modulating GLO1/AGES/RAGE/NF- κ B/Nrf2 and TGF- β /PKC/TRPV1 signaling pathways. *Biomed Pharmacother*. 2022;145:112395. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112395>.
37. Маркова ТП. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Фарматека*. 2009;(6):49–52. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7459>.
Markova TP. Use of Isoprinosine for the prevention of recurrent respiratory infections in frequently ill children. *Farmateka*. 2009;(6):49–52. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7459>.
38. Осидак ЛВ, Образцова ЕВ. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2012;(10):1–4. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435569>.
Osidak LV, Obrazcova EV. Study results of inosine pranobex medication inclusion into therapy of acute respiratory viral infections in children. *Lechaschi Vrach*. 2012;(10):1–4. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435569>.
39. Шамшева ОВ, Бойцов ВП. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей. *Лечащий врач*. 2013;(8):92–95. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435790>.
Shamsheva OV, Boycov VP. Experience of application of different inosine pranobex courses in ARVI (acute respiratory viral infection) and flu therapy in children. *Lechaschi Vrach*. 2013;(8):92–95. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435790>.
40. Солодовникова ОН, Дягилева АЮ, Плоскирева АА. Применение инозина пранобекса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Неинтервенционная наблюдательная программа «АмбулаторИЯ». *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):167–172. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-167-172>.
Solodovnikova ON, Diagileva AY, Ploskireva AA. Inosine pranobex in the treatment of children with acute respiratory viral infections. Non-interventional observation program 'Ambulatory'. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(6):167–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-167-172>.
41. Beran J, Šalapová E, Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: Analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1965-5>.
42. Абатуров АЕ, Никулина АА, Токарева НМ. Применение инозина пранобекса при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Здоровье ребенка*. 2018;13(5):490–494. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141565>.
Abaturov AE, Nikulina AA, Tokareva NM. Effect of treatment with inosine pranobex in acute respiratory viral infections in children. *Child's Health*. 2018;13(5):490–494. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141565>.
43. Бабаченко ИВ. Эффективность Инозина Пранобекса в лечении и профилактике инфекционных заболеваний (систематический обзор). *Журнал инфектологии*. 2023;15(4):42–53. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-42-53>.
Babachenko IV. Effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (system review). *Jurnal Infektologii*. 2023;15(4):42–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-42-53>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий

Написание текста – И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий

Обзор литературы – И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий

Редактирование – Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Melnikova, Yury L. Mizernitskiy

Text development – Irina M. Melnikova, Yury L. Mizernitskiy

Literature review – Yury L. Mizernitskiy, Irina M. Melnikova

Editing – Yury L. Mizernitskiy, Irina M. Melnikova

Approval of the final version of the article – Yury L. Mizernitskiy, Irina M. Melnikova

Информация об авторах:

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Information about the authors:

Irina M. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyucionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; imyar@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Professor of the Department of Innovative Paediatrics and Paediatric Surgery, Faculty of Continuing Professional Education of the Institute of Continuous Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru

Острый кашель у детей раннего возраста в практике врача-педиатра первичного звена

А.И. Сафина, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Острый кашель у детей является очень распространенной проблемой, особенно у детей раннего возраста. Примерно от 4,7 до 23,3% всех причин обращения к врачам первичного звена и до 60% всех консультаций связаны с проблемой кашля у детей. Кашель чаще встречается у детей дошкольного возраста, чем у детей старшего возраста. Самой частой причиной острого кашля у детей являются острые респираторно-вирусные инфекции / острый бронхит. Кашляют ≈75% от 0 до 4 лет, болеющих острыми респираторными инфекциями. Тактика врача-педиатра первичного звена – это оценка симптомов заболевания, вызывающего кашель. В первую очередь исключить риск развития осложнений, например, таких как пневмония. У большинства детей с острым кашлем этиология связана с острой респираторно-вирусной инфекцией и требует только симптоматической терапии (например, жаропонижающих, питьевого режим и назальная ирригация солевыми растворами). Безрецептурные противокашлевые средства малоэффективны в лечении острого кашля и могут вызывать побочные эффекты, поэтому их следует осторожно назначать у детей до 2 лет. Большой интерес сегодня в педиатрии представляют лекарственные фитопрепараты, обладающие эффективностью и безопасностью в лечении острого кашля, например, препараты на основе *Hedera helix L.* (экстракта листьев плюща). Результаты Кокрановского обзора 2015 г. по анализу 71 рандомизированного клинического испытания использования фитотерапии (пеларгония, эхинацея, плющ, тимьян, первоцвет, эфирные масла, андрографис метельчатый и др.) в лечении кашля у детей с простудой, продемонстрировали убедительные доказательства эффективности препаратов на основе плюща в снижении частоты и тяжести симптомов кашля (ОР 1,40, ДИ 95% 1,23–1,60; $p < 0,00001$).

Ключевые слова: острый кашель, дети, лечение, фитотерапия, *Hedera helix L.*

Для цитирования: Сафина АИ. Острый кашель у детей раннего возраста в практике врача-педиатра первичного звена. *Медицинский совет.* 2024;18(19):88–93. <https://doi.org/10.21518/ms2024-396>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Acute cough in young children in the practice of a primary care pediatrician

Asiya I. Safina, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Acute cough in children is a very common problem, especially in young children. Approximately 4.7 to 23.3% of all causes for visiting primary care physicians and up to 60% of all consultations are related to cough in children. Cough is more common in preschool children than in older children. Acute respiratory viral infections/acute bronchitis is the most common cause of acute cough in children. About 75% of children aged 0 to 4 years with acute respiratory infections have a cough. The therapeutic approach of a primary care paediatrician is to assess the symptoms of the disease causing the cough. Infections that can cause complications, such as pneumonia, should be excluded. In most children with acute cough, the etiology is associated with an acute respiratory viral infection and only requires symptomatic therapy (antipyretics, fluid regimen, and nasal irrigation with saline solutions). Over-the-counter cough suppressants have shown to be ineffective in treating acute cough and can cause side effects, so they should be prescribed with caution in children under 2 years of age. Herbal medicines in paediatrics are agents of great interest today. They have proven efficacy and safety in the treatment of acute cough, for example, *Hedera helix L.*-based preparations (ivy leaf extract). The 2015 Cochrane review of 71 randomized clinical trials on herbal medicines (pelargonium, echinacea, ivy, thyme, primrose, essential oils, andrographis paniculata, etc.) used for the treatment of cough in children with colds, demonstrated substantial evidence of the effectiveness of ivy-based preparations in reducing the frequency and severity of cough symptoms (OR 1.40, CI 95% 1.23–1.60; $p < 0.00001$).

Keywords: acute cough, children, treatment, herbal medicine, *Hedera helix L.*

For citation: Safina AI. Acute cough in young children in the practice of a primary care pediatrician. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(19):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-396>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является наиболее распространенным симптомом поражения респираторного тракта у детей и причиной обращения к врачам-педиатрам, аллергологам, пульмонологам, лор-врачам. Кашель вызывает серьезную тревогу и беспокойство у родителей, т. к. может влиять на уровень активности ребенка, вызывать нарушения сна, приводить к пропускам школы и снижению успеваемости. В последние годы отмечается неуклонный рост числа длительно кашляющих детей.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КАШЛЯ

Кашель является одним из важнейших защитных рефлексов, он вносит значительный вклад во врожденный иммунитет дыхательной системы, усиливая мукоцилиарный клиренс [1].

Кашлевые рецепторы являются окончаниями афферентных нервов блуждающего нерва, расположенных в гортани, глотке и трахеобронхиальном дереве. Внегочные участки, например в наружном ухе, могут вызывать кашель из-за стимуляции ушной ветви блуждающего нерва [2]. Эти рецепторы посылают сигналы в кашлевой центр в продолговатом мозге, который затем запускает последовательность событий, приводящих к кашлю. Механика кашля включает три последовательные фазы: инспираторную, компрессионную и экспираторную. Факторы, влияющие на эффективность кашля, включают адекватный диаметр дыхательных путей (сужение дыхательных путей снижает эффективность), вязкость и количество секрета.

Классификация кашля у детей [3]:

- Острый кашель – до 2 нед.
- Затяжной (длительный) острый кашель – 2–4 нед.
- Хронический кашель – >4 нед.

Эпидемиология и группы риска

Метаанализ 14 исследований установил, что примерно от 4,7 до 23,3% всех причин обращения к врачам первичного звена и до 60% всех консультаций связаны с проблемой кашля у детей. Кашель чаще встречается у детей дошкольного возраста, чем у детей старшего возраста. Кашляют ≈75% от 0 до 4 лет, болеющих острыми респираторными инфекциями.

Актуальность проблемы кашля у детей раннего возраста связана не только с высокой распространенностью, но и с особенностью кашля в этом возрасте:

- Способность эффективно откашливать мокроту формируется к 4–6 годам.
- Повышенная вязкость бронхиального секрета, нарушение мукоцилиарного клиренса.
- Несостоятельность сократительного аппарата бронхов – «непродуктивный» кашель.
- Недостаточность синтеза сурфактанта, особенно выраженная у недоношенных и детей первых месяцев жизни.

Острый кашель у детей (продолжительность ≤2 нед.) в основном вызван инфекциями верхних дыхательных путей (62,4%) и бронхитом (33,3%). Развивается в первые 48 ч от начала заболевания.

Длительный острый кашель. Причиной длительного кашля чаще всего являются перенесенные вирусные инфекции («поствирусный» кашель) (27,7%), бронхиальная астма (до 50,4% при кашле, сохраняющемся >3 нед.) и коклюш (37,2%) [4]. При этом острый кашель, связанный с инфекциями верхних дыхательных путей, должен постепенно угасать на 2-й и 3-й нед. заболевания [5].

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

Большинство детских инфекций дыхательных путей диагностируются только на основании анамнеза и осмотра. Это справедливо для крупа, который вызывается респираторными вирусами и для которого характерен лающий кашель. Классические пароксизмы кашля, характерные для коклюша, легко распознаются, как и хрипы у младенцев с бронхолитом. Знание статуса вакцинации ребенка также может помочь: коклюш и грипп менее распространены у детей, которые были вакцинированы от этих болезней.

И врачи, и родители беспокоятся, что у ребенка с кашлем может быть пневмония, которую следует заподозрить у детей с острым кашлем, лихорадкой, тахипноэ или хрипами.

У детей с острым кашлем также необходимо исключить симптомы более серьезного патологического состояния, такого как вдыхание инородного тела [6]. Признаки тревоги у ребенка с острым кашлем: ребенок «выглядит больным» (при пневмонии или гриппе) или у него одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, тахипноэ (при астме или аспирации инородного тела). Может быть фебрильная лихорадка при пневмонии, хотя при вирусных инфекциях у детей также может быть фебрильная лихорадка [7, 8].

Исследование, в котором оценивался риск осложнений у детей с кашлем, показало, что наличие лихорадки и тахипноэ повышает риск осложнений в 3,8–4,65 раза (табл. 1). В случае отсутствия этих симптомов риск осложнений составлял 6%, при наличии тахипноэ – 18%, лихорадки – 28%, а когда присутствовали и лихорадка, и тахипноэ вероятность составляла 40% [9].

● **Таблица 1.** Коэффициенты вероятности осложнений острого детского кашля

● **Table 1.** Complication probability coefficients for acute childhood cough

Признаки и симптомы	Положительное отношение шансов
Лихорадка	4,65
Тахипноэ	3,80
Посещает детский сад	1,0
Тяжесть заболевания	1,34
Проживает с курящим	1,0
Социально неблагополучная семья	1,0
Астма в анамнезе	2,90

В 2021 г. Итальянское общество педиатров аллергологов-иммунологов (Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology) представило консенсус по острому кашлю у детей, где был предложен алгоритм действий врача в случае острого кашля (*рисунк*) [10]. Обязательным условием является исключение т. н. «системных и легочных красных флагов» (сигналов тревоги) (*табл. 2*).

Как долго будет длиться кашель? В проспективных когортных исследованиях было показано, что 35–40% детей все еще продолжают кашлять спустя 10 дней после начала острой респираторной инфекции, а 10% продолжают кашлять спустя 25 дней после инфекции дыхательных путей [11].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Целью лечения кашля всегда должно быть выявление основной причины кашля у детей. У большинства детей с острым кашлем этиология связана с ОРВИ и требует только симптоматической терапии (например, жаропонижающие, питьевой режим и назальная ирригация солевыми растворами).

Безрецептурные противокашлевые, антигистаминные и сосудосуживающие средства столь же эффективны [2], как плацебо при остром кашле, и могут вызывать побочные эффекты, поэтому их следует избегать у детей младше 2 лет [12].

В январе 2008 г. FDA выступила с рекомендацией о том, что безрецептурные лекарственные препараты от кашля не должны использоваться для младенцев и детей в возрасте до 2 лет, потому что они могут иметь опасные для жизни побочные эффекты. В марте 2011 г. FDA приняло меры против безрецептурной продажи комбинированных препаратов от кашля и простуды [4].

Метаанализ 36 обзоров в Медлайн и 9 Кокрановских обзоров (6496 пациентов, в том числе дети) показал, что у детей до 18 лет рекомендуется избегать кодеинсодержащих препаратов из-за высокого риска побочных эффектов, включая респираторный дистресс-синдром. Не рекомендуется использовать противокашлевые препараты для лечения простуды, а также ацетилцистеин, карбоцистеин (34 исследования, 2064 пациента), поскольку не было преимуществ в исчезновении сроков кашля (6–7 дней против 5–7 дней плацебо), но при этом для детей <2 лет было 59 случаев увеличения бронхореи, 86% из них было госпитализировано, у 2% детей симптомы со стороны ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота, диарея) [13].

В рекомендации NICE 2018 г. говорится о том, что в лечении острого кашля у детей необходимо придерживаться следующих рекомендаций [14]:

■ Дети до 6 лет не должны принимать без рецепта лекарства от кашля и простуды, содержащие следующие ингредиенты:

- бромфенирамин, хлорфенамин малеат, дифенгидрамин, доксиламин, прометазин, трипролидин (антигистаминные препараты);
- декстрометорфан или фолкодин (средства от кашля);
- гвайфенезин или ипекакуана (отхаркивающие средства).

■ Детям нельзя давать более одного препарата от кашля или простуды одновременно, потому что разные бренды могут содержать один и тот же активный ингредиент; следует также соблюдать осторожность при назначении и приеме лекарства, чтобы рассчитать и дать правильную дозу.

■ Комбинированные лекарственные препараты от кашля и простуды могут быть использованы у детей в возрасте 6–12 лет, но лечение должно быть ограничено 5 днями или меньше.

Другие препараты

Стероиды могут быть эффективны у детей с аллергическим ринитом, проявляющимся кашлем во время сезона пыления [15].

Бронходилататоры неэффективны, и их не следует назначать у детей с острым кашлем, не страдающих астмой. Антибиотики неэффективны и не рекомендуются у детей с острым кашлем, вызванным ОРВИ. При диагностике коклюша следует назначать макролидные антибиотики на ранней стадии (в первые 1–2 нед. болезни). Конкретные причины острого кашля (например, астма, бронхолит, круп и внебольничная пневмония) следует лечить на основе клинических рекомендаций МЗ РФ [2, 16].

Также стоит отметить, что мед является естественным и безопасным терапевтическим вариантом, в сравнении с плацебо, который можно рассматривать при остром кашле у детей старше 1 года.

Необходимо информировать родителей кашляющих детей об естественном течении и поддерживающих мерах при остром кашле, вызванном ОРВИ, у маленьких детей [13, 14]. А также необходимо обучать их «сигналам» тревоги при наблюдении за кашляющим ребенком, что позволит им своевременно информировать врача-педиатра и предупредить развитие осложнений.

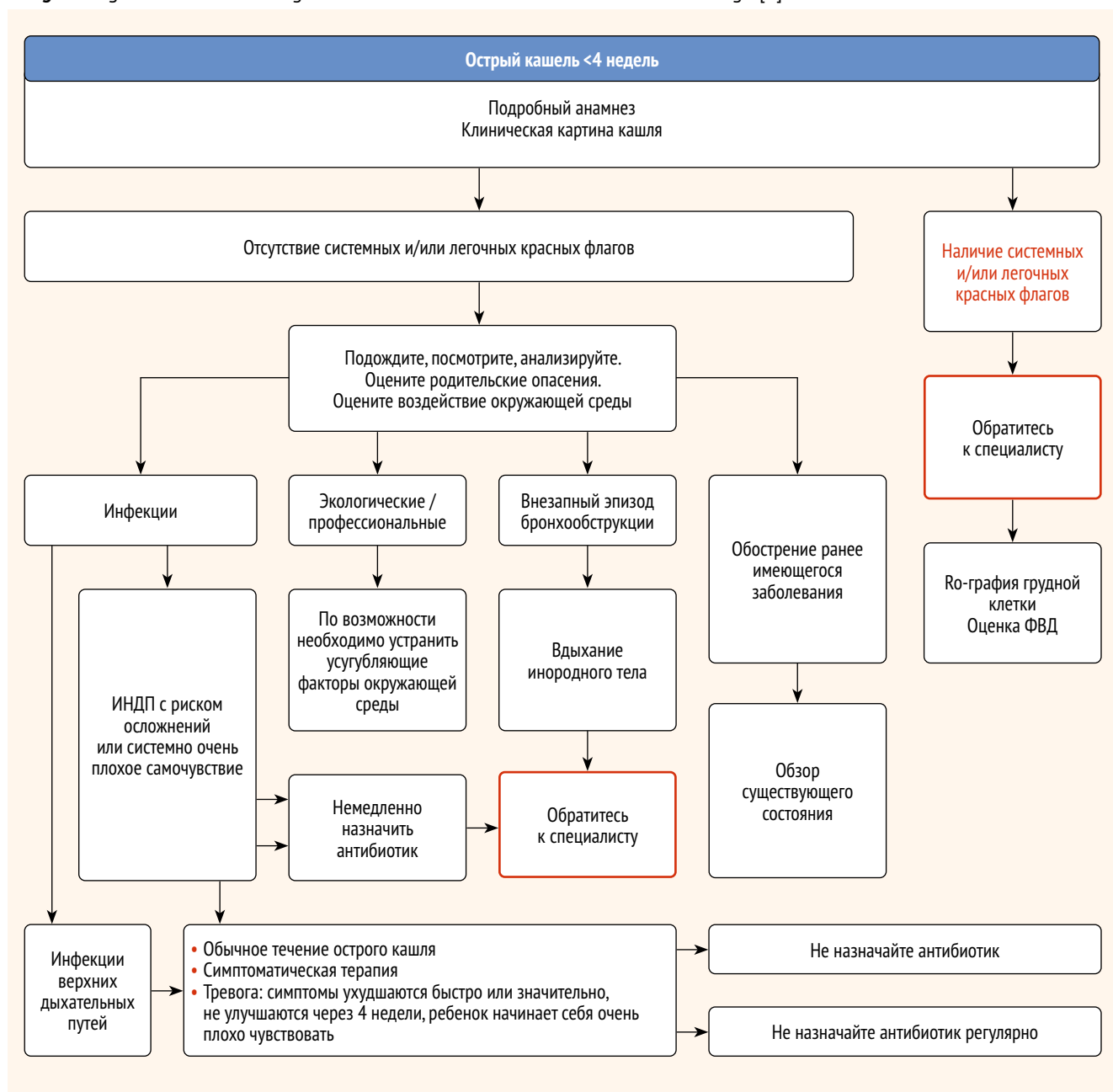
ФИТОТЕРАПИЯ

В последние годы возрос интерес к использованию фитотерапии для лечения острого кашля у детей, которые показали свою эффективность при небольшом количестве нежелательных явлений [15].

В Кокрановском обзоре 2015 г. был проведен анализ 71 рандомизированного контролируемого испытания (РКИ) использования фитотерапии (пеларгония, эхинацея, плющ, тимьян, первоцвет, эфирные масла, андрографис метельчатый и др.) в лечении кашля у детей с простудой, который показал убедительные доказательства эффективности препаратов на основе плюща в снижении частоты и тяжести симптомов кашля (ОР 1,40, ДИ 95% 1,23–1,60; $p < 0,00001$) [17].

В систематическом обзоре по оценке эффективности и переносимости плюща при острых инфекциях верхних дыхательных путей проведен анализ исследований с декабря 2009 г. по январь 2020 г. Все исследования пришли к выводу, что экстракт листьев плюща является эффективным и безопасным вариантом для лечения кашля, вызванного ОРВИ и бронхитом, а также приводит к более быстрому снижению тяжести и/или частоты кашля при

- **Рисунок.** Алгоритм ведения детей и подростков с острым кашлем [9]
- **Figure.** Algorithm for the management of children and adolescents with acute cough [9]



ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей; ФВД – функция внешнего дыхания

- **Таблица 2.** Системные и легочные красные флаги
- **Table 2.** Systemic and pulmonary red flags

Системные	Легочные
• Начало кашля у новорожденных • Утолщение концевых фаланг пальцев • Отставание в развитии • Применение лекарств или наркотиков • Аномалии нёба • Лихорадка • Бледность • Потливость • Обезвоживание • Признаки, указывающие на иммунодефицит	• Боль в груди • Ежедневный влажный кашель • Кровохарканье • Необычные характеристики кашля • Тахикардия • Гипоксия / цианоз • История предыдущих заболеваний легких или предрасполагающие причины • Одышка / тахипноэ / респираторный дистресс • Форма грудной клетки и деформации грудной стенки • Посторонние легочные звуки

лечении листьями плюща [18]. Серьезных побочных эффектов не отмечалось [19].

В крупном наблюдательном исследовании экстракт *Hedera helix* L. (экстракт листьев плюща) получал 5181 ребенок в дозе 10 мл/день в течение 7 дней. После 7 дней у 95% всех пациентов было отмечено отсутствие или улучшение симптомов кашля. У 36,2% молодых пациентов в качестве сопутствующего лечения назначались антибиотики. Это лишь немного улучшило лечение и исход, но был значительно более высокий относительный риск побочных эффектов (26%) [20].

Одним из препаратов на основе экстракта *Hedera helix* L. (экстракт листьев плюща) (семейство *Araliaceae* Juss.) является препарат Геделикс (Кревель Мойзельбах ГмбХ, Германия). В листьях плюща содержатся сапонины, витамины А, Е, каротины. Компоненты растения расслабляют мускулатуру бронхов, что облегчает эвакуацию мокроты. Отмечено антисептическое действие препарата и тонизирующий эффект на сосуды. В практике отмечен быстрый положительный эффект, выражающийся отхождением мокроты, облегчением кашлевых толчков при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Мягкий вкус сиропа Геделикс, наличие дозировочной ложечки облегчают применение препарата у детей. Удобно, что Геделикс® отпускается в 2 формах: Геделикс® сироп¹ и Геделикс® капли для приема внутрь². По составу обе формы идентичны,

но форма капель более концентрированная, в ней содержание экстракта плюща в 5 раз выше, чем в сиропе [21]. Сироп рекомендован детям с рождения, капли назначают с 2 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый кашель – это наиболее распространенный симптом ОРВИ. Терапевтические возможности лечения острого кашля у детей ограничены из-за отсутствия данных, подтверждающих эффективность имеющихся в настоящее время противокашлевых средств в детской популяции, а также непереносимых побочных эффектов и проблем безопасности, связанных с большинством средств, используемых для лечения кашля у взрослых. Тревогу вызывает бесконтрольное использование безрецептурных препаратов для лечения кашля у детей, большинство из которых не обладают клинически доказанной эффективностью и могут вызвать побочные эффекты. Среди препаратов, используемых в настоящее время для симптоматического лечения острого кашля, применение лекарственных фитопрепаратов привлекает эффективностью и безопасностью. Препараты на основе экстракта листьев плюща являются эффективными и безопасными вариантами лечения острого кашля у детей. В амбулаторной практике хорошо зарекомендовал себя препарат растительного происхождения Геделикс.



Поступила / Received 25.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Геделикс®. Номер П N012391/02 от 01.12.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3dd03924-732b-4091-96cb-06f8a1b8dc72&t=.

² Там же.

Список литературы / References

- Worrall G. Acute cough in adults. *Can Fam Physician*. 2011;57(1):48–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252132/>.
- Alsubaie H, Al-Shamrani A, Alharbi AS, Alhaider S. Clinical practice guidelines: Approach to cough in children: The official statement endorsed by the Saudi Pediatric Pulmonology Association (SPPA). *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2015;2(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2015.03.001>.
- Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS et al. CICA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian Cough Guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010;192(5):265–271. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x>.
- Kasi AS, Kamerman-Kretzmer RJ. Cough. *Pediatr Rev*. 2019;40(4):157–167. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0116>.
- Shamoon H, Hawamdah A, Haddadin R, Jmeian S. Detection of pneumonia among children under six years by clinical examination. *East Mediterr Health J*. 2004;10(4-5):482–487. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16335638/>.
- Gadomski AM, Aref GH, Hassanian F, el Ghandour S, el-Mougi M, Harrison LH et al. Caretaker recognition of respiratory signs in children: correlation with physical examination signs, x-ray diagnosis and pulse oximetry. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1166–1173. <https://doi.org/10.1093/ije/22.6.1166>.
- Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in pre-school children: a prospective cohort study. *Fam Pract*. 2003;20(6):696–705. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmg613>.
- Hay AD, Fahey T, Peters TJ, Wilson A. Predicting complications from acute cough in pre-school children in primary care: a prospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2004;54(498):9–14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14965400/>.
- Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics*. 2001;108(3):E52. <https://doi.org/10.1542/peds.108.3.e52>.
- Marseglia GL, Manti S, Chiappini E, Brambilla I, Caffarelli C, Calvani M et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol*. 2021;49(2):155–169. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.45>.
- Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Horner K, Bosner S et al. Coughing children in family practice and primary care: a systematic review of prevalence, aetiology and prognosis. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):260. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02739-4>.
- Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(Suppl 3):iii1–iii15. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.077370>.
- Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(5):1021–1037. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.009>.
- Baxter K, Aikman K, Bloor R, Brayfield A, Buckingham R, Cadart C et al. *BNF for Children 2019–2020*. BMJ Group; 2019. 1097 p. Available at: <https://www.arstapaligs.lv/wp-content/uploads/2021/04/BNF-for-Children-BNFC-2019-2020.pdf>.
- Vogelberg C, Schacht FC, Watling CP, Upstone L, Seifert G. Therapeutic principles and unmet needs in the treatment of cough in pediatric patients: review and expert survey. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03814-0>.
- Alsubaie H, Al-Shamrani A, Alharbi AS, Alhaider S. Clinical practice guidelines: Approach to cough in children: The official statement endorsed by the Saudi Pediatric Pulmonology Association (SPPA). *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2015;2(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2015.03.001>.
- Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R, Gass F, Dobos G, Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–368. <https://doi.org/10.1159/000442111>.
- Бердникова НГ, Цыганко ДВ, Екатеринбург ВА. Использование препаратов растительного происхождения в терапии бронхолегочных заболеваний: доказательная база и практическое применение. *Медицинский совет*. 2022;16(4):138–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-138-145>.

- Berdnikova NG, Tsyganko DV, Ekaterinchev VA. The use of phytopreparations in the treatment of bronchopulmonary diseases: evidence base and practical experience. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-138-145>.
19. Sierocinski E, Holzinger F, Chenot J-F. Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(8):1113–1122. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4>.
20. Wopker PM, Schwermer M, Sommer S, Langler A, Fetz K, Ostermann T, Zuzak TJ. Complementary and alternative medicine in the treatment of acute bronchitis in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2020;49:102217. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102217>.
21. Рашитова ЭЛ, Закирова АМ, Мороз ТБ, Шаяпова ДТ, Кадриев АГ, Кадриев АА. Исследование эффектов растительного препарата с комплексным действием в терапии кашля у школьников. *Медицинский совет*. 2021;(1):100–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-100-107>.
- Rashitova EL, Zakirova AM, Moroz TB, Shayapova DT, Kadriev AG, Kadriev AA. Research of effects of plant preparation with integrated action in cough therapy in school children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-100-107>.

Информация об авторе:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; safina_asia@mail.ru

Information about the author:

Asiya I. Safina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Prof. E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; safina_asia@mail.ru

Лечение затяжного кашля у детей – выбор комбинированной терапии

Е.В. Касанаве✉, <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>, lenavs@inbox.ru

Н.А. Геппе, <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>, geppe@mail.ru

Л.Г. Хачатрян, <https://orcid.org/0000-0002-0218-9092>, ashdin@mail.ru

Е.В. Асеева, <https://orcid.org/0000-0001-7140-6874>, liza.romantseva@yandex.ru

И.В. Озерская, <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>, ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.

Резюме

Кашель представляет собой один из наиболее распространенных симптомов в практике педиатров. Он может проявляться у детей в виде легкого покашливания, почти не влияющего на общее состояние и поведение, или же, напротив, иметь тяжелый и изнуряющий характер, нарушающий сон и ухудшающий качество жизни ребенка. Кашель является многофункциональной проблемой, обусловленной разнообразием причин, что создает определенные сложности в диагностике, особенно при затяжном (подостром) и хроническом кашле, и в выборе подходящего лечения. Согласно современным руководствам, кашель различают по продолжительности: острый – до 4 нед., затяжной (подострый) – от 4 до 8 нед., хронический – более 8 нед. Затяжной/подострый кашель может отмечаться после различных острых респираторных вирусных инфекций, коклюша, паракоклюша и инфекций, которые сопровождаются бронхиальной гиперреактивностью, трахеобронхиальной дискинезией (например, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidophila pneumoniae*). Лечение кашля требует внимательного подхода со стороны врача и подбора адекватной терапии с учетом причин его возникновения и течения, реакции на лечение, возраста пациента и других показателей. В данной статье обсуждается этиология, а также диагностика и лечение респираторной патологии у детей, где основным симптомом является затяжной кашель. Рассматриваются преимущества мукоактивной терапии подострого кашля с использованием комбинированного препарата, содержащего сальбутамол, гвайфенезин и бромгексин, в педиатрической практике. В исследовании на 426 пациентах с продуктивным кашлем различной этиологии было продемонстрировано преимущество фиксированной комбинации трех действующих веществ (сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин) перед двухкомпонентной схемой бронхолитического средства с различными муколитиками. В статье приведен клинический пример применения комбинированного мукоактивного препарата в лечении мальчика А. 5 лет с жалобами на малопродуктивный кашель.

Ключевые слова: затяжной кашель, дети, лечение, комбинированные препараты, сальбутамол, гвайфенезин, бромгексин

Для цитирования: Касанаве ЕВ, Геппе НА, Хачатрян ЛГ, Асеева ЕВ, Озерская ИВ. Лечение затяжного кашля у детей – выбор комбинированной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(19):95–102. <https://doi.org/10.21518/ms2024-450>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of prolonged cough in children – choice of combination therapy

Elena V. Kasanave✉, <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>, lenavs@inbox.ru

Natal'ya A. Geppe, <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>, geppe@mail.ru

Lusine G. Khachatryan, <https://orcid.org/0000-0002-0218-9092>, ashdin@mail.ru

Elizaveta V. Aseeva, <https://orcid.org/0000-0001-7140-6874>, liza.romantseva@yandex.ru

Irina V. Ozerskaia, <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>, ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Cough is one of the most common symptoms in pediatric practice. It can manifest itself in children as a mild cough, which has almost no effect on the general condition and behavior, or, on the contrary, have a severe and debilitating character, disrupting sleep and worsening the child's quality of life. Cough is a multifunctional problem caused by a variety of causes, which creates certain difficulties in diagnosis, especially in case of prolonged (subacute) and chronic cough, and in choosing the appropriate treatment. It can be associated with various diseases, which requires a careful approach from the doctor and selection of adequate therapy taking into account the causes of cough, response to treatment, patient's age and other indicators. This article discusses the etiology, as well as diagnosis and treatment of respiratory pathology in children, where the main symptom is a prolonged cough. The advantages of mucoactive therapy of subacute cough using a combination drug containing salbutamol, guaifenesin and bromhexine in pediatric practice are considered.

Keywords: persistent cough, children, treatment, combination drugs, salbutamol, guaifenesin, bromhexine

For citation: Kasanave EV, Geppe NA, Khachatryan LG, Aseeva EV, Ozerskaia IV. Treatment of prolonged cough in children – choice of combination therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-450>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В педиатрической практике кашель представляет собой одну из основных причин для обращения за медицинской помощью и связан с высокими затратами на посещение врача, диагностические тесты и прием лекарств, тем самым создавая высокую нагрузку на систему здравоохранения [1]. Наиболее часто кашель наблюдается у детей первых лет жизни: 2 из 3 детей до 4-летнего возраста посещают врача не реже одного раза в год с острым респираторным заболеванием (ОРЗ), при этом у большей части из них заболевание сопровождается кашлем [2, 3]. Кашель способен вызывать нарушения сна у детей, влиять на их успеваемость в школе и, следовательно, оказывать негативное воздействие на качество жизни [4, 5]. Детский кашель также рассматривается как источник стресса и беспокойства для родителей из-за его влияния на поведение детей (например, отказ от еды), образ жизни и режим сна.

Кашель – это сложный патофизиологический процесс, который развивается наиболее часто в ответ на воспаление в дыхательной системе и имеет защитную функцию [2]. Он может быть проявлением различной патологии, однако чаще всего рассматривается как симптом со стороны респираторного тракта. В педиатрической практике кашель чаще всего ассоциирован с острыми респираторными инфекциями, которые могут встречаться у детей в среднем в зависимости от возраста до 5–8 раз в год [6]. При определенных состояниях этот симптом приобретает патологически затяжное течение и требует тщательного обследования и подбора адекватной терапии [7].

Согласно современным руководствам, кашель различают по продолжительности: острый – до 4 нед., затяжной (подострый) – от 4 до 8 нед., хронический – более 8 нед. [6, 8, 9]. Затяжной (или подострый) кашель может отмечаться после различных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), коклюша, паракоклюша и инфекций, которые сопровождаются бронхиальной гиперреактивностью, трахеобронхиальной дискинезией (например, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidophila pneumoniae*). По рекомендациям Европейского респираторного общества кашель продолжительностью более 4 нед. в возрасте до 14 лет предложено рассматривать как хронический. Подобный подход основан на том, что в половине случаев кашель при ОРВИ у детей нивелируется спонтанно или на фоне терапии к 10-му дню болезни, тогда как более пролонгированный кашель может быть проявлением основного заболевания, такого как бронхиальная астма, затяжной бактериальный бронхит, трахеомалация, туберкулез, интерстициальное заболевание легких, различные системные расстройства и др., требующего тщательного обследования ребенка [7, 10]. В связи с этим затяжной кашель у детей, особенно раннего возраста, следует рассматривать

как симптом основного заболевания и, следовательно, подвергать тщательной и систематической оценке на наличие специфических диагностических показателей. Всем пациентам с подострым и хроническим кашлем показано проведение общеклинического лабораторно-инструментального обследования (общий анализ крови, анализ кала на гельминты, простейшие и др.), рентгенографии органов грудной клетки. Дополнительно могут быть необходимы: исследование функции внешнего дыхания (спирография, компьютерная бронхофонография), мокроты (цитологический, бактериологический анализ), ПЦР-диагностика мазков из носа, определение уровня общего и специфических IgE в крови и др., КТ органов грудной клетки, консультации специалистов (пульмонолога, аллерголога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра и др.). При диагностических затруднениях показано обследование в условиях диагностического центра или специализированного отделения стационара [11].

Подходы к терапии затяжного кашля остаются дискуссионными в связи с многообразием причин, вызывающих его, а также из-за сложности патофизиологических механизмов, которые им управляют. Кроме того, дети и их родители могут по-разному интерпретировать тяжесть кашля и его особенности [12, 13]. В этой связи комбинированные лекарственные средства, способные воздействовать на различные звенья патогенеза респираторной патологии с кашлем и легкой бронхообструкцией, заслуживают особого внимания. Применение подобных фармацевтических форм позволяет использовать несколько активных веществ в фиксированных лекарственных комбинациях с точными дозировками, способствуя повышению комплаентности.

ПРИЧИНЫ ЗАТЯЖНОГО (ПОДОСТРОГО) КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Кашель, возникающий на фоне инфекции верхних дыхательных путей и продолжающийся более трех недель (но менее восьми недель), относят к затяжному (подострому, постинфекционному) кашлю. Однако мнения о критериях продолжительности затяжного кашля варьируются. Этот период сложно охарактеризовать с точки зрения этиологии, т. к. любой затяжной и хронический кашель начинается как острый [14].

Описание характеристик затяжного кашля у ребенка имеет решающее значение в учреждении первичной медико-санитарной помощи для определения дальнейшей тактики лечения пациента. Возраст больного и продолжительность симптомов при этом являются важными факторами [15]. В патогенезе подострого кашля отмечают повреждение эпителия дыхательных путей с гиперпродукцией бронхиального секрета и гиперреактивностью

бронхов. В связи с этим в группе особого риска по развитию постинфекционного кашля находятся дети с отягощенным аллергоанамнезом, хроническим бронхитом [16].

Определение частоты и прогрессирования кашля помогает оценить, есть ли у ребенка разрешение острого кашля или потенциально серьезное основное респираторное заболевание. Часто кашель у ребенка естественным образом проходит после эпизода ОРВИ [16]. Надежные маркеры для определения продолжительности кашля в его начале отсутствуют. При этом адекватная и эффективная терапия может сократить продолжительность кашля, а ее отсутствие нередко ведет к затяжному течению [2].

В то же время кашель не является специфичным для определенного заболевания и не всегда указывает на наличие патологии именно в дыхательных путях. Нередко кашель могут вызывать различные триггеры: химические реагенты, факторы окружающей среды, лекарственные средства (например, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) [17]. Кашель может быть сопутствующим симптомом заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), центральной нервной системы и пр., а также сопровождать наличие инородного тела в дыхательных путях. Именно по этой причине для назначения медикаментозной терапии в период кашля необходимо проведение всесторонней дифференциальной диагностики [18]. Пути диагностического поиска у пациентов с подострым кашлем представлены на рисунке [2].

Следует отметитьстораживающие симптомы при затяжном кашле у детей: влажный или продуктивный кашель длительностью более 4 нед. и его рецидивирующий характер; выраженная одышка, особенно в покое и ночью; лихорадка, снижение массы тела, задержка роста; затруднение при приеме пищи (поперхивание, рвота); повторные пневмонии; стрidor и другие респираторные шумы; отклонение от нормы при физикальном исследовании легких и/или рентгенографии органов грудной клетки [2].

Наиболее распространенными причинами затяжного детского кашля является перенесенная острая

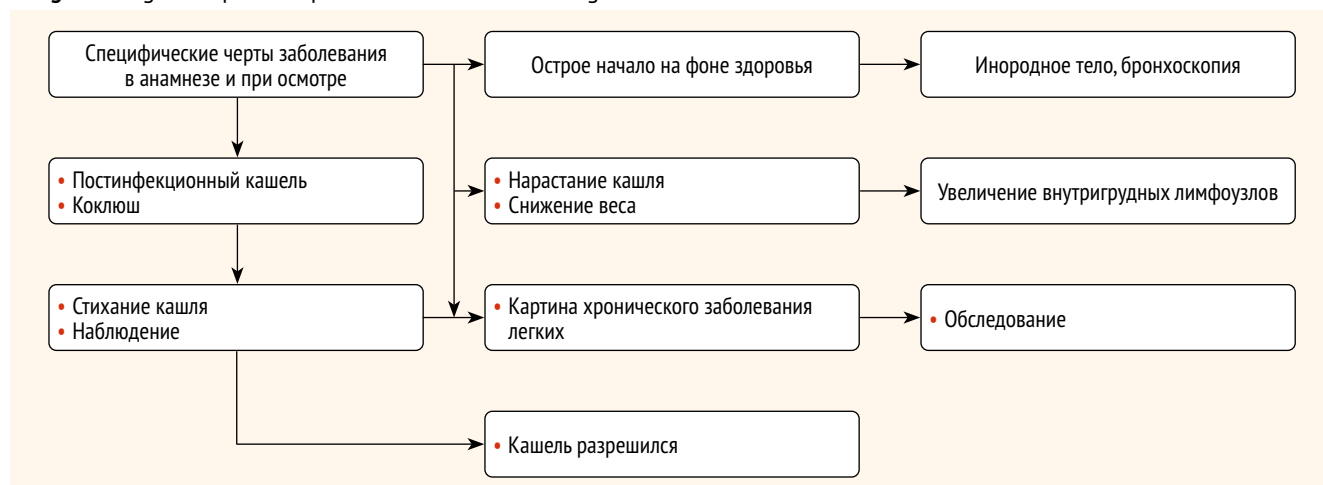
респираторная инфекция, заболевания ЛОР-органов (риносинусит, аденоидит, тонзиллофарингит), различные инфекции (микоплазменная, хламидийная, коклюш, паракклюш, туберкулез и др.), бронхиальная астма [2, 19]. Согласно проведенным ранее исследованиям у детей с респираторными заболеваниями и кашлем, которые поступили в отделение неотложной помощи, через 4 нед. после начала заболевания кашель стал хроническим, у 6,6% пациентов был обнаружен бактериальный бронхит, а у 4,3% – хроническое респираторное заболевание [20].

Одной из причин подострого кашля является гиперреактивность бронхов [14]. Бронхиальная обструкция встречается при множестве бронхолегочных заболеваний у детей, что связано с анатомо-физиологическими особенностями дыхательных путей в детском возрасте. К ним относятся узкий просвет бронхов, гиперплазия железистого эпителия, более вязкий секрет и отличия в структуре гладкомышечного слоя по сравнению со взрослыми, а также различия в функциональной активности местного иммунитета [9]. Воспаление слизистой бронхов, вызванное вирусной инфекцией, приводит к изменениям в количестве и реологических характеристиках бронхиального секрета и снижению мукоцилиарного клиренса. Таким образом, бронхиальная обструкция у детей не только является характерным признаком бронхиальной астмы, но и довольно часто наблюдается при клиническом течении ОРВИ. Литературные данные свидетельствуют о том, что у детей раннего возраста в 30–50% случаев рецидивирующая бронхиальная обструкция может маскировать начало бронхиальной астмы [21–23]. Бронхиальная астма является одной из ведущих причин затяжного и хронического кашля у детей. При этом кашель, особенно у детей раннего возраста, может являться единственным симптомом данной патологии [2, 24].

Таким образом, для подбора адекватной терапии необходимо знание патофизиологических механизмов, лежащих в основе кашля, чтобы определить соответствующие мишени для лекарств и подобрать для пациентов наиболее подходящие методы лечения.

● **Рисунок.** Пути диагностического поиска у пациентов с подострым кашлем

● **Figure.** Diagnostic paths in patients with subacute cough



ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАТЯЖНОГО (ПОДОСТРОГО) КАШЛЯ

Адекватное лечение подострого кашля в случае инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных ОРВИ, должно включать этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию [13].

Лекарства, используемые для лечения респираторных заболеваний у детей, принадлежат ко множеству фармакологических классов и применяются с различной клинической эффективностью, иногда без достаточной системности [25].

Секреция слизи в респираторном тракте способствует обволакиванию и защите дыхательных путей, задерживая аспирируемые частицы и предотвращая потерю воды. Процесс образования слизи стимулирует вдыхание аллергенов, инфекционных агентов и раздражителей, которые активируют клеточные сигнальные пути, сходящиеся на ERK1/2 либо путем образования комплекса EGFR, либо путем вовлечения толл-подобных рецепторов. Это, в свою очередь, приводит к активации транскрипционных факторов, общих для генов, участвующих в производстве муцина и пролиферации бокаловидных клеток. Выработка слизи также регулируется непосредственно парасимпатической нервной системой, действующей на мускариновые рецепторы поверхности секреторных клеток [24].

Противокашлевые препараты, действующие на центральную нервную систему, делятся на наркотические (которые можно получить только по специальному рецепту) и ненаркотические. Применение наркотических противокашлевых средств, содержащих кодеин, в детской практике может привести к угнетению дыхательного центра, остановке дыхания, а также при длительном использовании – к зависимости, запорам, сухости слизистых оболочек, сгущению мокроты и нарушению мукоцилиарного клиренса. К таким препаратам относятся кодеинсодержащие средства, такие как этилморфин и декстрометорфан, коделак. Использование препаратов, влияющих на центральную деятельность, необходимо прекращать при переходе сухого кашля в продуктивный. Наркотические средства в педиатрии применяются крайне ограниченно, в условиях стационара и только по строгим показаниям, в основном для облегчения кашлевого рефлекса у пациентов с онкологическими заболеваниями органов дыхания при проведении бронхографии, бронхоскопии и других операций на дыхательных путях [22].

Препараты для подавления кашля центрального действия уменьшают кашлевой рефлекс, воздействуя на кашлевой центр в продолговатом мозге. Их использование оправданно лишь в определенных случаях, когда кашель не способствует очищению бронхиального дерева и ухудшает качество жизни пациента, например при коклюше, плеврите или травмах грудной клетки. Клинические исследования не продемонстрировали преимущества этих препаратов по сравнению с плацебо у детей с респираторными инфекциями. В общем при острой респираторной инфекции курсовое применение противокашлевых средств центрального действия чаще всего нецелесообразно [26].

Противокашлевые препараты в педиатрии применяют довольно ограниченно, в основном в ситуациях, когда мучительный сухой кашель (обычно на начальной стадии ОРВИ) мешает ребенку полноценно спать.

При аллергическом происхождении кашля используют разнообразные противоаллергические лекарства как в форме таблеток, так и для ингаляций [22, 26].

Мукоактивные препараты назначают при влажном кашле, который возникает из-за поражения нижних дыхательных путей. Классификация подобных лекарственных средств существует в разных вариантах, однако ни одна из них не является совершенно точной, потому что один и тот же препарат может оказывать несколько видов действия: мукоурегирующее, муколитическое, мукокинетическое и экспекторирующее. Обычно мукоактивные средства делят на муколитики (например, N-ацетилцистеин, эрдостеин), мукоурегиляторы (карбоцистеин), мукокинетики (амброксол, бромгексин) и экспекторанты (отхаркивающие средства), а также комбинированные препараты. Основной целью мукоактивных лекарственных средств является восстановление мукоцилиарного клиренса и эффективное удаление секрета из дыхательных путей. Подобные препараты предназначены для увеличения объема слизи, чтобы облегчить ее выведение из дыхательных путей с помощью кашля [24].

Использование комбинированных мукоактивных лекарственных средств, способных оказывать комплексное влияние на различные патогенетические механизмы и патологические симптомы, является одним из ключевых направлений в муколитической и отхаркивающей терапии. Объединение нескольких активных компонентов в одном препарате может значительно повысить эффективность мукоцилиарного клиренса благодаря их синергетическому действию. Это также способствует устранению множества патологических симптомов, уменьшает количество необходимых для приема медикаментов и снижает вероятность возникновения побочных эффектов, одновременно повышая приверженность пациента к терапии [27, 28].

Одним из комплексных препаратов, используемых в терапии затяжного кашля у детей, является Бромгекомб (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, бромгексин + сальбутамол + гвайфенезин). Это комбинированное лекарственное средство, оказывающее бронхолитическое, отхаркивающее и муколитическое действие. В состав Бромгекомба входит бромгексина гидрохлорид – 2,0 мг, гвайфенезин – 50,0 мг, сальбутамола сульфат – 1,205 мг. Препарат выпускается в форме сиропа и таблеток. Детям в возрасте от 2 до 6 лет рекомендовано применение сиропа Бромгекомб экспекторант внутрь 3 раза в сутки по 5 мл, от 6 до 12 лет – по 5–10 мл; детям старше 12 лет и взрослым – по 10 мл. Таблетки Бромгекомб рекомендованы к использованию у детей старше 6 лет 3 раза в сутки в дозах: в возрасте от 6 до 12 лет – по 1/2 или 1 таблетке, старше 12 лет – по 1 таблетке внутрь¹.

Бромгексин, входящий в состав Бромгекомба, является муколитическим соединением, которое доказало свою эффективность при лечении респираторных заболеваний,

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Бромгекомб для медицинского применения. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/bromhekomb>.

протекающих с воспалением дыхательных путей и гиперсекрецией вязкой мокроты. *Adhatoda vasica* – это растение родом из Азии, проявляющее лечебные свойства в первую очередь в отношении патологии респираторной системы. Оно содержит вазизин, который был исследован на предмет его подавляющих кашель и бронхорасширяющих свойств. Бромгексин является известным производным этого растения, которое было выведено на рынок в 1963 г. и с тех пор, наряду с его активным метаболитом амброксолом, широко исследовано. Бромгексин увеличивает серозный компонент бронхиального секрета; активирует реснички мерцательного эпителия, снижает вязкость мокроты, увеличивает ее объем и улучшает отхождение [29, 30].

Сальбутамол является селективным β_2 -адреномиметиком и вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов, что помогает предотвратить или устранить бронхиальную обструкцию и увеличить жизненную емкость легких. Сальбутамол также снижает проницаемость капилляров, что, в свою очередь, уменьшает отек тканей. Данный эффект особенно важен в педиатрии, поскольку у детей наблюдается более высокая васкуляризация слизистой бронхов, приводящая к усилению отека при воспалении. Кроме того, сальбутамол подавляет выброс воспалительных медиаторов из тучных клеток и базофилов, тем самым предотвращая и уменьшая воспалительный отек в слизистой бронхов. Таким образом, сальбутамол, являясь бронхолитическим препаратом, также проявляет противовоспалительное действие. Учитывая высокую реактивность бронхов и их небольшой просвет у детей, оба механизма действия сальбутамола играют ключевую роль при лечении бронхиолитов и острых бронхитов, купировании бронхообструкции. Сальбутамол также стимулирует мукоцилиарный клиренс, восстанавливает реснитчатый эпителий [10]. При пероральном приеме сальбутамол быстро абсорбируется, хотя пища может снизить скорость всасывания, но не влияет на биодоступность, которая составляет 50%. Полувыведение происходит в течение 3,8–6 ч, препарат выводится в основном с мочой в виде неактивных метаболитов. Дозировка сальбутамола должна быть скорректирована или отменена у пациентов с нарушением клубочковой фильтрации [10, 31].

Гвайфенезин, мукоактивный препарат, действует, разжижая слизь в дыхательных путях и увеличивая продуктивность кашля. Данные исследований подтверждают клиническую эффективность гвайфенезина при респираторных заболеваниях, где преобладает гиперсекреция слизи: острые инфекции верхних дыхательных путей, подострый и хронический бронхит и, возможно, риносинусит [31–33]. Более ранние исследования показали, что гвайфенезин оказывает множественное воздействие на слизь, например, увеличивает объем бронхиального секрета и снижает вязкость слизи. Такая модуляция секрета дыхательных путей повышает их клиренс, способствуя более эффективному отхаркиванию [31]. Гвайфенезин также может оказывать прямое воздействие на эпителиальные клетки дыхательных путей, включая подавление выработки муцина, снижение вязкоэластичности слизи

и улучшение мукоцилиарного клиренса [34]. Эффекты гвайфенезина не ограничиваются изменением консистенции слизи (например, увеличение гидратации слизи или изменение вязкоэластичности). По-видимому, препарат прямо или косвенно воздействует на множественные процессы, включая ингибирование чувствительности к кашлевому рефлексу. Гвайфенезин имеет хорошо установленный и благоприятный профиль безопасности и переносимости у детей [35, 36].

В исследовании S. Prabhu Shankar было продемонстрировано преимущество фиксированной комбинации трех действующих веществ, входящих в состав Бромгексина, перед двухкомпонентной схемой бронхолитического средства с различными муколитиками. В данное исследование были включены 426 пациентов с продуктивным кашлем различной этиологии. Больные были разделены на 3 группы: пациенты I группы получали гвайфенезин + бромгексин + сальбутамол, II группы – гвайфенезин + сальбутамол, III группы – бромгексин + сальбутамол. Лечение в каждой группе продолжалось 7 дней. Эффективность терапии была оценена как высокая в первой группе у 44% пациентов, во второй – у 15% и в третьей – у 13%. В первой группе пациенты отмечали более раннее уменьшение частоты и тяжести кашля в сравнении с данными второй и третьей групп [37, 38]. Результаты другого исследования также подтвердили преимущество терапии фиксированной комбинацией трех компонентов препарата Бромгексина в лечении заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой [38].

При использовании препарата Бромгексин необходимо соблюдать оптимальный режим дозирования, подобранный индивидуально с учетом возраста, клинических показаний, придерживаться рекомендованной продолжительности приема. Следует строго отслеживать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик А. 5 лет, наблюдается амбулаторно. Жалобы на малопродуктивный кашель.

Заболел остро 3,5 нед. назад, когда отмечались лихорадка до 38,7 °С с постепенной нормализацией температуры тела в течение 5 дней, катаральные явления в ротоглотке, затруднение носового дыхания и слизистое отделяемое из носовых ходов, сухой кашель. На 7-е сут. болезни кашель стал малопродуктивным, откашливание мокроты было затруднено. Кашель подобного характера сохраняется в течение 3,5 нед., усиливается при физической и психоэмоциональной нагрузке. Получал муколитическую, неспецифическую противовирусную терапию без выраженного положительного клинического эффекта.

Из анамнеза жизни известно, что с 1 года жизни у ребенка отмечена пищевая аллергия (ассоциирована с белком коровьего молока, красными и оранжевыми ягодами и фруктами), атопический дерматит, распространенный; с начала посещения детского дошкольного учреждения в возрасте 3 лет – ОРВИ до 8–9 раз в год. В 4 года впервые

госпитализирован в стационар с диагнозом «Обструктивный бронхит». С 5 лет каждый раз на фоне ОРВИ через несколько дней у мальчика отмечается появление сухого кашля.

При осмотре: ребенок астенического телосложения, пониженного питания. Активен. Кожа чистая. Микрополиадения. ЧДД 23 в минуту. SpO₂ 98%. При осмотре ротоглотки – застойная гиперемия небных дужек, миндалин без налетов и гнойных включений. Носовое дыхание свободное, отделяемое скудное слизистое. При передней риноскопии слизистая оболочка нижней носовой раковины слегка гиперемирована, в носовых ходах скудное слизистое отделяемое. При аускультации в легких дыхание жесткое, слегка ослаблено в базальных отделах, выслушиваются единичные влажные разнокалиберные хрипы. ЧСС 104 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. ОАК – без особенностей, СРБ в норме. Диагноз «Подострый (постинфекционный) бронхит».

Рентгенография придаточных пазух носа, глазницы, скуловой кости, нижней челюсти, костей носа, носоглотки: на рентгенограмме придаточных пазух носа лобные пазухи пневматизированы. Верхнечелюстные пазухи пристеночно завуалированы. Носовая перегородка расположена срединно. Носовые раковины утолщены. Костно-травматических изменений не определяется.

Рентгенография органов грудной клетки: на рентгенограмме легких в прямой проекции видимые легочные поля умеренно вздуты без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок сгущен, усилен за счет сосудистого компонента в базально-медиальных отделах. Также в легочных полях отмечаются единичные лобулярные вздутия. Корни легких не расширены, структурны. Реберно-диафрагмальные синусы свободны. Диафрагма расположена обычно с обеих сторон, контуры четкие. Тень сердца не расширена, конфигурация не изменена.

Компьютерная бронхофонография с использованием регистратора респираторных звуков: выявлены изменения акустического компонента работы дыхания в низкочастотном диапазоне (назальная обструкция) по сравнению с опорными показателями. После пробы с бронхолитиком (200 мкг салбутамола) – тест с бронхолитиком положительный, выявлен скрытый бронхоспазм (табл.) [39].

● **Таблица.** Показатели компьютерной бронхофонографии с использованием регистратора респираторных звуков у пациента А.

● **Table.** Findings of computer bronchophonography recording the patient A's lung sounds

Диапазоны	Опорные показатели (мПа)	До бронхолитика (общий АКРД на вдохе и выдохе)			После бронхолитика (общий АКРД на вдохе и выдохе)		
5,0–12,6 Высокочастотный	До 3,5	3,3	3,4	2,9	1,2	1,3	1,1
1,2–5,0 Среднечастотный	До 20	16,8	11,2	13,2	14,7	12,2	8,9
0,2–1,2 Низкочастотный	До 30	40,2	39,2	41,7	35,6	32,2	34,9

ЛЕЧЕНИЕ

1. Оптимальные условия (прохладный влажный воздух, достаточное питье). 2. Бромгексобрэксекторант – сироп для приема внутрь по 5 мл 3 раза в сутки. 3. Постуральный дренаж + вибрационный массаж грудной клетки.

При осмотре через 3 дня состояние с положительной динамикой: кашель стал реже, продуктивнее, аускультативно в легких – хрипы единичные мелкопузырчатые (положительная динамика). Рекомендовано продолжить терапию до 7 сут. На 7-е сут.: выраженная положительная динамика в виде нивелирования аускультативных изменений в легких, сохранения редкого, до 1–2 раз в сутки, подкашливания. Повторно проведена компьютерная бронхофонография с использованием регистратора респираторных звуков: показатели АКРД во всех частотных диапазонах в пределах возрастной нормы. После пробы с бронхолитиком (200 мкг салбутамола) – показатели в пределах нормальных значений (тест отрицательный).

Таким образом, с помощью примененной медикаментозной терапии удалось достичь положительных результатов, в результате чего был купирован малопродуктивный кашель затяжного течения, отмечена положительная динамика согласно объективным данным компьютерной бронхофонографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированные лекарственные средства демонстрируют высокую клиническую эффективность и обладают рядом преимуществ по сравнению с другими медикаментами, предназначенными для лечения респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем, в т. ч. затяжным, у детей, способствуют повышению приверженности к терапии. Сочетание салбутамола, бромгексина и гвайфенезина в составе Бромгексобрэкса в относительно небольших дозах создает синергетическое действие на различные механизмы патогенеза воспалительных процессов в дыхательных путях, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой. Являясь препаратом, содержащим фиксированную комбинацию нескольких активных веществ, оказывающих одновременно бронхолитическое, отхаркивающее, муколитическое действие, Бромгексобрэкс способствует увеличению и гидратации мокроты, нормализует ее вязкость, адгезивность и мукоцилиарный клиренс, оказывает бронходилатирующее действие в случае легкой бронхообструкции, предупреждает развитие бронхоспазма, увеличивает частоту биения ресничек мерцательного эпителия и скорость мукоцилиарного клиренса. Подтвержденная эффективность, удобная в применении в детском возрасте форма сиропа делают Бромгексобрэкс одним из средств выбора среди комбинированных препаратов, направленных на лечение кашля затяжного характера с затрудненным отхождением мокроты, а также в случаях легкой бронхообструкции и при наличии скрытого бронхоспазма.



Поступила / Received 09.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2024
Принята в печать / Accepted 01.10.2024

Список литературы / References

- Vogelberg C, Cuevas Schacht F, Watling CP, Upstone L, Seifert G. Therapeutic Principles and Unmet Needs in the Treatment of Cough in Pediatric Patients: Review and Expert Survey. *BMC Pediatrics*. 2023;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03814-0>.
- Генне НА. (ред.). *Комплекс алгоритмов лекарственной терапии заболеваний дыхательных путей «Траектория кашля»*. 3-е изд., доп. М.: Тинкомаркетинг; 2023. 116 с.
- Jurca M, Ramette A, Dogaru CM, Goutaki M, Spycher BD, Latzin P et al. Prevalence of Cough Throughout Childhood: A Cohort Study. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177485>.
- Астафьева НГ, Генне НА, Кобзев ДЮ. *Природная сила растений при лечении кашля. От эмпирического использования к доказательной медицине*. М.: МедиаСфера; 2017. 68 с.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Managing of Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(1):303–329. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.042>.
- Weinberger M, Hurvitz M. Diagnosis and Management of Chronic Cough: Similarities and Differences Between Children and Adults. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-757. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25468.1>.
- Крутихина СБ, Мелешкина АВ, Яблокова ЕА. Кашель у детей: самая частая проблема в педиатрии. *Медицинский совет*. 2020;(18):53–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-53-57>.
- Krutikhina SB, Meleshkina AV, Yablokova EA. Cough in children: the most common problem in pediatrics. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(18):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-53-57>.
- O'Grady KF, Drescher BJ, Goyal V, Phillips N, Acworth J, Marchant JM, Chang AB. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2017;102(11):1044–1048. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312848>.
- Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ. Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2022;(1):97–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.
- Lokshina EE, Zaytseva OV. Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice. *Meditinskiy Sovet*. 2022;(1):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.
- Marques L, Vale N. Salbutamol in the Management of Asthma: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):14207. <https://doi.org/10.3390/ijms232214207>.
- Старостина ЛС. ОРВИ у детей: выбор тактики лечения кашля. *Медицинский совет*. 2020;(1):74–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-76-80>.
- Starostina LS. ARI in Children: Choice of Cough Treatment Tactics. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(1):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-76-80>.
- Weinberger M, Buettner D. Cures of the cough without a cause. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;127(3):381–383. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.05.004>.
- Cheng ZR, Chua YX, How CH, Tan YH. Approach to chronic cough in children. *Singapore Med J*. 2021;62(10):513–519. <https://doi.org/10.11662/smedj.2021200>.
- Морозова СВ, Москвитина ЕБ, Шадыев ТХ, Дядищева ЕА. Комплексная терапия затяжного кашля при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2023;17(7):138–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2023-028>.
- Morozova SV, Moskvitina EB, Shadyev TK, Dyadisheva EA. Complex Therapy of Protracted Cough in Infectious-Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract: A Clinical Observation. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(7):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2023-028>.
- Зайцев АА. Кашель: по страницам международных рекомендаций. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):38–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>.
- Zaitsev AA. Cough: Through the Pages of International Recommendations. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(27):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>.
- Sonoda K, Nayak R. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2024;110(2):167–173. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2024/0800/chronic-cough.html>.
- Arain Z, Lakser O. Contemplating Chronic Cough in Children. *Pediatric Annals*. 2019;48(3):e115–e120. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190221-01>.
- Clark G, Fitzgerald DA, Rubin BK. Cough Medicines for Children – Time for a Reality Check. *Paediatr Respir Rev*. 2023;48(3):30–38. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2023.08.003>.
- Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ, Birring SS, Smith JA, Mazzone SB. Cough Hypersensitivity and Chronic Cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00370-w>.
- Генне НА. (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика*. 2-е изд. М.: МедКом-Про; 2020. 232 с. Режим доступа: <http://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-15-1.pdf>.
- Спичак ТВ, Разина ЛА, Демущкина АА, Кустова ОВ, Лукина ОФ. Проблемы дифференциальной диагностики при затяжном сухом кашле у детей: от типичных до редких причин. *Медицинский совет*. 2019;(11):74–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-74-81>.
- Spichak TV, Razina LA, Demushkina AA, Kustova OV, Lukina OF. Problems of Differential Diagnosis in Prolonged Dry Cough in Children: From Typical to Rare Causes. *Meditinskiy Sovet*. 2019;(11):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-74-81>.
- Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
- Mizernitskiy YL, Melnikova IM. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
- Марковская АИ, Потапова НЛ, Гаймоленко ИН. Эволюция паттерна бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021;(80):57–65. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-57-65>.
- Markovskaya AI, Potapova NL, Gaimolenko IN. Evolution of the Pattern of Bronchial Obstruction in Preschool Children. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;(80):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-57-65>.
- Smith JA, Badri H. Cough: New Pharmacology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;(6):1731–1738. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.027>.
- Зайцев АА, Макаревич АМ. Острые респираторные вирусные инфекции: направления диагностики и рациональной терапии (как избежать ошибок?). *Consilium Medicum*. 2024;26(3):159–163. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.3.202739>.
- Zaytsev AA, Makarevich AM. Acute respiratory viral infections: directions for diagnosis and rational therapy (how to avoid mistakes?): A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):159–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.3.202739>.
- Старостина ЛС. Сухой кашель: диагностика и лечение. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(3):82–86. <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.3.190635>.
- Starostina LS. Dry cough: diagnosis and treatment. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(3):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.3.190635>.
- Закирова АМ, Пикуза ОИ, Волянюк ЕВ, Рашитова ЭЛ. Современные подходы к назначению муколитических и отхаркивающих препаратов в повседневной практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2019;(17):122–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-122-128>.
- Zakirova AM, Pikuza OI, Volyanyuk EV, Rashitova EK. Modern approaches to the prescription of mucolytics and expectorants in the daily pediatric practice. *Meditinskiy Sovet*. 2019;(17):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-122-128>.
- Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Индивидуально ориентированный выбор муколитического препарата при кашле у ребенка с ОРВИ. *Медицинский совет*. 2019;(2):224–230. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.
- Melnikova IM, Mizernitskiy YL. Individually oriented choice of mucolytic drug for cough in a child with ARI. *Meditinskiy Sovet*. 2019;(2):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.
- Wang Y, Zhang Y, Chen X, Xue K, Zhang T, Ren X. Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets in Treating Pediatric COVID-19: A Protocol for Meta-analysis and Systematic Review. *Medicine*. 2020;99(37):e22114. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022114>.
- Ahmadi E, Afrooghe A, Soltani ZE, Elahi M, Shayan M, Ohadi MAD, Dehpour AR. Beyond the lungs: Exploring diverse applications of bromhexine and ambroxol. *Life Sci*. 2024;353:122909. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122909>.
- Мубаракишина ОА, Сомова МН, Батищева ГА. Патогенетические подходы к комбинированной фармакотерапии кашлевого синдрома. *Терапия*. 2023;9(7):226–233. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.7.226-233>.
- Mubarakshina OA, Somova MN, Batishcheva GA. Pathogenetic Approaches to Combined Pharmacotherapy of Cough Syndrome. *Therapy*. 2023;9(7):226–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.7.226-233>.
- Tripathi S, Nikhare A, Sharma G, Shea T, Albrecht H. Safety And Tolerability Of Extended-Release Guaifenesin In Patients With Cough, Thickened Mucus And Chest Congestion Associated With Upper Respiratory Tract Infection. *Drug Healthc Patient Saf*. 2019;11:87–94. <https://doi.org/10.2147/dhps.s222109>.
- Романовских АГ, Белоцерковская ЮГ, Смирнов ИП, Клячкина ИЛ. Современные возможности комбинированной фармакотерапии кашля. *Фарматека*. 2024;31(1):113–119. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.1.113-119>.
- Romanovskikh AG, Belotserkovskaya YG, Smirnov IP, Klyachkina IL. Modern Possibilities of Combined Pharmacotherapy of Cough. *Pharmateca*. 2024;31(1):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.1.113-119>.
- Кузнецова НЕ. Коморбидные состояния при экссудативном среднем отите у детей: фокус на кашель. *Медицинский совет*. 2024;18(1):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2024-022>.
- Kuznetsova NE. Comorbidities of exudative otitis media in children: focus on cough. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2024-022>.
- Dodson KM, Indeyeva YA, Ma J, Yopp MA, Tokita E, Rubin BK. The effect of oral guaifenesin on pediatric chronic rhinitis: A pilot study. *Am J Otolaryngol*. 2023;44(2):103787. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103787>.

36. Drugs for cough. *Med Lett Drugs Ther.* 2018;60(1562):206–208. Available at: <https://secure.medicalletter.org/TML-article-1562b>.
37. Prabhu Shankar S, Chandrashekhara S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomized controlled comparative study. *J Indian Med Assoc.* 2010;108(5):313–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410>.
38. Дроздов ВН, Сереброва НЮ, Воробьева ОА, Стародубцев АК, Добровольский ОВ. Современные возможности терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2018;(17):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
39. Дроздов ВН, Сереброва НЮ, Воробьева ОА, Стародубцев АК, Добровольский ОВ. Modern possibilities of therapy of respiratory diseases in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(17):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
39. Асеева ЕВ, Генпе НА, Гребенева ИВ. Исследование акустического паттерна дыхания у детей с бронхиальной астмой с использованием регистратора респираторных звуков. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2024;(1):49–54. <https://doi.org/10.26442/26586630.2024.1.202684>.
39. Асеева ЕВ, Генпе НА, Гребенева ИВ. Study of the acoustic breathing pattern in children with bronchial asthma using a Respiratory Sound Recorder. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2024;(1):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2024.1.202684>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Касанаве, Н.А. Генпе

Написание текста – Е.В. Касанаве, Е.В. Асеева

Сбор и обработка материала – Е.В. Касанаве, Е.В. Асеева

Обзор литературы – И.В. Озерская

Анализ материала – Е.В. Касанаве, Л.Г. Хачатрян, Е.В. Асеева, И.В. Озерская

Редактирование – Н.А. Генпе, Е.В. Касанаве, Л.Г. Хачатрян

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Генпе, Е.В. Касанаве, Л.Г. Хачатрян, Е.В. Асеева, И.В. Озерская

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Kasanave, Natal'ya A. Geppe

Text development – Elena V. Kasanave, Elizaveta V. Aseeva,

Collection and processing of material – Elena V. Kasanave, Elizaveta V. Aseeva

Literature review – Irina V. Ozerskaia

Material analysis – Elena V. Kasanave, Lusine G. Khachatryan, Elizaveta V. Aseeva, Irina V. Ozerskaia

Editing – Natal'ya A. Geppe, Elena V. Kasanave, Lusine G. Khachatryan

Approval of the final version of the article – Natal'ya A. Geppe, Elena V. Kasanave, Lusine G. Khachatryan, Elizaveta V. Aseeva, Irina V. Ozerskaia

Информация об авторах:

Касанаве Елена Викторовна, 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. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; lenavs@inbox.ru

Генпе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; geppe@mail.ru

Хачатрян Лусине Грачиковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; ashdin@mail.ru

Асеева Elizaveta Витальевна, 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. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; liza.romantseva@yandex.ru

Озерская Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Elena V. Kasanave, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; lenavs@inbox.ru

Natal'ya A. Geppe, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; geppe@mail.ru

Lusine G. Khachatryan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ashdin@mail.ru

Elizaveta V. Aseeva, Assistant of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; liza.romantseva@yandex.ru

Irina V. Ozerskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

Ключевые аспекты выбора жаропонижающей терапии в педиатрической практике

А.М. Закирова^{1,2✉}, azakirova@gmail.com, Т.Б. Мороз², Р.А. Файзуллина¹, Е.А. Самороднова¹, Д.Т. Шаяпова³, Д.Р. Салманидина^{1,4}, А.Г. Кадриев¹, Э.Л. Рашитова⁵, Л.А. Хайруллина⁶, Д.А. Кадриев¹

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

² Центральная городская клиническая больница №18; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а

³ Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

⁴ Зеленодольская центральная районная больница; 422540, Россия, Республика Татарстан, Зеленодольск, ул. Гоголя, д. 1

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. В настоящее время в клинической практике широко применяются нестероидные противовоспалительные средства, обладающие противовоспалительным, анальгетическим, жаропонижающим действием.

Цель. Получить дополнительные данные по эффективности и безопасности применения парацетамола и ибупрофена у детей с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое (наблюдательное) исследование с включением 32 детей ($5,2 \pm 1,8$ года) с лихорадкой на фоне острого респираторного заболевания. При температуре выше $38,5^\circ\text{C}$ назначался антипиретик в форме форте в возрастной дозировке согласно инструкции курсом 3 сут. Пациентам первой группы ($n = 16$) на фоне стандартной терапии основного заболевания назначался парацетамол, детям второй группы ($n = 16$) – Ибупрофен Форте в сиропе без отдушек, красителей и вкусовых добавок. Учитывались среднесуточные температурные показатели, кратность и длительность приема изучаемых препаратов, развитие нежелательных реакций, балльная оценка удовлетворенности родителями/законными представителями применения антипиретиков и качества жизни.

Результаты. Результатом терапии явилось клиническое улучшение: нормализация температуры (ниже $37,2^\circ\text{C}$) в динамике с анализом среднесуточных значений через 1, 4 ч, 1, 2, 3 сут. Не понадобился прием антипиретиков пациентам обеих групп через 10 ч в 47,1% случаев, через 18 ч – в 53,8%. Отмечено отсутствие развития нежелательных лекарственных и аллергических реакций и непереносимости препаратов детьми, что подтверждает их безопасность. Средняя оценка степени удовлетворенности родителей/законных представителей составила $4,87 \pm 0,23$ (96,2% оценили эффекты исследуемых препаратов как «удовлетворен» и «полностью удовлетворен»). Качество жизни значительно улучшилось с нормализацией температуры к концу 3 сут. ($1,92 \pm 0,07$).

Обсуждение. Препараты ибупрофен и парацетамол безопасны для применения в педиатрической практике при соблюдении правил дозирования и одобрены для приема Всемирной организацией здравоохранения, FDA и другими экспертными организациями. Кроме этого, появление новых форм выпуска данных лекарственных средств наиболее важно в педиатрии.

Выводы. Проведенное исследование позволяет констатировать эффективность при правильно выбранной дозировке парацетамола и Ибупрофена Форте в форме сиропа без отдушек, красителей и вкусовых добавок, что выражалось в купировании лихорадки на фоне ОРЗ и улучшении качества жизни.

Ключевые слова: дети, лихорадка, жаропонижающие средства, эффективность, безопасность, ибупрофен, парацетамол

Для цитирования: Закирова АМ, Мороз ТБ, Файзуллина РА, Самороднова ЕА, Шаяпова ДТ, Салманидина ДР, Кадриев АГ, Рашитова ЭЛ, Хайруллина ЛА, Кадриев ДА. Ключевые аспекты выбора жаропонижающей терапии в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2024;18(19):104–114. <https://doi.org/10.21518/ms2024-423>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Key aspects of choosing antipyretic therapy in pediatric practice

Alfiya M. Zakirova^{1,2✉}, azakirova@gmail.com, Tatyana B. Moroz², Rezeda A. Faizullina¹, Elena A. Samorodnova¹, Dilyara T. Shayapova³, Diana R. Salmanidina^{1,4}, Albert G. Kadriev¹, Elina L. Rashitova⁵, Leila A. Khairullina⁶, Danil A. Kadriev¹

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

² Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia

³ Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Tract, Kazan, 420011, Russia

⁴ Zelenodolsk Central District Hospital; 1, Gogol St., Zelenodolsk, Republic of Tatarstan, 422540, Russia

⁵ National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

⁶ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Currently, nonsteroidal anti-inflammatory drugs with anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects are widely used in clinical practice.

Aim. To obtain additional data on the efficacy and safety of paracetamol and ibuprofen in children with acute respiratory infections accompanied by fever.

Materials and methods. A single-center (observational) study was conducted involving 32 children (5.2 ± 1.8 years) with fever due to acute respiratory disease. At temperatures above 38.5°C , an antipyretic in the form of forte was prescribed in an age-specific dosage according to the instructions for a course of 3 days. Patients of the first group ($n = 16$) were prescribed paracetamol against the background of standard therapy for the underlying disease according to the nosology, children of the second group – ibuprofen forte in syrup without fragrances, dyes and flavor additives. The average daily temperature, frequency and duration of taking the study drugs, the development of adverse reactions, a score of satisfaction with parents/legal representatives of the use of antipyretics and quality of life were taken into account.

Results. The result of therapy was clinical improvement: normalization of temperature (below 37.2°C) over time with analysis of average daily values after 1, 4 hours, 1, 2, 3 days. The patients of both groups did not need to take antipyretics after 10 hours in 47.1% of cases, after 18 hours – in 53.8%. Noted the absence of adverse drug and allergic reactions and drug rejection by children, which confirms their safety. The average satisfaction rating of parents/legal representatives was 4.87 ± 0.23 (96.2% rated the effects of the studied drugs as “satisfied” and “completely satisfied”). The quality of life improved significantly with normalization of temperature by the end of the 3 days (1.92 ± 0.07).

Discussion. The drugs ibuprofen and paracetamol are safe for use in pediatric practice if the dosage rules are followed and are approved for use by the World Health Organization, the FDA and other expert organizations. In addition, the emergence of new forms of release of these drugs is most important in pediatrics.

Conclusions. The study conducted allows us to state the effectiveness of paracetamol and ibuprofen in the form of tablets and forte without fragrances, dyes and flavors, when taken in the correct dosage, which resulted in the relief of fever against the background of acute respiratory infections and an improvement in the quality of life.

Keywords: children, fever, antipyretics, efficacy, safety, ibuprofen, paracetamol

For citation: Zakirova AM, Moroz TB, Faizullina RA, Samorodnova EA, Shayapova DT, Salmanidina DR, Kadriev AG, Rashitova EL, Khairullina LA, Kadriev DA. Key aspects of choosing antipyretic therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):104–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-423>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Повышение температуры у детей всех возрастов является причиной 30% всех обращений за медицинской помощью, а в раннем возрасте доля посещений с таким симптомом возрастает до 2/3 [1–3]. Гипертермия, лихорадка и субфебрилитет представляют собой различные термопатологические синдромы и являются серьезной проблемой в педиатрии [4–6]. Лихорадка – защитная реакция детского организма в ответ на действие патогенных раздражителей: как инфекционных агентов (бактерии, вирусы, грибы и паразиты), так и неинфекционных факторов. К последним относятся нарушение терморегуляции вследствие повреждения центральной нервной системы (ЦНС) при кровоизлиянии, травме головы, новообразованиях; ревматические заболевания; аллергические реакции; асептическое иммунное воспаление; психогенные расстройства (тяжелые психоэмоциональные переживания); эндокринные нарушения (избыточная продукция гормонов щитовидной железы, адреналина); рефлексорные, резорбтивные, ятрогенные и другие факторы, а у малышей лихорадка часто сопровождается прорезыванием зубов [7].

Клинические проявления лихорадки

Лихорадкой считается подъем температуры тела выше $37,4^\circ\text{C}$, измеренной в аксиллярной области. При этом состоянии центр терморегуляции в гипоталамусе перестраивает «установочную точку» – равенство между

теплопродукцией в организме и теплоотдачей – на более высокий уровень, что и приводит к повышению температуры тела. Доброкачественным течением лихорадки считается, если температура повысилась до цифры $38,5^\circ\text{C}$ и при этом самочувствие ребенка не страдает. Подобное состояние не требует медикаментозного лечения, достаточно поддерживать внешнюю температуру в пределах $20\text{--}23^\circ\text{C}$, наладить адекватный питьевой режим (вода, чай, морсы, минеральная вода без газа и др.), обеспечить ношение свободной одежды из тонкого воздухопроницаемого материала (или находиться без одежды, покрывшись простыней). Однако может сформироваться и патологический, или злокачественный, характер лихорадки. Такая реакция организма встречается при перегревании, столбнячной и других инфекциях. При этом отмечаются похолодание конечностей, тахипноэ и тахикардия, появление бледной кожи с мраморным рисунком в сочетании с синюшным оттенком губ, нередко судороги [8]. Фебрильные судороги наблюдаются у 2–4% детей, чаще в возрасте 12–18 мес. [9]. В данном случае теплоотдачу затрудняют спазм кожных сосудов и нарушение микроциркуляции, поэтому до приема антипиретиков обязательны растирание кожи, спазмолитические средства. Опасен патологический вариант лихорадки, при котором температура тела повышается более 40°C . При этом происходит повышение уровня метаболизма и потребления кислорода, появляется дополнительная нагрузка на сердце и легкие, усиливается потеря жидкости, что может привести

к обезвоживанию, отеку мозга, судорожному синдрому, обострению хронического заболевания и нарушению функций жизненно важных органов [3, 9, 10].

Известно, что организм повышает температуру в качестве защитной реакции, поскольку это приводит к гибели бактерий, вирусов. Чем выше температура, тем более усиливается выработка гамма-интерферона – медиатора полноценного иммунного ответа, стимулирующего образование IgG-антител и клеток памяти. При этом необходимо помнить: жаропонижающие препараты не сокращают общей длительности лихорадочного периода при остром респираторном заболевании (ОРЗ), ветряной оспе и других инфекциях [11]. Однако большинство детей с ОРВИ родители лечат самостоятельно на дому с использованием безрецептурных анальгетиков [3, 12].

Когда применять медикаментозную терапию?

Если температура достигла цифр 39–39,5 °C и выше, отмечается нарушение самочувствия ребенка, то необходимо назначение жаропонижающих средств у здоровых детей старше 3 мес. [13]. Необходимо помнить о категории детей, в т. ч. в возрасте до 3 мес., имеющих отягощенный фон, которым снижать температуру тела следует уже на цифрах 38–38,5 °C, измеренных в подмышечной впадине. Если в анамнезе у ребенка встречались судорожный синдром (в т. ч. на фоне лихорадки), тяжелые патологии легких, сердца, сосудов, заболевания ЦНС, наследственные метаболические заболевания, повышается риск развития осложнений при лихорадочной реакции, поэтому снижению подлежит уже уровень в 38 °C [14, 15].

Следующим симптомом у детей, приносящим выраженный дискомфорт, является боль различной локализации. Однако ее наличие у детей раннего возраста не всегда сопровождается общим беспокойством, отказом от приема пищи или игр, изменением выражения лица, поведения или положения тела. Болевой синдром – от кишечных колик до головных, лицевых, мышечных, абдоминальных и суставных болей – нередко сопровождается гипертермическим синдромом на фоне общей интоксикации. В опубликованных источниках имеются сведения, свидетельствующие о способности новорожденных испытывать любые неприятные сенсорные и/или эмоциональные ощущения, ассоциированные с реальным или потенциальным тканевым повреждением [4–6]. Исходя из этого, важно подобрать препарат с учетом возраста ребенка, характера и интенсивности боли, особенностей метаболизма и усвоения лекарственных средств. Для детей старшего возраста, способных оценить силу боли, применима шкала балльной оценки боли от 0 до 10: 0–1 – нет боли; 2–4 – легкая боль; 5–7 – умеренная боль; 8–9 – тяжелая боль; 10 и более – непереносимая боль [16].

В этом случае целесообразно назначение лекарственных средств сочетанного действия с противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим эффектом, имеющих безопасный профиль, наличие возможности титрации дозы для разных возрастных групп [17].

Основная цель при применении данных препаратов – улучшение самочувствия ребенка, а не нормализация

температуры до значений ниже 37 °C. С целью купирования лихорадочных состояний и болевого синдрома у детей наиболее часто врачи и родители применяют безрецептурные лекарственные средства. Однако даже при относительной редкости развития нежелательных лекарственных реакций, массовое использование некоторых из них может стать причиной осложнений. Следовательно, важно выбирать наиболее безопасные из них и рационально применять, учитывая показания, дозы, кратность и курс [18], тем более что зачастую широкое применение жаропонижающих препаратов в сиропе с отдушками и наполнителями у детей может привести к развитию аллергических реакций и заболеваний [16].

Парацетамол и ибупрофен

На фармацевтическом рынке жаропонижающие препараты представлены в виде моно- и комбинированных лекарственных средств. В детской практике разрешены к применению ибупрофен и парацетамол [16, 19–23].

Парацетамол был впервые синтезирован в 1878 г. американским химиком Хармоном Нортропом Морсом. Затем было проведено большое количество исследований, что позволило в 1948 г. Бернарду Броди и Юлиусу Аксельроду доказать, что парацетамол является основным активным метаболитом ацетанилида и фенаcetина, не имеет токсичности, не вызывает метгемоглобинемию [24, 25]. В прошлом столетии перед учеными встал вопрос о создании нового препарата (ибупрофен), обладающего меньшей токсичностью, чем аспирин, кортикостероиды, опиоиды, фенилбутазон и инъекции золота и сохраняющего свои противовоспалительные и обезболивающие свойства [26]. После проведения ряда клинических исследований было признано, что ибупрофен не уступает по эффективности аспирину и имеет меньшее негативное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [27]. Снижение выработки простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ способствует уменьшению количества пристеночной защитной слизи и повышению риска повреждения стенки органа [28]. Учитывая короткий период полувыведения ибупрофена (2 ч), препарат оказывает незначительное токсическое действие на ЖКТ. Так, многими исследованиями доказано, что риск желудочно-кишечных кровотечений у ибупрофена ниже, чем у других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [29–31]. В настоящее время ибупрофен – один из наиболее часто используемых НПВС [26, 32–39].

Важно отметить, что парацетамол и ибупрофен можно использовать и в комбинации в терапии одной нозологии для эффективного контроля над температурой и болевыми ощущениями [40–47]. В случае комбинированного или попеременного использования парацетамола и ибупрофена с целью предотвращения передозировки целесообразно фиксировать время введения и правильно рассчитывать каждую дозу препаратов [32, 33, 45].

Возможность широкого использования парацетамола и ибупрофена у детей определяется особенностями фармакокинетики и относительно низкой токсичностью. Никакие другие НПВС не могут быть рекомендованы для

использования у детей ввиду отсутствия необходимой доказательной базы их эффективности и безопасности. Так, в метаанализе, включившем 85 сравнительных рандомизированных клинических исследований, показано, что частота нежелательных реакций при использовании парацетамола и ибупрофена сопоставима и, главное, минимальна – 10 и 8% соответственно [36, 37, 48–50].

Фармакокинетика ибупрофена хорошо изучена у пациентов всех возрастов [51, 52]. При пероральном приеме препарат быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. После приема препарата ибупрофен обнаруживается в плазме крови через 15 мин, максимальная концентрация достигается через 60 мин. Затем до 90% препарата связывается с белками плазмы крови [53, 54]. Ибупрофен метаболизируется в печени через систему цитохрома P450 и конъюгацию с глюкуроновой кислотой, а метаболиты полностью выводятся почками через 24 ч после приема последней дозы. Свободная (не связанная с белками) фракция ибупрофена способна проникать через гематоэнцефалический барьер и присутствовать в цереброспинальной жидкости [22].

Применение ибупрофена у детей в рекомендованных терапевтических дозах не приводит к развитию синдрома Рейе, в т. ч. у детей раннего возраста [55, 56]. Ибупрофен, подобно другим НПВС, обратимо блокирует активность ключевого фермента синтеза простагландинов циклооксигеназы (ЦОГ). Подавление активности ЦОГ в ЦНС приводит к жаропонижающему и центральному анальгезирующему эффекту [57]. Циклооксигеназа представлена двумя изоферментами: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 связана с физиологическими функциями организма и обеспечивает образование простагландинов, оказывающих цитопротективное действие на слизистую желудка посредством регуляции микроциркуляции в клетках его эпителия, повышения синтеза бикарбонатов, усиливая репарацию, что в целом создает защитные факторы слизистой оболочки желудка. ЦОГ-2 экспрессируется только при воспалительных процессах, активизирует метаболизм арахидоновой кислоты, повышает синтез простагландинов, лейкотриенов, усиливает высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, других активных провоспалительных веществ [58]. В отличие от умеренно-селективных НПВС (нимесулида и мелоксикама) ибупрофен не обладает избирательностью действия в отношении ЦОГ-2, однако частота развития НПВС-гастропатии при его применении достаточно низкая. Данный факт свидетельствует о том, что в механизмах развития данного нежелательного эффекта отводится роль не только прямой блокаде ЦОГ-1, но и дополнительным факторам.

В исследовании по амбулаторному применению жидких педиатрических лекарственных форм только 32,1% родителей смогли на основании инструкции по медицинскому применению корректно отмерить необходимую дозу препарата [59]. Следовательно, необходимо уделять особое внимание соблюдению регламентированных доз препаратов. Рекомендованные разовые дозы на килограмм веса тела у ибупрофена 5–10 мг, у парацетамола – 10–15 мг. Парацетамол (ацетаминофен)

долгое время применяется для купирования лихорадки в детской практике, считается безопасным и эффективным широко используемым препаратом в мире [60, 61]. Так, в указанной дозе при приеме внутрь лечебный эффект парацетамола наступает через 30 мин и продолжается в течение 2–4 ч [16]. Данная разовая доза парацетамола, рекомендованная ВОЗ и фармкомитетом МЗ РФ [62], во много раз ниже токсической (токсичность проявляется на значениях 150 мг/мл и выше). Риск развития нефротоксичности при приеме парацетамола ниже по сравнению с другими НПВП, однако следует избегать совместного использования его с другими нефротоксичными средствами (аминогликозиды, гликопептиды, фуросемид, рентгеноконтрастные средства) [63]. Применение до 4 разовых доз в день ибупрофена или парацетамола не сопровождается риском развития гепатотоксического эффекта [19, 64, 65]. Низкий потенциал токсичности ибупрофена, согласно данным литературы, обусловлен сочетанием благоприятных фармакодинамических (множественные механизмы противовоспалительного действия, умеренное угнетение циклооксигеназы-1 и -2) и фармакокинетических свойств (короткий период полувыведения, отсутствие токсичных метаболитов) [65, 66]. У детей тяжелые симптомы передозировки ибупрофена отмечаются в случае приема дозы выше 400 мг/кг/сут, т. е. при превышении максимальной суточной дозы в 10 раз [33, 35, 67–71]. В отношении парацетамола риск гепатотоксичности увеличивается при состояниях, способствующих истощению запасов глутатиона или нарушению его синтеза, в т. ч. при применении высоких доз препарата, полиморфизме генов, недостаточном питании, дефиците белка в диете, ожирении, неконтролируемом сахарном диабете, одновременном приеме с препаратами, способными влиять на выведение парацетамола из организма и/или активность ферментов цитохрома P450, когда не подвергшаяся детоксификации часть NAPQI (N-ацетил-p-бензохинонимин) может связываться с гепатоцитами и вызывать их некроз [72–78].

Важным аспектом любой фармакотерапии является эффективность и хороший профиль переносимости, особенно в детской практике [21]. Безопасность ибупрофена и парацетамола продемонстрирована в крупных клинических исследованиях, результаты которых свидетельствуют о низком риске развития анафилактических реакций, синдрома Рея, а также осложнений со стороны желудочно-кишечной, мочевыделительной систем [79, 80].

В борьбе с повышенной температурой тела необходимо помнить, что жаропонижающие не должны назначаться курсом регулярного приема. Необходимость использования жаропонижающих препаратов зависит не только от роста показателей температуры тела, но и самочувствия ребенка [19]. Создание ложного благополучия с резким изменением температурной кривой может привести к гиподиагностике определенных вирусных/бактериальных инфекций, основным признаком которых является упорная лихорадка [81]. Также не следует регулярно назначать жаропонижающие средства детям, получающим антибактериальные средства, т. к. они затрудняют оценку

эффективности антибиотиков, в частности, могут замаскировать отсутствие снижения температуры при неэффективности лечения [3, 7].

Проведен ряд метаанализов по сравнительной оценке продолжительности действия парацетамола и ибупрофена [32, 50, 82]. При необходимости снижения температуры тела Ибупрофен Форте рекомендуется применять детям старше 1 года жизни (массой тела более 10 кг) каждые 6–8 ч; дозировка определяется возрастом и весом ребенка. Болеутоляющее действие ибупрофена дозозависимо и проявляется уже при приеме 5 мг препарата на килограмм веса [83]. Примечательно, что продолжительность действия ибупрофена достигает 8 ч [3, 32], что позволяет эффективно использовать при слабой и умеренной боли, а главное, снизить потребность повторных введений на протяжении суток [71, 84–86]. Выраженному анальгезирующему действию ибупрофена при болях, связанных с воспалением, способствует его противовоспалительный эффект [87–92]. Большое значение для практики имеет скорость развития жаропонижающего эффекта ибупрофена – уже в течение 15 мин с момента приема [84, 85, 93, 94].

В раннем возрасте у некоторых детей на фоне прорезывания зубов возможно нарушение общего самочувствия, повышение температуры тела, снижение аппетита, диспепсические явления, гиперсаливация и раздражение на коже вокруг рта, насморк, нарушение сна, беспокойство и раздражительность. Важно своевременно просвещать родителей о необходимости профессионального оценивания врачом-педиатром каждого эпизода повышения температуры, кашля, насморка и расстройства стула во избежание неверного расценивания их как признаков прорезывания зубов. Если отсутствуют отечность, гиперемия, болезненность десны и гематома над прорезающимся зубом, то наличие перечисленных выше проявлений может быть признаком инфекционного процесса. Лихорадка выше 39 °С или длительный (более 48 ч) подъем температуры нехарактерны для прорезывания зубов и являются абсолютными показаниями для консультации педиатра.

Также детям раннего возраста ибупрофен и парацетамол назначаются однократно с целью снижения температуры тела после вакцинации [95].

Учитывая широкое применение препаратов ибупрофена и парацетамола в педиатрической практике, актуальным представляется получение дополнительных сведений об их эффективности и безопасности при назначении в форме суспензий у детей с ОРВИ.

Цель – получение дополнительных данных по эффективности и безопасности применения парацетамола и ибупрофена у детей с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое (наблюдательное) исследование в период с июня по сентябрь 2024 г. в пульмонологическом отделении детского стационара ГАУЗ «Центральная ГКБ №18 г. Казани» с включением 32 детей

с лихорадкой на фоне острого респираторного заболевания (риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, острый бронхит, острый обструктивный бронхит, внебольничная пневмония) в возрасте от 3 до 7 лет (средний возраст $5,2 \pm 1,8$ года) и массой тела от 11,7 до 29,7 кг (среднее значение $21,3 \pm 3,59$ кг). При температуре тела $38,5$ °С и выше применялся жаропонижающий препарат в форме форте в разовой возрастной дозировке (парацетамол 10–15 мг/кг, ибупрофен 5–10 мг/кг) при необходимости кратностью каждые 5–6 ч не более 3 сут. Критерии включения: дети с заболеваниями риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, острый бронхит, острый обструктивный бронхит, внебольничная пневмония на фоне лихорадки; подписанное родителями/законными представителями информированное согласие; возраст детей с 3 до 7 лет. Критерии исключения: аллергия или непереносимость применяемых лекарственных средств или компонентов, входящих в состав препарата. Все дети были разделены на 2 группы: в первую вошли 16 человек, которым на фоне терапии основного заболевания в качестве жаропонижающего препарата назначался парацетамол ФортеКидс в суспензии, во вторую – 16 человек, которым назначался Ибупрофен Форте в суспензии без ароматизатора. Анализ эффективности препаратов в межгрупповом исследовании проводился ежедневно в течение 3 сут. и фиксировался в индивидуальной регистрационной карте пациента. Учитывались среднесуточные температурные показатели, кратность и длительность приема изучаемых препаратов, развитие нежелательных реакций во время исследования, оценка удовлетворенности родителями/законными представителями применения жаропонижающих средств: «полностью удовлетворен» (5 баллов), «удовлетворен» (4 балла), «нейтрально» (3 балла), «не удовлетворен» (2 балла), «очень не удовлетворен» (1 балл) по интегральной шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (IMPSS) на 1, 2, 3-и сут., а также качество жизни (сон, игровая активность и аппетит): 0 баллов – выраженное нарушение; 1 балл – незначительное нарушение; 2 балла – не нарушено. В ходе исследования использовалось стандартное лечение согласно нозологии острого респираторного заболевания. Сбор, систематизация исходной информации, последующая коррекция данных и визуализация результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Применены методы описательной статистики для количественных и качественных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

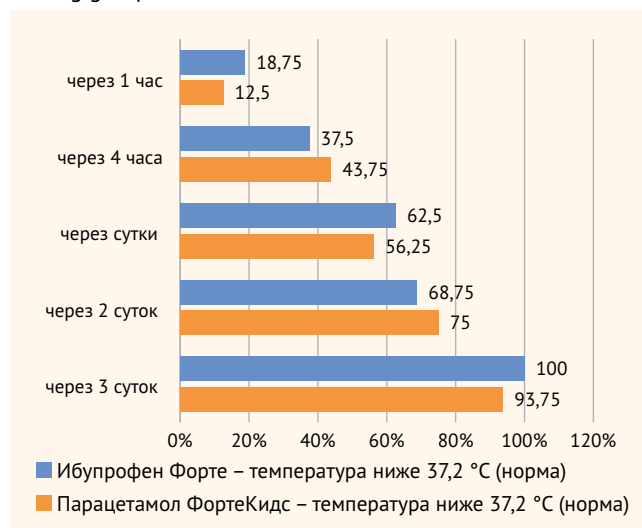
РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика нормализации значений температуры тела на фоне приема изучаемых жаропонижающих препаратов в обеих группах ($n = 32$) представлена на рис. 1, 2.

Повторный прием антипиретиков при анализе пациентов обеих групп через 10 ч не понадобился в 47,1% случаев, через 18 ч – в 53,8%. В ходе исследования отмечено отсутствие развития нежелательных лекарственных и аллергических реакций и неприятия изучаемых

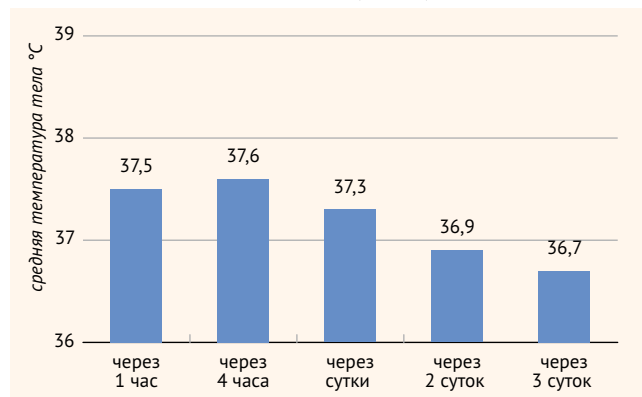
● **Рисунок 1.** Количество пациентов в группах изучаемых препаратов, имеющих нормальные значения температуры тела в динамике на фоне терапии

● **Figure 1.** Number of patients who had normal body temperature values over time during therapy in the investigational drug groups



● **Рисунок 2.** Количество пациентов с нормализацией температуры тела в общей выборке (n = 32)

● **Figure 2.** Number of patients whose body temperature was normalized in the ITT population (n = 32)



препаратов ребенком. По данным литературы, целью назначения жаропонижающих препаратов детям является не только профилактика развития осложнений на фоне лихорадочной реакции и обезвоживания, но и снижение дискомфорта, связанного с лихорадкой [35, 67, 96]. Примечательно, что прием детьми изучаемых препаратов в обеих группах приводил к положительному эффекту по купированию лихорадки и уменьшал тревожность родителей, выявляемую при беседе с врачом.

К концу вторых суток 85,7% родителей/законных представителей оценили эффекты исследуемых препаратов как «удовлетворен» (первая группа – 23,4%, вторая – 19,6%, $p = 0,0514$) и «полностью удовлетворен» (61,2 и 67,2% соответственно, $p = 0,0483$), а к концу третьих суток доля их увеличилась и составила 96,2% – «удовлетворен» (первая группа – 9,2%, вторая – 8,8%, $p = 0,0672$) и «полностью удовлетворен» (первая группа – 86,6%, вторая – 87,8%, $p = 0,0695$). Средняя

оценка степени удовлетворенности родителей составила $4,87 \pm 0,23$. Качество жизни значительно улучшилось с нормализацией температуры к концу третьих суток. Так, сон и игровая активность восстановились у 93,4% пациентов, а аппетит стал менее избирательным и восстановился у 81,6% детей. Средняя оценка улучшения качества жизни составила $1,92 \pm 0,07$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на очевидное сходство, между парацетамолом и ибупрофеном есть различия в механизме действия, а следовательно, в реализуемых эффектах. Так, парацетамолу в большей степени свойственны жаропонижающий и анальгезирующий эффекты, поскольку он действует на центральную нервную систему, блокируя синтез простагландинов [22, 97, 98], не оказывая влияния на активацию нейтрофилов и синтез простагландинов в периферических тканях [99]. При этом парацетамол практически не обладает противовоспалительным действием, в то время как у ибупрофена этот эффект выражен значительно [100, 101]. Это определяется тем, что парацетамол блокирует ЦОГ преимущественно в ЦНС и не обладает периферическим действием за счет разрушения клеточными пероксидазами [102]. У ибупрофена в равной степени выражены жаропонижающее и анальгезирующее действие, а противовоспалительное действие более значительно за счет блокады ЦОГ на центральном уровне (ЦНС) и на периферии (в очаге воспаления) [103]. Клинически данное комплексное воздействие приводит к нормализации терморегуляции, подавлению болевых ощущений и чувства жара [22, 28, 104–107].

Препараты ибупрофен и парацетамол безопасны для применения в педиатрической практике при соблюдении правил дозирования и одобрены для приема Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), FDA и другими экспертными организациями. Кроме этого, появление новых форм выпуска данных лекарственных средств наиболее важно в педиатрии [60]. Существенным фактором в педиатрии является наличие у препарата «удобных» лекарственных форм для применения у детей, органолептические свойства (вкус, запах или их отсутствие) и удобство дозирования, что повышает приверженность к лечению и позволит избежать ятрогении [3].

Чередование парацетамола и ибупрофена или применение комбинированных препаратов не имеет существенных преимуществ перед монотерапией одним из них. В случае когда с лихорадкой справиться не удастся, рекомендован постепенный переход с одного антипиретика на другой и монотерапия для лучшего контроля над температурой [108]. В связи с этим следует иметь в домашней аптечке как ибупрофен, так и парацетамол для терапии заболеваний, сопровождающихся лихорадкой. Однако следует помнить, что применение их в одновременной комбинации (например, в составе одного лекарственного препарата) нецелесообразно, т. к. не дает дополнительных преимуществ, но повышает риски нежелательных реакций [108]. В проведенном нами исследовании показана сопоставимая эффективность препаратов

Парацетамол ФортеКидс и Ибупрофен Форте при оценке степени снижения повышенной температуры и общей удовлетворенности лечением.

Преимуществом обоих препаратов является форма выпуска «суспензия», которую удобно дозировать с учетом возраста ребенка. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены варианты форм форте с увеличенной дозой действующего вещества на единицу объема. Для детей с 6-летнего возраста можно применять детский экономичный вариант Парацетамол ФортеКидс в суспензии (АО «Фармстандарт») с концентрацией действующего вещества 250 мг в 5 мл, произведенный по стандартам GMP. Современный вариант антипиретиков-анальгетиков у детей – препарат Ибупрофен Форте («Фармстандарт»), который выпускается как со вкусом клубники и апельсина, так и в варианте без ароматизатора, – оказывает центральное и периферическое действие, связанное с блокированием синтеза простагландина Е, который на биохимическом уровне влияет на повышение температуры тела, разрешен с 1 года жизни и содержит 40 мг в 1 мл. Особенностью формы форте является двойная дозировка действующего вещества в 1 мл суспензии. Это позволяет использовать меньший объем препарата за один прием [109], что особенно важно для детей, поскольку снижается количество поступающих вспомогательных веществ и консервантов [60]. Лекарственное средство метаболизируется в организме с образованием безопасных метаболитов, которые не повреждают клетки печени. Препарат хорошо переносится и быстро проявляет терапевтический эффект. Ибупрофен обладает благоприятным влиянием на температурную кривую [110]. Ибупрофен – одно из наиболее хорошо переносимых лекарственных средств, о чем свидетельствует длительное его применение, в частности у детей, страдающих муковисцидозом. Развитие нежелательных явлений при приеме ибупрофена достаточно редко в педиатрической практике [111].

ВЫВОДЫ

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ у детей с целью купирования лихорадки целесообразно применение наиболее безопасных препаратов – ибупрофена и парацетамола, поскольку при правильном дозировании все их хорошо изученные свойства достигнут оптимальных результатов. С учетом выше сказанного врачу-педиатру очень важно информировать пациентов и их родителей/законных представителей о рациональном приеме жаропонижающих только по показаниям. Необходимо строго придерживаться рекомендованных разовой и суточной доз жаропонижающих. Регулярный прием даже с учетом минимальной подавляющей концентрации жаропонижающего препарата с целью профилактики подъема температуры недопустим из-за опасности проследить развитие бактериальной инфекции или осложнений. Важно помнить, что основная цель использования жаропонижающих средств в большинстве случаев состоит в поддержании баланса между значением температуры тела и самочувствием ребенка [110]. Новые варианты выпуска суспензий в виде препаратов Ибупрофен Форте без ароматизатора и Парацетамол ФортеКидс могут быть рекомендованы при правильно выбранной дозировке для купирования лихорадки и боли у детей, особенно с аллергией в анамнезе.

Проведенное исследование позволяет констатировать о сопоставимой эффективности парацетамола и ибупрофена в форме форте без ароматизатора, что выражалось в купировании лихорадки на фоне ОРВИ и улучшении качества жизни. Отсутствие нежелательных лекарственных и аллергических реакций подтверждает безопасность изучаемых препаратов.



Поступила / Received 30.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2024
Принята в печать / Accepted 26.09.2024

Список литературы / References

- Boivin JM, Weber F, Fay R, Monin P. Management of paediatric fever: is parents' skill appropriate? *Arch Pediatr*. 2007;14:322–329. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.12.018>.
- Porth CM, Kunert MP. Alteracoes na regulacao da temperatura. In: Porth CM, Kunert MP. *Fisiopatologia*. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004, pp. 190–201.
- Ушколова ЕА. Выбор оптимального жаропонижающего средства в педиатрической практике. *Лечащий врач*. 2012;(8):66–69. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435506>.
- Ushkalova EA. Selection of the optimal antipyretic agent in pediatric practice. *Lechaschi Vrach*. 2012;(8):66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435506>.
- Студеникин ВМ, Акоев ЮС. Антипиретики/анальгетики в современной педиатрии: аллопатия и гомеопатия. *Лечащий врач*. 2016;(6):7–10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436486>.
- Studenikin VM, Aкоеv YuS. Antipyretics/analgesics in modern pediatrics: allopathy and homeopathy. *Lechaschi Vrach*. 2016;(6):7–10 (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436486>.
- Студеникин ВМ, Акоев ЮС. Головная боль напряжения у детей, подростков и взрослых: роль НПВС. *Лечащий врач*. 2015;(11):55–58. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436340>.
- Studenikin VM, Aкоеv YuS. Tension headache in children, adolescents and adults: the role of NSAIDs. *Lechaschi Vrach*. 2015;(11):55–58. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436340>.
- Paracétamol ou ibuprofène chez les jeunes enfants. Continuer à préférer le paracétamol. *Rev Prescrire*. 2022;(42):211–212.
- Коровина НА, Захарова ИН, Заплатников АЛ. Острая лихорадка у детей. *РМЖ*. 2005;(17):1165–1170. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostraya_lihoradka_u_detey/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com.
- Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL. Acute fever in children. *RMJ*. 2005;(17):1165–1170. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostraya_lihoradka_u_detey/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com.
- Тимченко ВН, Павлова ЕБ. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией. *РМЖ*. 2008;(3):113–117. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Sovremennyye_podhody_k_terapii_lihoradki_u_detey_s_infekcionnoy_patologiyey.
- Timchenko VN, Pavlova EB. Modern approaches to the treatment of fever in children with infectious pathology. *RMJ*. 2008;(3):113–117. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Sovremennyye_podhody_k_terapii_lihoradki_u_detey_s_infekcionnoy_patologiyey.
- Cremer OL, Kalkman CJ. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog Brain Res*. 2007;162:153–169. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62009-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62009-8).
- Niven DJ, Leger C, Kubes P, Stelfox HT, Laupland KB. Assessment of the safety and feasibility of administering anti-pyretic therapy in critically ill adults: study protocol of a randomized trial. *BMC Res Notes*. 2012;5:147. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=1520-S0883944112002997>.
- Колосова НГ, Дронов ИА, Сбоева СГ. Симптоматическая терапия острых респираторных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(6):72–77. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-6-72-77>.

- Kolosova NG, Dronov IA, Sboeva SG. Symptomatic therapy for acute respiratory infections in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(6):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-6-72-77>.
12. Геппе НА. Место ибупрофена в жаропонижающей терапии детей с аллергическими состояниями. *Consilium Medicum*. 2003;(6). Geppe NA. The place of ibuprofen in antipyretic therapy of children with allergic conditions. *Consilium Medicum*. 2003;(6). (In Russ.)
 13. Лобзин ЮВ, Усков АН, Горелов АВ, Усенко ДВ, Плоскирева АА, Бабаченко ИВ и др. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2022/05/ORVI-deti-EAOIB-NASIB.pdf>.
 14. Заплатников АЛ. Рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств при ОРВИ у детей. *PMJ*. 2009;(19):1223–1236. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Racionalnoe_primenenie_gharoponighayuschih_lekarstvennyh_sredstv_pri_ORVI_u_detey. Zaplatnikov AL. Rational use of antipyretic drugs for acute respiratory viral infections in children. *RMJ*. 2009;(19):1223–1236. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Racionalnoe_primenenie_gharoponighayuschih_lekarstvennyh_sredstv_pri_ORVI_u_detey.
 15. Кетова ГГ. Особенности использования жаропонижающих препаратов у детей. *PMJ*. 2008;(18):1170–1172. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Osobennosti_ispolzovaniya_gharoponighayuschih_preparatov_u_detey. Ketova GG. Features of the use of antipyretic drugs in children. *RMJ*. 2008;(18):1170–1172. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Osobennosti_ispolzovaniya_gharoponighayuschih_preparatov_u_detey.
 16. Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ, Свиницкая ВИ, Новиков ДВ, Федоров ПВ и др. Жаропонижающие препараты: польза и нежелательные последствия. *Медицинский совет*. 2022;16(12):136–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-136-144>. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG, Svintsitskaya VI, Novikov DV, Fedorov PV et al. Antipyretic drugs: benefits and adverse effects. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-136-144>.
 17. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ, Зайцева СВ. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):153–159. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>. Lokshina EE, Zaitseva OV, Zaitseva SV. Fever in children: a review of national and international studies and clinical guidelines. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.
 18. Таточенко ВК. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей. *PMJ*. 2000;(1):40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stat/Racionalnoe_primenenie_gharoponighayuschih_sredstv_u_detey. Tatochenko VK. Rational use of antipyretic drugs in children. *RMJ*. 2000;(1):40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stat/Racionalnoe_primenenie_gharoponighayuschih_sredstv_u_detey.
 19. Таточенко ВК, Бахрадзе МД. *Педиатрия на каждый день – 2022. Лихорадки*. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2022. С. 33–38. Режим доступа: <https://nczd.ru/2023-07-28>.
 20. Зайцева ОВ. Лихорадка и боль. Что стоит за симптомами? *Практика педиатра*. 2022;(4):72–73. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2022/05/27614/>. Zaitseva OV. Fever and pain. What is behind the symptoms? *Paediatrician Practice*. 2022;(4):72–73. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2022/05/27614/>.
 21. Геппе НА, Колосова НГ, Малахов АБ, Великорецкая МД, Кожевникова ТН, Пивикина ТМ и др. Терапия лихорадки у детей при острых инфекциях дыхательных путей. *Доктор.Ру*. 2021;20(10):6–11. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-6-11>. Geppe NA, Kolosova NG, Malakhov AB, Velikoretskaya MD, Kozhevnikova TN, Pivikina TM et al. Treatment of fever in children with acute respiratory tract infections. *Doctor.Ru*. 2021;20(10):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-6-11>.
 22. Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr*. 2019;71(1):82–99. <https://doi.org/10.23736/S00264946.18.05453-1>.
 23. Luo S, Ran M, Luo Q, Shu M, Guo Q, Zhu Y et al. Alternating acetaminophen and ibuprofen versus monotherapies in improvements of distress and reducing refractory fever in febrile children: a randomized controlled trial. *Paediatr Drugs*. 2017;19(5):479–486. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0237-1>.
 24. Brodie BB, Axelrod JJ. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1948;94(1):29–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18885611>.
 25. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health*. 2014;9(3):675–729. <https://doi.org/10.1002/ebch.1978>.
 26. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155–166. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>.
 27. Chalmers TM. Clinical experience with Ibuprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1969;28(5):513–517. <https://doi.org/10.1136/ard.28.5.513>.
 28. Nie W, Xu P, Hao C, Chen Y, Yin Y, Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(19):e19881. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019881>.
 29. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verrière F. Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):28–31. <https://doi.org/10.1007/s100670200007>.
 30. Varrasi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? *A Narrative Review. Adv Ther*. 2020;37(1):61–82. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01144-9>.
 31. Зацепина ЕЕ. Сравнительный анализ противовоспалительной активности некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;(9):1–4. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49>. Zatssepina YY. Comparative analysis of the anti-inflammatory activity of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *International Research Journal*. 2022;(9):1–4. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49>.
 32. Pursell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs*. 2002;(7):316–320. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2002.7.6.10477>.
 33. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1302>.
 34. Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ, Антипова ЕК. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):118–124. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31269>. Morozova TE, Andruschishina TB, Antipova EK. Ibuprofen: safety and efficiency of its use in wide clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(3):118–124. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31269>.
 35. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin Ther*. 2009;31(8):1826–1843. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.006>.
 36. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):489–506. <https://doi.org/10.1345/aph.1m332>.
 37. Allan GM, Ivers N, Shevchuk Y. Treatment of pediatric fever: Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? *Can Fam Physician*. 2010;56(8):773. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705883>.
 38. Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(9):2205–2211. <https://doi.org/10.1185/030079907X22323>.
 39. Mennick F. Ibuprofen or acetaminophen in children? As the debate continues, the evidence may favor ibuprofen. *Am J Nurs*. 2004;104(9):20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365323>.
 40. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215–2225. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60245-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60245-6).
 41. No authors listed. Paracetamol or ibuprofen for fever or pain in children under 2 years old. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1342. <https://doi.org/10.1111/jpc.15486>.
 42. Дронов ИА, Геппе НА, Колосова НГ. Жаропонижающая терапия у детей с острыми инфекциями дыхательных путей: выбрать монопрепарат или комбинацию? *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(2):55–62. <https://doi.org/10.20953/18177646-2020-2-55-62>. Dronov IA, Geppe NA, Kolosova NG. Antipyretic therapy in children with acute respiratory infections: monotherapy or drug combination? *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/18177646-2020-2-55-62>.
 43. Пикруза ОИ, Закирова АМ. Эффективность применения комбинированного жаропонижающего препарата в терапии острых респираторных заболеваний. *Практика педиатра*. 2016;(5):44–48. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12909>. Pikuza OI, Zakirova AM. Efficacy of combined antipyretics in therapy of acute respiratory conditions. *Paediatrician Practice*. 2016;(5):44–48. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12909>.
 44. Park YR, Kim H, Park JA, Ahn SH, Chang S, Shin JW et al. Comparative analysis of single and combined antipyretics using patient-generated health data: retrospective observational study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(5):e21668. <https://doi.org/10.2196/21668>.
 45. Vyas FI, Rana DA, Patel PM, Patel VJ, Bhavsar RH. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspect Clin Res*. 2014;5(1):25–31. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.124567>.

46. Paul IM, Walson PD. Acetaminophen and ibuprofen in the treatment of pediatric fever: a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(8):1363–1375. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1928617>.
47. Su J, Leyva R, Kellstein D, Cruz-Rivera M, Meeves S. Safety and tolerability of fixed-dose combinations of ibuprofen and acetaminophen: pooled analysis of phase 1–3 clinical trials. *Postgrad Med.* 2021;133(5):565–571. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1912466>.
48. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol.* 1997;49:345–376. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.1997.tb06809.x>.
49. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726003>.
50. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):521–526. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.521>.
51. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *Can J Clin Pharmacol.* 2007;14(1):45–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17297195>.
52. Yewale VN, Dharmapalan D. Promoting appropriate use of drugs in children. *Int J Pediatr.* 2012;2012:906570. <https://doi.org/10.1155/2012/906570>.
53. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs.* 2017;77(12):1295–1311. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0751-z>.
54. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(4):465–469. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2011.01406.x>.
55. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995;273:929–933. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7884951>.
56. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics.* 1999;104:E39. <https://doi.org/10.1542/peds.104.4.e39>.
57. Морозова ТЕ, Рыкова СМ, Юдина ИЮ. Ибупрофен у детей: профиль эффективности и безопасности. *Практика педиатра.* 2014;(4):18–22. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5696>.
Morozova TE, Rykova SM, Yudin IYU. Ibuprofen in children: efficacy and safety profile. *Paediatrician Practice.* 2014;(4):18–22. Available at: <https://medi.ru/info/5696>.
58. Ерофеева СБ. Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике: обзор эффективности и безопасности. *Фарматека.* 2012;(Suppl. 2):48–52. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8555?ysclid=m1p4hehbgf139096934>.
Yerofeeva SB. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs In Pediatric Patients: Review Of The Efficacy And Safety. *Фарматека.* 2012;(Suppl. 2):48–52. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8555?ysclid=m1p4hehbgf139096934>.
59. Wallace LS, Keenum AJ, Devoe JE, Bolon SK, Hansen JS. Women's Understanding of Different Dosing Instructions for a Liquid Pediatric Medication. *J Pediatr Health Care.* 2012;26(6):443–450. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2011.06.006>.
60. Захарова ИН, Бережная ИВ, Пупкина ВВ, Гостюхина АД, Дубовец НФ. Парацетамол и ибупрофен в терапии боли и лихорадки у детей: современные взгляды на выбор препарата. *Медицинский совет.* 2023;17(17):84–90. <https://doi.org/10.21518/ms2023-367>.
Zakharova IN, Berezhnaya IV, Pupykina VV, Gostyukhina AD, Dubovets NF. Paracetamol and ibuprofen in the treatment of pain and fever in children: modern views on the choice of a drug. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(17):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-367>.
61. Gaul C, Eschaliere A. Dose can help to achieve effective pain relief for acute mild to moderate pain with over-the-counter paracetamol. *Open Pain J.* 2018;11(1):12–20. <https://doi.org/10.2174/1876386301811010012>.
62. Huijter HA-S Afshan, G, Albertyn HJ, Bell RF, Bertolino MS, Collins JJ et al. Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. М.: Практическая медицина; 2014. 208 с. Режим доступа: <https://fnkc.ru/ppp/rec-voz.pdf?ysclid=m1p4s0162i824283501>.
63. Kato H, Fujigaki Y, Inoue R, Asakawa S, Shin S, Shima T et al. Therapeutic Dose of Acetaminophen as a Possible Risk Factor for Acute Kidney Injury: Learning from Two Healthy Young Adult Cases. *Intern Med.* 2014;53:1531–1534. <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.53.1502>.
64. Карпов ОИ, Зайцев АА. Безопасное лечение боли в амбулаторных условиях: выбор препарата. *Лечащий врач.* 2003;(10). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/10/4530860>.
Karpov OI, Zaitsev AA. Safe pain treatment in outpatient settings: choice of drug. *Lechaschi Vrach.* 2003;(10). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/10/4530860>.
65. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 2009;17(6):275–342. <https://doi.org/10.1007/s10787-009-0016-x>.
66. Ngo VTH, Bajaj T. Ibuprofen. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194439>.
67. Генне НА. К 40-летию создания ибупрофена. Первая международная конференция по применению ибупрофена в педиатрии. *РМЖ.* 2002;(18):831–835. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/K_40-letiyu_sozdaniya_ibuprofenaPervaya_meghdunarodnaya_konferenciya_po_primeneniyu_ibuprofena_v_pediatrii.
Geppe NA. First International Conference on the Use of Ibuprofen in Pediatrics. *RMJ.* 2002;(18):831–835. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/K_40-letiyu_sozdaniya_ibuprofenaPervaya_meghdunarodnaya_konferenciya_po_primeneniyu_ibuprofena_v_pediatrii.
68. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011;127(3):580–587. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3852>.
69. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003676. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003676>.
70. Mofenson HC, McFee R, Caraccio T, Greensher J. Combined antipyretic therapy: another potential source of chronic acetaminophen toxicity. *J Pediatr.* 1998;133(5):712–714. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70121-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70121-0).
71. Purcell E. Combining paracetamol and ibuprofen for fever in children. *BMJ.* 2008;337:593. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1590>.
72. Ушкалова ЕА. Профиль безопасности анальгетиков-антипиретиков в педиатрии. *РМЖ.* 2014;(21):1526. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Profil_bezopasnosti_analgetikov-antipiretikov_v_pediatrii.
Ushkalova EA. Safety profile of analgesics-antipyretics in pediatrics. *RMJ.* 2014;(21):1526. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Profil_bezopasnosti_analgetikov-antipiretikov_v_pediatrii.
73. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *J Hepatol.* 1997;26(2):12–21. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)80492-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80492-8).
74. Sauerwein RW, Mulder JA, Mulder L, Lowe B, Peshu N, Demacke PN et al. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1534–1539. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.5.1534>.
75. Zhang W, Parentau H, Greenly RL, Metz CA, Aggarwal S, Wainer IW, Tracy TS. Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P450 and glutathione S-transferase. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999;24(2):141–147. <https://doi.org/10.1007/BF03190359>.
76. O'Shea D, Davis SN, Kim RB, Wilkinson GR. Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(4):359–367. <https://doi.org/10.1038/clpt.1994.150>.
77. Song BJ, Veech RL, Saenger P. Cytochrome P45011E1 is elevated in lymphocytes from poorly controlled insulin-dependent diabetics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(4):1036–1040. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-4-1036>.
78. Shaoul R, Novikov J, Maor I, Jaffe M. Silent acetaminophen-induced hepatotoxicity in febrile children: does this entity exist? *Acta Paediatr.* 2004;93(5):618–622. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb18256.x>.
79. Purcell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child.* 2011;96(12):1175–1179. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300424>.
80. Баранова ЛН, Купряшина НВ, Львова ЛВ, Мазуренко ДВ, Морозенко ОА, Муратхузина АР и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ибупрофен парацетамол при лихорадочном и болевом синдромах в амбулаторной практике. *Фарматека.* 2012;(5):69–76. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8396>.
Baranova LN, Kupryashina NV, Lvova LV, Mazurenko DV, Morozenko OA, Muratkuzina AR et al. Efficacy and safety of the fixed combination of ibuprofen paracetamol in febrile and pain syndromes in outpatient practice. *Фарматека.* 2012;(5):69–76. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8396>.
81. Генне НА (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство.* М.: МедКом-Про; 2020. 254 с. Режим доступа: <http://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-15-1.pdf>.
82. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):489–490. <https://doi.org/10.1345/aph.1M332>.
83. Eustace N, O'Hare B. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Paediatr Anaesth.* 2007;7(5):464–469. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02135.x>.
84. Yilmaz HL, Alparslan N, Yildizdas D, Bayram I, Alhan E. Intramuscular Dipyrone versus Oral Ibuprofen or Nimesulide for Reduction of Fever in the Outpatient Setting. *Clin Drug Investig.* 2003;23(8):519–526. <https://doi.org/10.2165/00044011-200323080-00004>.
85. Pelen F. Treatment of Fever: monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100 mg/5 mL, Multicentre acceptability study conducted in hospital. *Ann Pediatr.* 1998;45(10):719–728.
86. Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(8):800–807. <https://doi.org/10.1111/jpc.13507>.

87. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:76–82. <https://doi.org/10.1016/s0194-59989770211-0>.
88. Holloway AM, Logan DA. Comparison of oral ibuprofen with oral paracetamol for pain relief following tonsillectomy in children. *Anaesth Intens Care.* 1992;20:99–114.
89. Derkay CS, Wadsworth JT, Darrow DH, Strasnick B, Thompson GK, O'Master J. Tube placement: a prospective, randomized double-blind study. *Laryngoscope.* 1998;108(Pt. 1):97–101. <https://doi.org/10.1097/00005537-199801000-00018>.
90. Harley EH, Dattolo RA. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119(5):492–496. [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(98\)70107-x](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(98)70107-x).
91. Baygin O, Tuzuner T, Isik B, Kusgoz A, Tanriver M. Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(4):306–313. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2011.01124.x>.
92. Gazal G, Mackie IC. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(3):169–177. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2006.00806.x>.
93. Агарков НМ, Фабрикантов ОЛ, Лев ИВ, Николашин СИ, Аксенов ВВ. Особенности системы комплемента при первичной открытоугольной глаукоме и синдроме сухого глаза у пожилых. *Медицинская иммунология.* 2022;24(2):301–308. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-fot-2394>.
Agarkov NM, Fabrikantov OL, Lev IV, Nikolashin SI, Aksyonov VV. Features of the complement system in primary open-angle glaucoma and dry eye syndrome in the elderly. *Medical Immunology.* 2022;24(2):301–308 (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-fot-2394>.
94. Агарков НМ, Макконен КФ, Аксенов ВВ, Ткаченко ПВ, Иванов ВА, Иванов АВ, Субботина ТИ. Дифференциальная диагностика хронического сальпингоофорита и рака яичников на основе иммунологического и дискриминантного методов. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(10):611–615. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-611-615>.
Agarkov NM, Makkonen KF, Aksenov VV, Tkachenko PV, Ivanov VA, Ivanov AV, Subbotina TI. The differentiated diagnostic of chronic salpingoophoritis and ovary cancer on the basis of immunologic and discriminant technique. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2017;62(10):611–615. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-611-615>.
95. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Núñez F, Jubert A, Domínguez-Granados R. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res.* 1998;59(5):579–588. [https://doi.org/10.1016/s0011-393X\(98\)85098-4](https://doi.org/10.1016/s0011-393X(98)85098-4).
96. Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, Web-based survey. *Clin Ther.* 2012;34(1):250–256. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.12.002>.
97. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature.* 1972;240(5381):410–411. <https://doi.org/10.1038/240410a0>.
98. Mallet C, Desmeules J, Pegahi R, Eschalier A. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *J Pain Res.* 2023;16:1081–1094. <https://doi.org/10.2147/jpr.s393809>.
99. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201–232. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x>.
100. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006;12(3–4):250–275. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>.
101. Тимченко ВН, Павлова ЕБ. Опыт применения препарата «Нурофен для детей» в лечении инфекционных заболеваний у детей. СПб.; 2006.
102. Ключников СО, Барсукова МВ, Дубович ЕГ, Сундуюкова АС. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей. *РМЖ.* 2010;(5):243–247. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Racionalnyye_podhody_k_primeneniyu_garoponighayuschih_preparatov_u_detey.
Klyuchnikov SO, Barsukova MV, Dubovich EG, Suyundukova AS. Rational approaches to the use of antipyretic drugs in children. *RMI.* 2010;(5):243–247. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Racionalnyye_podhody_k_primeneniyu_garoponighayuschih_preparatov_u_detey.
103. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51(5):367–371. <https://doi.org/10.1007/s002280050215>.
104. Агарков НМ, Гурко ТС, Лев ИВ, Шекатуров АА, Шабалин АА. Изменение системы комплемента крови в развитии диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2021;7(2):173–180. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-8>.
Agarkov NM, Gorko TS, Lev IV, Shchekaturov AA, Shabalin AA. Changes in the blood complement system in the development of diabetic retinopathy in the elderly. *Research Results in Biomedicine.* 2021;7(2):173–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-8>.
105. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl. 1):1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>.
106. Dwarica DS, Pickett SD, Zhao YD, Nihira MA, Quiroz LH. Comparing Ketorolac With Ibuprofen for Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020;26(4):233–238. <https://doi.org/10.1097/spv.0000000000000740>.
107. Timmerman A, Parashos P. Management of dental pain in primary care. *Aust Prescr.* 2020;43(2):39–44. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.010>.
108. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. 2021. 41 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/OPVI%20дети%20СПР_1.06.2021.pdf.
109. Anderson B. Paracetamol. In: Jacqz-Aigrain E, Choonara I (eds.). *Paediatric Clinical Pharmacology.* New York: Taylor & Francis; 2006, pp. 621–627.
110. Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(1):36–42. <https://doi.org/10.2223/JPED.2060>.
111. Рождественский ДА. Клиническая фармакология анальгетиков-антипиретиков: особенности современных лекарственных форм ибупрофена. *Лечебное дело.* 2015;(5):17–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vctrff>.
Rozhdestvensky DA. Clinical pharmacology of analgesics-antipyretics: features of modern dosage forms of ibuprofen. *Lechebnoe Delo.* 2015;(5):17–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vctrff>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закирова, Р.А. Файзуллина

Концепция и дизайн исследования – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Р.А. Файзуллина, Е.А. Самороднова

Написание текста – А.М. Закирова, Е.А. Самороднова, Д.Т. Шаяпова, Д.Р. Салманидина, А.Г. Кадриев

Сбор и обработка материала – Э.Л. Рашитова, Л.А. Хайруллина, Д.А. Кадриев

Обзор литературы – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, Л.А. Хайруллина, Д.А. Кадриев

Анализ материала – А.М. Закирова, Е.А. Самороднова, Д.Т. Шаяпова, Д.Р. Салманидина, А.Г. Кадриев

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

Редактирование – А.М. Закирова, Р.А. Файзуллина, Д.Т. Шаяпова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Р.А. Файзуллина, Е.А. Самороднова, Д.Т. Шаяпова, Д.Р. Салманидина, А.Г. Кадриев, Э.Л. Рашитова, Л.А. Хайруллина, Д.А. Кадриев

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova, Rezeda A. Fayzullina

Study concept and design – Alfiya M. Zakirova, Tatyana B. Moroz, Rezeda A. Fayzullina, Elena A. Samorodnova

Text development – Alfiya M. Zakirova, Elena A. Samorodnova, Dilyara T. Shayapova, Diana R. Salmanidina, Albert G. Kadriev

Collection and processing of material – Elina L. Rashitova, L.A. Khairullina, Albert G. Kadriev, Danil A. Kadriev

Literature review – **Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Leila A. Khairullina, Danil A. Kadriev**

Material analysis – **Alfiya M. Zakirova, Elena A. Samorodnova, Dilyara T. Shayapova, Diana R. Salmanidina, Albert G. Kadriev**

Statistical processing – **Alfiya M. Zakirova, Diana R. Salmanidina, Elina L. Rashitova, Leila A. Khairullina, Danil A. Kadriev**

Editing – **Alfiya M. Zakirova, Rezeda A. Faizullina, Dilyara T. Shayapova**

Approval of the final version of the article – **Alfiya M. Zakirova, Tatyana B. Moroz, Rezeda A. Faizullina, Elena A. Samorodnova, Dilyara T. Shayapova, Diana R. Salmanidina, Albert G. Kadriev, Elina L. Rashitova, Leila A. Khairullina, Danil A. Kadriev**

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, врач-педиатр высшей квалификационной категории, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-педиатр по неотложной помощи детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Мороз Татьяна Борисовна, к.м.н., врач-педиатр высшей квалификационной категории, заведующая детским стационаром, Центральная городская клиническая больница №18; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsgb18@mail.ru

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей квалификационной категории, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; r868@mail.ru

Самороднова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент, врач-педиатр, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>; elenasamorodnova@yandex.ru

Шаяпова Дилара Тагировна, врач-педиатр, пульмонолог высшей квалификационной категории, пульмонологическое отделение, Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; Dilyrash@mail.ru

Салманидина Диана Рустемовна, к.м.н., врач-педиатр, неонатолог высшей квалификационной категории, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; неонатолог, Зеленодольская центральная районная больница; 422540, Россия, Республика Татарстан, Зеленодольск, ул. Гоголя, д. 1; <https://orcid.org/0009-0001-8660-7182>; dianka.rustemovna@mail.ru

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

Рашитова Элина Ленаровна, врач-ординатор гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Хайруллина Лейла Аделевна, врач-ординатор кафедры неонатологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0008-7555-9059>; Leyla.khayrullina.2017@mail.ru

Кадриев Данил Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatrician of the Highest Qualification Category, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Pediatrician for Emergency Care at the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Tatyana B. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician of the Highest Qualification Category, Head, Children's Hospital of the Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsgb18@mail.ru

Rezeda A. Faizullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pediatrician of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; r868@mail.ru

Elena A. Samorodnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatrician, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>; elenasamorodnova@yandex.ru

Dilyara T. Shayapova, Pediatrician, Pulmonologist of the Highest Qualification Category, Pulmonology Department, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Tract, Kazan, 420011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; Dilyrash@mail.ru

Diana R. Salmanidina, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Neonatologist of the Highest Qualification Category, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Neonatologist, Zelenodolsk Central District Hospital; 1, Gogol St., Zelenodolsk, Republic of Tatarstan, 422540, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-8660-7182>; dianka.rustemovna@mail.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Elina L. Rashitova, Resident Hematologist, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Leila A. Khairullina, Resident of the Department of Neonatology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7555-9059>; Leyla.khayrullina.2017@mail.ru

Danil A. Kadriev, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Роль полиморфизмов гена (AGT: с. 174C>T и AGT: с. 235T>C) у детей с ожирением и кардиометаболическими нарушениями

Н.В. Евдокимова^{1✉}, posohova.nina2014@yandex.ru, В.П. Новикова¹, Т.А. Нахимов¹, У.А. Нахимова¹, А.С. Бунтовская², А.Е. Трандина², О.А. Гаврюшева³, Р.И. Глушаков^{1,2}

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

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Городская поликлиника №109, детское отделение №3; 192281, Россия, Санкт-Петербург, ул. Купчинская, д. 4, к. 2

Резюме

Введение. Ожирение относится к многофакторным заболеваниям, в развитии которых имеет значение сочетание внешних и наследственных факторов. Идентификация генетических маркеров ожирения, в том числе и их полиморфизмов, особенно у детей раннего и дошкольного возраста является важным направлением диагностики и профилактики заболевания.

Цель. Изучить распространенность однонуклеотидных полиморфизмов гена (AGT: с. 174C>T, p.T174M (rs4762) и AGT: с. 235T>C, p.M235T (rs699)) у детей с ожирением.

Материалы и методы. Тип исследования – случай-контроль: обследовано 180 детей в возрасте 5–17 лет. Группа «случай» состояла из 120 человек, страдающих ожирением, из них 60 в возрасте 5–10 лет и 60 – 11–17 лет. Группа «контроль» состояла из 60 человек, имеющих нормальную массу тела: из них 30 в возрасте 5–10 лет и 30 – 11–17 лет. Оценивались физическое развитие, состояние углеводного обмена, липидный статус, проводилось суточное мониторирование артериального давления, молекулярно-генетическое исследование, в частности изучались полиморфизмы гена (AGT: с. 174C>T, p.T174M (rs4762) и AGT: с. 235T>C, p.M235T (rs699)). Для оценки влияния полиморфизмов на развитие ожирения и ассоциированных с ним состояний были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты. Не установлена взаимосвязь полиморфного варианта гена AGT: с. 174C>T с ожирением и дислипидемией у детей 5–17 лет. Установлена ассоциация полиморфного варианта гена AGT: с. 235T>C с ожирением и дислипидемией у детей 5–17 лет (ОШ 3,1 [0,1; 3,9], p = 0,000001; ОШ 1,6 [0,9; 3,3], p = 0,011). Выявлена взаимосвязь обоих полиморфизмов с развитием артериальной гипертензии (АГ) при ожирении у детей и подростков (ОШ 1,2 [0,4; 2,7], p = 0,000025; ОШ 2,2 [0,5; 2,4], p = 0,00002).

Обсуждение. Многочисленные работы зарубежных авторов доказали наличие ассоциации полиморфизма гена AGT: с. 235T>C с развитием ожирения и связанными с ним коморбидными состояниями у взрослых. Отсутствует информация о влиянии полиморфизма AGT: с. 174C>T.

Заключение. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вносят свой вклад в развитие ожирения, дислипидемии и АГ в детском возрасте.

Ключевые слова: ожирение, генотипирование, полиморфизм генов, дети, ген AGT

Для цитирования: Евдокимов НВ, Новикова ВП, Нахимов ТА, Нахимова УА, Бунтовская АС, Трандина АЕ, Гаврюшева ОА, Глушаков РИ. Роль полиморфизмов гена (AGT: с. 174C>T и AGT: с. 235T>C) у детей с ожирением и кардиометаболическими нарушениями. *Медицинский совет.* 2024;18(19):116–124. <https://doi.org/10.21518/ms2024-387>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of angiotensinogen gene polymorphisms (AGT: с. 174C>T and AGT: с. 235T>C) in children with obesity and cardiometabolic disorders

Nina V. Evdokimova^{1✉}, posohova.nina2014@yandex.ru, Valeriya P. Novikova¹, Timofey A. Nakhimov¹, Ulyana A. Nakhimova¹, Alexandra S. Buntovskaya², Alexandra E. Trandina², Oksana A. Gavriushcheva³, Ruslan I. Glushakov^{1,2}

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

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

³ Children's City Polyclinic No. 109, Children's Department No. 3; 4/2, Kupchinskaya St., St Petersburg, 192281, Russia

Abstract

Introduction. Obesity is a multifactorial disease that arises through the joint actions of multiple genetic and environmental factors. Identification of genetic markers of obesity, including their polymorphisms, especially in children of early and preschool age is an important field of diagnosis and prevention of the disease.

Aim. To study the prevalence of single-nucleotide polymorphisms of the gene (AGT: с.174C>T, p.T174M (rs4762) and AGT: с.235T>C, p.M235T (rs699)) in children with obesity.

Materials and methods. A total of 180 children aged 5–17 years were examined in a clinical case-control study. The case group included 120 obese subjects, of whom 60 were aged 5–10 years old and 60 were aged 11–17 years old. The control group included 60 subjects with normal body weight, of whom 30 were aged 5–10 years old and 30 were aged 11–17 years old. The subjects underwent measurement of physical development, carbohydrate metabolism, and lipid status, as well as daily blood pressure monitoring, and molecular genetic testing, in particular, gene polymorphisms (*AGT: p.174C>T, p.T174M (rs4762)* and *AGT: p.235T>C, p.M235T (rs699)*). Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated to assess the impact of polymorphisms on the development of obesity and obesity-associated conditions.

Results. No association was established between the *AGT* gene polymorphism: *c.174C>T* and obesity and dyslipidemia in children aged 5–17 years old. We found an association between the *AGT* gene polymorphism *c.235T>C* and obesity and dyslipidemia in children aged 5–17 years old (OR 3.1 [0.1; 3.9], $p = 0.000001$; OR 1.6 [0.9; 3.3], $p = 0.011$). An association between both polymorphisms and the development of arterial hypertension (AH) in children and adolescents with obesity (OR 1.2 [0.4; 2.7], $p = 0.000025$; OR 2.2 [0.5; 2.4], $p = 0.00002$) was established.

Discussion. Numerous works performed by foreign authors demonstrated the association between the *AGT* gene polymorphism: *p.235T>C* and the development of obesity and related comorbid conditions in adults. There is no information on the effect of the *AGT* polymorphism: *p.174C>T*.

Conclusion. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphisms contribute to the development of obesity, dyslipidemia and hypertension in childhood.

Keywords: obesity, genotyping, gene polymorphism, children, *AGT* gene

For citation: Evdokimova NV, Novikova VP, Nakhimov TA, Nakhimova UA, Buntovskaya AS, Trandina AE, Gavriusheva OA, Glushakov RI. Role of angiotensinogen gene polymorphisms (*AGT: c. 174C>T* and *AGT: c. 235T>C*) in children with obesity and cardiometabolic disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):116–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-387>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – хроническое многофакторное заболевание. По результатам последних эпидемиологических исследований было выявлено, что количество детей с избыточной массой тела и ожирением в РФ имеет тенденцию к увеличению, преимущественно за счет детей раннего (1–3 года) и дошкольного возраста [1]. В связи с этим важным является не только своевременная диагностика, но и предупреждение развития этой патологии и связанных с ней осложнений и коморбидных состояний у данной категории пациентов. Недостаточная эффективность существующих методов лечения ожирения и профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ним, привели к значительному прогрессу в понимании генетического вклада в его высокую распространенность во всех возрастных группах [2]. В последние годы активно изучается роль патологических однонуклеотидных замен (полиморфизмов) [3]. Идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, связанных с ожирением, которые осуществляют свой вклад через различные патогенетические механизмы. Роль наследственных и средовых факторов в формировании ожирения и избыточной массы тела не изменяется в течение жизни [1, 4, 5]. Одной из малоизученных является ассоциация этого заболевания с вариантами генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в детской популяции.

Известно, что РАС играет роль в формировании заболеваний сердечно-сосудистой системы, когнитивных изменений, дисфункциях слухового и зрительного анализаторов [6]. Кроме того, разные структурные звенья РАС вне зависимости от циркулирующей системы локально синтезируются в ткани различных органов, в том числе и в жировой ткани. Эти компоненты оказывают системный эффект, а также напрямую воздействуют на жировую ткань [7]. Эффекты действия РАС, а также вероятность развития заболевания,

зависят от экспрессии генов, которые регулируют данную систему. Одним из них является ген ангиотензиногена (*AGT*). Ген *AGT* локализован в 1 хромосоме (1q42.2), содержит 6 экзонов, кодирует сывороточный глобулин ангиотензиноген. Это предшественник сильнодействующего вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II). Он экспрессируется в печени и расщепляется под действием ренина в ответ на снижение артериального давления. В гене выявлено более 40 нуклеотидных полиморфизмов [6]. К наиболее важным мутациям в данном гене относятся точечные нуклеотидные полиморфизмы, которые приводят к аминокислотным заменам в 174 и 235 кодонах гена – *T174M* и *M235T*. В результате этих замен происходит увеличение концентрации ангиотензиногена в плазме крови. Для обоих полиморфизмов установлены взаимосвязи с сердечно-сосудистой патологией (артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка), хронической болезнью почек [8, 9]. Однако степень и достоверность ассоциаций варьирует. Практически отсутствуют исследования в этой области среди детского населения.

Цель – изучить распространенность однонуклеотидных полиморфизмов гена (*AGT: c. 174C>T, p.T174M (rs4762)* и *AGT: c. 235T>C, p.M235T (rs699)*) у детей с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общий дизайн исследования

Проведено проспективное клиническо-лабораторное обследование 180 детей в возрасте 5–17 лет по общепринятой стандартной методике на базе ЛОГБУЗ г. Санкт-Петербурга, многопрофильной клиники «Скандинавия» и СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника 35» в период с июня 2022 г. по декабрь 2023 г. В основную группу включили 120 детей с ожирением (коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела (SDS ИМТ) $\geq 2,0$), из них

60 человек в возрасте 5–10 лет и 60 – 11–17 лет. Контрольную группу составили 60 детей без ожирения (SDS IMT <1,0), из них по 30 пациентов в каждой возрастной группе. Ожирение и его степень диагностировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ с помощью величины SDS IMT [10]. На момент включения в исследование у всех детей отсутствовали острые и тяжелые хронические заболевания.

Объем обследования

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось на базе отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия). Взятие образцов цельной крови у лиц, включенных в обследование, производилось в вакуумную систему типа «Vacuett» с 6% ЭДТА (Greiner Bio-one, Австрия). Выделение нуклеиновых кислот выполняли комплектом реагентов «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» на основе лизирующего раствора (Литех, Россия). Исследование полиморфных вариантов гена (AGT: с. 174C>T, p.T174M (rs4762) и AGT: с. 235T>C, p.M235T (rs699)) выполняли наборами «SNP-ЭКСПРЕСС» методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Литех, Россия), где амплифицируются параллельно две реакции с двумя аллель-специфичными праймерами, детектируется сигнал по каналу FAM. Генотипирование исследуемых образцов геномной ДНК проводилось в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТ-Прайм (ДНК-Технология, Россия), результаты анализа формировались в 3 заключения: аллель1, гетерозигота, аллель2.

Инструментальное обследование дополнительно включало суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью системы Кардиотехника-4000 АД (фирма ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия). Ширина манжеты подбиралась в соответствии с окружностью плеча по общепринятым рекомендациям. Аппарат является автоматическим программируемым монитором для измерения артериального давления (АД) по осциллометрическому принципу.

Этические правила и нормы

В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г., в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.). Все участники исследования, их родители были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в работе.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Stattech v. 4.2.6 (Россия). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Количественные представлены непараметрически: медианой, нижним и верхним квартилями в виде Me(Q1; Q2). Сравнения показателей выполнены с помощью U-теста Манна – Уитни. Использовался метод хи-квадрат, в случае неприменимости данного критерия

(наличие в ячейках таблицы сопряженности 2×2 , частоты <5), статистическая значимость (p) определялась по точному критерию Фишера. Значимым принимали уровень $p < 0,05$. Для вычисления 95% доверительного интервала (ДИ) при распределении частот генотипов изучаемых полиморфизмов использовали метод Уилсона. Силу ассоциации носительства определенных аллельных вариантов полиморфных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) и их 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Физическое развитие пациентов с ожирением по росту у 40% соответствовало средним значениям – 143,7 [137; 149,1] см, у 40% обследованных оценивалось как выше среднего – 156 [151; 159] см, у 20% – ниже среднего 135 [131; 137] см. Дети из контрольной группы имели средние показатели в 60% случаев – 142,5 [136; 148,7] см, 30% – высокие – 155 [152; 160] см и 10% – 134 [131; 136] см – низкие.

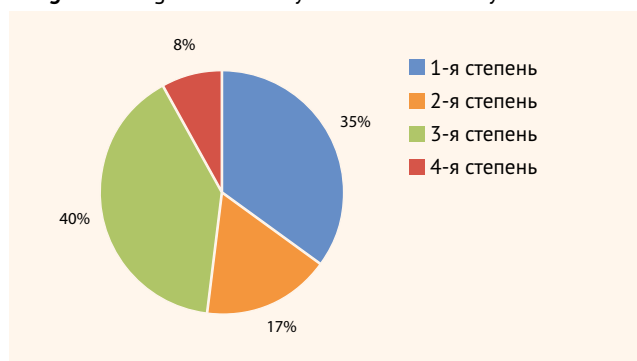
Распределение обследованных пациентов по массе тела в соответствии со степенью ожирения представлено на диаграммах (рис. 1, 2).

В группе контроля масса тела не выходила за пределы нормальных средних значений – 34,7 [30,7; 38,5] кг. У всех детей половое развитие по Таннеру соответствовало норме.

По результатам исследования состояния углеводного обмена у детей с ожирением выявлены нарушения в виде гипергликемии натощак – 6,25 [6,1; 6,4] ммоль/л у 14,1%,

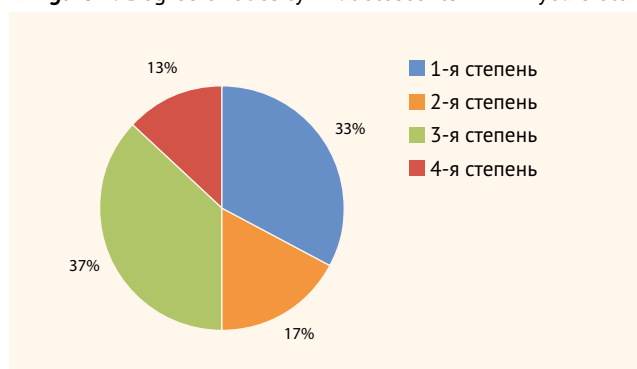
● **Рисунок 1.** Степень ожирения детей 5–10 лет

● **Figure 1.** Degree of obesity in children 5–10 years old



● **Рисунок 2.** Степень ожирения подростков 11–17 лет

● **Figure 2.** Degree of obesity in adolescents 11–17 years old



гиперинсулинемии – 21,4 [14; 29] мкМЕ/мл и инсулино-резистентности (индекс НОМА 3,7 [3,6; 3,9]) у 62,5%. Эти изменения встречались в 2,5 раза чаще у подростков. В контрольной группе все показатели были в пределах референсных значений.

Изучение липидного статуса проводилось с помощью оценки уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в соответствии с рекомендованными критериями [10]. Результаты представлены в таблицах (табл. 1, 2).

В основной группе дислипидемия как одно из кардио-метаболических нарушений отмечалась у 39% пациентов допубертатного и пубертатного возраста, в группе контроля – у 6,6% соответственно. Изолированная гиперхолестеринемия (ГХ) у 41,6%, гипертриглицеридемия – у 10%. У детей из контрольной группы все показатели жирового обмена не отличались от нормальных значений.

По результатам СМАД у 48 детей и подростков с ожирением была выявлена артериальная гипертензия (АГ), которая также относится к кардиометаболическим осложнениям ожирения, из них у 25 – стабильная, у 23 – изолированная систолическая АГ.

Носительство патологического генотипа *TT* полиморфного маркера *AGT: 174C>T* было выше у детей без ожирения, однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,32$). Частота встречаемости гетерозиготы генетического варианта *AGT: c. 174C>T* была в 2,4 раза выше в основной группе ($p = 0,001$) (рис. 3).

При анализе частот генотипов *CC*, *CT* и *TT* в изучаемых группах было показано, что ассоциацию с ожирением у детей имеет генотип *CC* ($p = 0,00002$). В контрольной

● **Таблица 1.** Состояние жирового обмена у детей 5–10 лет
● **Table 1.** State of fat metabolism in children 5–10 years old

Показатель	Уровень, ммоль/л	
	Основная группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 30)
ОХС	5,2 [4,92; 5,8]*	4,9 [4,03; 5,3]
ТГ	1,21 [1,1; 1,5]	1,2 [0,75; 1,4]
ХС-ЛПНП	2,65 [2,29; 3,07]*	1,7 [1,2; 2,12]
ХС-ЛПВП	1,1 [0,92; 1,2]	1,22 [1,04; 1,38]*

Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

● **Таблица 2.** Состояние жирового обмена у подростков 11–17 лет
● **Table 2.** State of fat metabolism in adolescents 11–17 years old

Показатель	Уровень, ммоль/л	
	Основная группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 30)
ОХС	5,4 [4,5; 5,6]*	5,02 [4,7; 5,47]
ТГ	1,48 [1,2; 1,8]*	1,14 [0,89; 1,62]
ХС-ЛПНП	2,7 [2,37; 3,2]*	1,74 [1,4; 2,04]
ХС-ЛПВП	0,95 [0,9; 1,2]	1,19 [1,05; 1,39]*

Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

группе более половины обследованных имели нормальный генотип *TT* ($p = 0,000012$) (рис. 4).

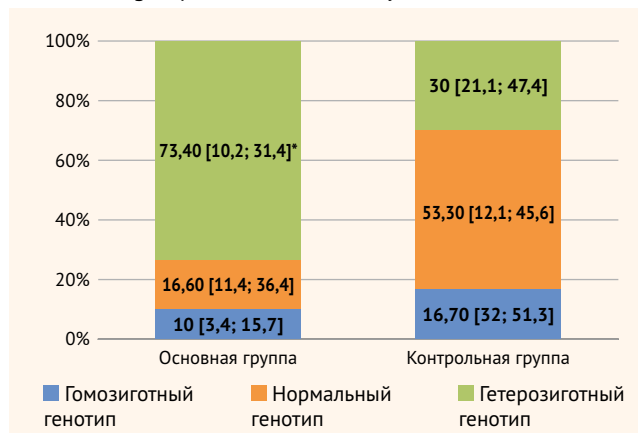
При анализе частот генотипов *CC*, *CT* и *TT* установлено, что ассоциацию с ожирением у детей 5–10 лет показывает гетерозиготный генотип *CT*. Шансы на его носительство у детей с ожирением в 2,5 раза выше по сравнению с детьми без ожирения, анализируемая взаимосвязь является статистически значимой (табл. 3).

Шансы носительства гомозиготного патологического генотипа *CC* у пациентов 5–10 лет, страдающих ожирением, в 2,4 раза выше по сравнению со здоровыми детьми, анализируемая взаимосвязь статистически значима (табл. 4).

Таким образом, генетический вариант *AGT: c. 235T>C* показывает достоверную ассоциацию с ожирением у детей 5–10 лет. По данным ранее проведенных исследований ассоциация данного полиморфизма установлена только у взрослых [11–13].

● **Рисунок 3.** Распределение частот (%) генотипов полиморфного варианта *AGT: c. 174C>T* с 95% ДИ в основной и контрольной группах у детей 5–10 лет

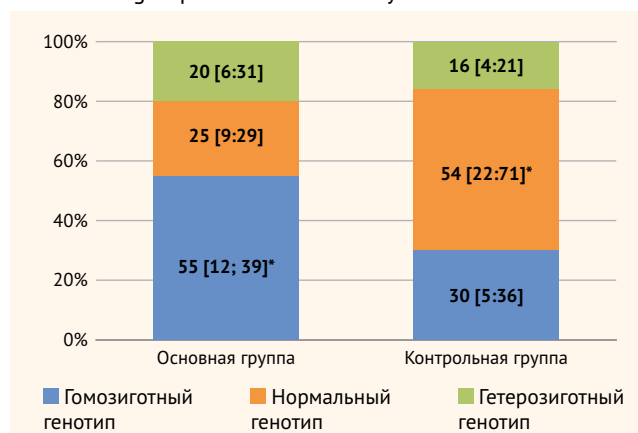
● **Figure 3.** Distribution of frequencies (%) of genotypes of polymorphic variant *AGT: c.174C>T* with 95% CI in the main and control groups in children 5–10 years old



Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

● **Рисунок 4.** Распределение частот (%) генотипов полиморфного варианта *AGT: c. 235T>C* с 95% ДИ в основной и контрольной группах у детей 5–10 лет

● **Figure 4.** Distribution of frequencies (%) of genotypes of polymorphic variant *AGT: c.235T>C* with 95% CI in the main and control groups in children 5–10 years old



Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

Патологический генотип *ТТ* полиморфного варианта *AGT: с. 174С>Т* встречался чаще среди здоровых детей, однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,67$). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа полиморфизма *AGT: с. 174С>Т* была в 1,8 раза выше в основной группе ($p = 0,0001$) (рис. 5).

Патологический генотип *СС* полиморфного варианта *AGT: с. 235Т>С* отмечался у подростков с ожирением в 3,25 раза чаще ($p = 0,000012$). Частота встречаемости нормального гетерозиготного генотипа полиморфизма *AGT: с. 174С>Т* была в 2,4 раза выше в контрольной группе ($p = 0,00011$) (рис. 6).

● **Таблица 3.** Взаимосвязь генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 174С>Т* с наличием ожирения у детей 5–10 лет

● **Table 3.** Relationship of *AGT: с. 174С>Т* polymorphic variant genotypes with the presence of obesity in children 5–10 years old

Генотип / Аллель	ОШ [95%ДИ]	Уровень значимости, p
<i>СС</i>	1,91 [1,1; 3,7]	0,12
<i>СТ</i>	2,5 [0,34; 5,98]	0,0001
<i>ТТ</i>	1,3 [0,9; 2,3]	0,31
<i>С-аллель (СС + СТ)</i>	1,4 [0,7; 3,1]	0,005
<i>Т-аллель (СТ + ТТ)</i>	1,7 [1,1; 2,4]	0,24

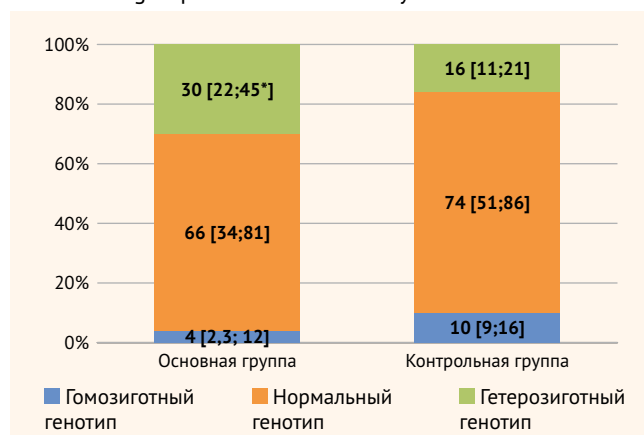
● **Таблица 5.** Взаимосвязь генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 174С>Т* с наличием ожирения у детей 11–17 лет

● **Table 5.** Relationship of genotypes of *AGT: с. 174С>Т* polymorphic variant with the presence of obesity in children 11–17 years old

Генотип	ОШ [95%ДИ]	P
<i>СС</i>	2,1 [1,7; 3,4]	0,33
<i>СТ</i>	1,7 [0,4; 2,8]	0,00001
<i>ТТ</i>	0,6 [0,3; 1,7]	0,41

● **Рисунок 5.** Распределение частот (%) генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 174С>Т* с 95% ДИ в основной и контрольной группах у детей 11–17 лет

● **Figure 5.** Distribution of frequencies (%) of genotypes of polymorphic variant *AGT: с. 174С>Т* with 95% CI in the main and control groups in children 11–17 years old



Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

Ассоциация с ожирением установлена для детей 11–17 лет с гетерозиготным генотипом *СТ*. Шансы на его носительство у подростков с ожирением в 1,7 раза выше по сравнению с детьми без ожирения, анализируемая взаимосвязь была статистически значимой (табл. 5).

При анализе частот изучаемых генотипов показано, что ассоциация с ожирением выявлена для детей 11–17 лет с патологическим гомозиготным генотипом *СС*. Шансы на его носительство у подростков с ожирением в 3,1 раза выше по сравнению со здоровыми, анализируемая взаимосвязь является статистически значимой (табл. 6).

● **Таблица 4.** Взаимосвязь генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 235Т>С* с наличием ожирения у детей 5–10 лет

● **Table 4.** Relationship of *AGT: с. 235Т>С* polymorphic variant genotypes with the presence of obesity in children 5–10 years old

Генотип	ОШ [95%ДИ]	Уровень значимости, p
<i>ТТ</i>	0,71 [0,1; 1,4]	0,36
<i>СТ</i>	1,1 [0,6; 1,77]	0,44
<i>СС</i>	2,4 [0,4; 4,4]	0,0001
<i>С-аллель (СС + СТ)</i>	1,2 [0,9; 2,2]	0,00001
<i>Т-аллель (СТ + ТТ)</i>	0,9 [0,7; 2,3]	0,00016

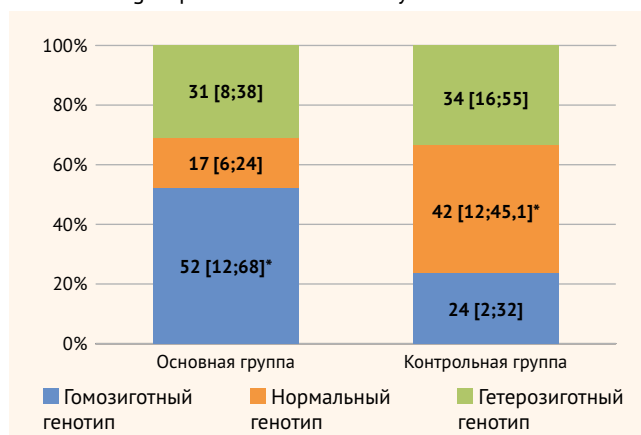
● **Таблица 6.** Взаимосвязь генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 235Т>С* с наличием ожирения у детей 11–17 лет

● **Table 6.** Relationship of genotypes of polymorphic variant *AGT: с. 235Т>С* with the presence of obesity in children 11–17 years old

Генотип	ОШ [95%ДИ]	P
<i>СС</i>	3,1 [0,1; 3,9]	0,000001
<i>СТ</i>	1,5 [0,9; 1,94]	0,21
<i>ТТ</i>	1,3 [1,1; 2,7]	0,31

● **Рисунок 6.** Распределение частот (%) генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 235Т>С* с 95% ДИ в основной и контрольной группах у детей 11–17 лет

● **Figure 6.** Distribution of frequencies (%) of genotypes of polymorphic variant *AGT: с. 235Т>С* with 95% CI in the main and control groups in children 11–17 years old



Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

Таким образом, генетический вариант *AGT: с. 235T>C* показывает достоверную ассоциацию с ожирением у детей 11–17 лет. Ранее взаимосвязь с данным полиморфизмом установлена для взрослых пациентов [11–13].

В основной группе ($n = 120$) было проведено сравнение ряда показателей при различных генотипах исследуемых полиморфизмов гена *AGT*: 1) степень ожирения; 2) наличие дислипидемии; 3) наличие АГ.

Вне зависимости от возраста патологические генотипы полиморфизмов *AGT: с. 174C>T* и *AGT: с. 235T>C* имели дети и подростки с ожирением 3–4-й степени (табл. 7, 8).

Не выявлено взаимосвязи между наличием полиморфизма гена *AGT: с. 174C>T* и развитием дислипидемии у детей с ожирением (табл. 9).

Наличие полиморфизма гена *AGT: с. 235T>C* в 1,3 раза повышает риск развития дислипидемии у детей с ожирением. Шансы носительства патологического генотипа *CC* полиморфизма гена *AGT* у детей с ожирением в 1,6 раза выше по сравнению со здоровыми детьми (табл. 10).

Наличие полиморфизма гена *AGT: с. 174C>T* статистически значимо в 1,3 раза повышает риск развития АГ у детей с ожирением. Шансы носительства патологического

генотипа *TT* полиморфизма гена *AGT* у детей с ожирением в 1,2 раза выше по сравнению со здоровыми детьми, анализируемая взаимосвязь статистически значима (табл. 11).

Наличие полиморфизма гена *AGT: с. 174C>T* статистически значимо в 1,66 раза повышает риск развития АГ у детей с ожирением. Шансы носительства патологического генотипа *TT* полиморфизма гена *AGT* у детей с ожирением в 2,2 раза выше по сравнению с детьми без ожирения, анализируемая взаимосвязь статистически значима (табл. 12).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные работы зарубежных авторов доказали наличие ассоциации полиморфизма гена *AGT: с. 235T>C, p.M235T (rs699)* с развитием некоторых заболеваний, в частности с ожирением и связанными с ним коморбидными состояниями [11–13]. Однако все исследования были проведены среди взрослого населения. Отсутствует информация о влиянии полиморфизма *AGT: с. 174C>T*. В доступных источниках литературы не удалось найти данных о состоянии этих вопросов в популяции детей и подростков.

● **Таблица 7.** Распределение детей с ожирением 5–17 лет по степеням в зависимости от наличия полиморфизма *AGT: с. 174C>T*

● **Table 7.** Distribution of children with obesity 5–17 years old by degrees depending on the presence of *AGT* polymorphism: *p.174C>T*

Степень ожирения	Генотип <i>TT</i> полиморфного варианта <i>AGT: с. 174C>T</i>		
	Абс.	%	95% ДИ
1-я	4	3,3	0,9; 5,5
2-я	3	2,5	0,8; 3,9
3-я	12*	10	0,2; 11,5
4-я	9*	7,5	0,4; 12

Примечание. * Статистическая значимость различий $p < 0,05$.

● **Таблица 8.** Распределение детей с ожирением 5–17 лет по степеням в зависимости от наличия полиморфизма *AGT: с. 235T>C*

● **Table 8.** Distribution of children with obesity 5–17 years old by degrees depending on the presence of *AGT* polymorphism: *c. 235T>C*

Степень ожирения	Генотип <i>CC</i> полиморфного варианта <i>AGT: с. 235T>C</i>		
	Абс.	%	95% ДИ
1-я	3	2,5	0,7; 4,3
2-я	5	4,1	0,4; 7,9
3-я	14*	11,6	0,98; 15,7
4-я	10*	8,3	0,2; 11,2

Примечание. * Статистическая значимость различий $p < 0,05$.

● **Таблица 9.** Взаимосвязь полиморфизма *AGT: с. 174C>T* и дислипидемии у детей 5–17 лет с ожирением

● **Table 9.** Relationship between *AGT: с.174C>T* polymorphism and dyslipidemia in obese children 5–17 years old

Патологический генотип полиморфизма <i>AGT: с. 174C>T</i>	ОР	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>TT</i>	1,35	0,2; 1,44	0,29	1,4	1,1; 1,8	0,3

● **Таблица 11.** Взаимосвязь полиморфизма *AGT: 174C>T* и АГ у детей 5–17 лет с ожирением

● **Table 11.** Relationship between *AGT: 174C>T* polymorphism and arterial hypertension in obese children 5–17 years old

Патологический генотип полиморфизма <i>AGT: с. 174C>T</i>	ОР	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>TT</i>	1,32	0,4; 2,7	0,0012	1,2	0,6; 2,1	0,000025

● **Таблица 10.** Взаимосвязь полиморфизма *AGT: с. 235T>C* и дислипидемии у детей 5–17 лет с ожирением

● **Table 10.** Relationship between *AGT: с. 235T>C* polymorphism and dyslipidemia in obese children 5–17 years old

Патологический генотип полиморфизма <i>AGT: с. 235T>C</i>	ОР	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>CC</i>	1,1	0,4; 2,0	0,0001	1,6	0,9; 3,3	0,0011

● **Таблица 12.** Взаимосвязь полиморфизма *AGT: с. 235T>C* и АГ у детей 5–17 лет с ожирением

● **Table 12.** Relationship between *AGT: с. 235T>C* polymorphism and arterial hypertension in obese children 5–17 years old

Патологический генотип полиморфизма <i>AGT: с. 235T>C</i>	ОР	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>CC</i>	1,66	0,5; 2,4	0,0031	2,2	0,7; 4,1	0,00002

T. Rankinen (Physical Activity Sciences Laboratory, Laval University, Ste-Foy, Quebec, Canada) et al. еще в 1999 г. исследовали ассоциацию массы жировой ткани с полиморфизмом *c.235T>C*. В исследовании приняло участие 522 человека европеоидной расы. Патологический гомозиготный генотип *CC* данного полиморфизма был ассоциирован с повышенным количеством жировой массы и обнаружен у 69% женщин ($p = 0,008$) [12]. W. Khamlaoui (Biochemistry Laboratory, LR12ES05 «Nutrition-Functional Foods and Vascular Health», Faculty of Medicine, University of Monastir, Tunisia) et al. в 2020 г. провели исследование типа «случай-контроль» («случай» – люди с избыточной массой тела / ожирением, 259 человек; «контроль» – люди с нормальной массой тела, без АГ и диабета, 302 человека). Оценивали связь полиморфизмов гена *AGT* и ожирения у населения Туниса. Полиморфизм *c.235T>C* наблюдался в 50,6% случаев в группе «случай» по сравнению с 18,5% в группе «контроль» ($p < 0,001$) [11].

Y. Takakura (Department of Internal Medicine, Fukuchiyama City Hospital, Fukuchiyama City) et al. в 2006 г. показали, что патологический гомозиготный генотип *CC* и частота носительства аллеля *C* полиморфизма гена *AGT: c. 235T>C* ассоциированы с висцеральным ожирением и увеличенным количеством жировой массы у женщин в Японии [13]. Наши результаты согласуются с наличием при ожирении полиморфизма *AGT: c. 235T>C*.

Согласно теории, связь ожирения с геном *AGT* объясняется действием ангиотензина II на жировую ткань: он стимулирует рост адипоцитов и нарушает их дифференцировку, способствует развитию субклинического воспаления и активации окислительного стресса в жировой ткани. При полиморфизмах гена *AGT* наблюдается увеличение интенсивности синтеза и секреции ангиотензиногена, следовательно, увеличение плазменной концентрации ангиотензина II, который и способствует увеличению размеров клеток жировой ткани и препятствует созреванию преадипоцитов. Избыток липидов не поступает в незрелые клетки и начинает откладываться в мышцах и других тканях, усиливая инсулинорезистентность и приводя к развитию висцерального ожирения [7, 14].

D. de Farias Lelis (Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil) et al. в 2019 г. на основании исследования, включавшего 1567 взрослых людей (в том числе 1000 обследованных с ожирением), сделали вывод, что полиморфизм гена *AGT: c. 235T>C* не связан ни с ожирением, ни с дислипидемией [15]. По результатам вышеупомянутой работы зарубежных ученых не было установлено ассоциации между наличием полиморфного варианта гена *AGT: c. 235T>C* и АД [12]. Однако, согласно нашему исследованию, имеет место взаимосвязь полиморфизма гена *AGT c. 235T>C* и с дислипидемией, и с АГ при ожирении.

В последние годы при АГ активно изучается эффективность назначения антигипертензивных препаратов с учетом вклада полиморфизма генов. В работе Т.А. Мулеровой и др. у людей с полиморфным вариантом гена *AGT: c. 235T>C* наблюдались более выраженное снижение АД и лучшая переносимость терапии при использовании комбинации препаратов из группы ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II [16]. Аналогичные данные представлены и другими отечественными исследователями [17].

Одним из актуальных вопросов при лечении ожирения и сопутствующих при этой патологии заболеваний, кроме диетотерапии, является организация режима физических нагрузок с учетом индивидуальных особенностей человека. Очевидно, что при решении этой проблемы должно быть учтено наличие полиморфизмов генов *PAC*. Имеются сведения, что полиморфный вариант гена *AGT: c. 235T>C* имеет ассоциацию со скоростно-силовыми качествами у спортсменов. Патологический генотип *CC* был обнаружен у 40% спортсменов-тяжелотолкателей. Также у них отмечалось улучшение выносливости при выполнении аэробных нагрузок (в частности, танцев) [18]. По результатам метаанализа, проведенного группой ученых в 2023 г., была выявлена высокая распространенность носительства аллели *C* варианта гена *AGT: c. 235T>C* среди профессиональных спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта ($p < 0,05$). Однако необходимы новые и более масштабные исследования для подтверждения этих данных [19].

ВЫВОДЫ

Полиморфизмы генов *PAC* (*AGT: c. 174C>T, p.T174M (rs4762)* и *AGT: c. 235T>C, p.M235T (rs699)*) вносят свой вклад в развитие ожирения и ассоциированных с ним патологических состояний в детском возрасте:

1. У 10% детей и 4% подростков с ожирением выявлен полиморфизм гена *AGT: c. 174C>T*. У 55% пациентов 5–10 лет и у 52% больных 11–17 лет – полиморфизм гена *AGT: c. 235T>C*. Оба полиморфизма у 2,5% подростков.
2. Носителями гомозиготного патологического генотипа обоих полиморфизмов чаще являются дети вне зависимости от возраста с ожирением 3–4-й степени.
3. Не установлена взаимосвязь полиморфного варианта гена *AGT: c. 174C>T* с ожирением и дислипидемией у детей 5–17 лет.
4. Установлена ассоциация полиморфного варианта гена *AGT: c. 235T>C* с ожирением и дислипидемией у детей 5–17 лет.
5. Выявлена взаимосвязь обоих полиморфизмов с развитием АГ при ожирении у детей и подростков. В этом случае для лечения препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II.
6. При носительстве полиморфизма гена *AGT: c. 235T>C* в гомозиготном состоянии при выборе физических нагрузок с целью снижения массы тела следует рассмотреть возможность включения аэробных занятий и силовых тренировок.
7. Необходимо продолжить изучение роли однонуклеотидных полиморфизмов при ожирении у детей в будущем. Это имеет важное прикладное значение для персонализированного прогноза и профилактики, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.



Поступила / Received 01.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 26.08.2024
Принята в печать / Accepted 29.08.2024

Список литературы / References

1. Пересецкая ОВ, Козлова ЛВ, Ларионова ВИ. Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков. *Доктор.Ру*. 2024;23(3):67–72. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72>.
Peresetskaya OV, Kozlova LV, Larionova VI. The Significance of Genetic Marker Studies in the Treatment and Prevention of Obesity in Children and Adolescents. *Doktor.Ru*. 2024;23(3):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72>.
2. Евдокимова НВ, Шогирадзе ЛД, Покhleбкина АА, Петренко ЮВ, Михнина ЕА, Новикова ВП и др. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024;69(2):65–71. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71>.
Evdokimova NV, Shogiradze LD, Pokhlebkina AA, Petrenko YuV, Mikhkina EA, Novikova VP et al. Genetic determinants of obesity in adolescent girls. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(2):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71>.
3. Fitch AK, Malhotra S, Conroy R. Differentiating monogenic and syndromic obesities from polygenic obesity: Assessment, diagnosis, and management. *Obes Pillars*. 2024;11:100110. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2024.100110>.
4. Firsova L, Evdokimova N, Shogiradze L, Pokhlebkina A, Petrenko Yu, Mikhkina E et al. Gene polymorphisms associated with obesity in adolescent girls. *BMI Paediatr Open*. 2024;8(55):A74. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2024-EPAC.166>.
5. Новикова ВП, Гурова ММ (ред.). *Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей*. СПб.: СпецЛит; 2018. 582 с. Режим доступа: <https://speclit.spbimage/catalog/978-5-299-01003-9/978-5-299-01003-9.pdf>.
6. Бебякова НА, Левицкий СН, Шабалина ИА, Командресова ТМ, Кудрявцев АВ. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и старение. *Экология человека*. 2023;30(8):571–587. <https://doi.org/10.17816/humeco516580>.
7. Шестакова МВ. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):14–19. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.
Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.
8. Zhao H, Zhao R, Hu S, Rong J. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020;40(7):BSR20201414. <https://doi.org/10.1042/BSR20201414>.
9. Павлова ОС, Огурцова СЭ, Денисевич ТЛ, Затолока НВ, Коробко ИЮ, Ливентсева ММ и др. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Кардиология в Беларуси*. 2021;13(3):354–368. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.3.002>.
Pavlova OS, Ogurtsova SE, Denisevich TL, Zatoloka NV, Korobko IYu, Liventseva MM et al. Predicting the Risk of Left Ventricular Hypertrophy in Arterial Hypertension Taking into Account the Polymorphism of the Genes of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Kardiologiya v Belarusi*. 2021;13(3):354–368. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.3.002>.
10. 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 Endocrinologii*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
11. Khamlaoui W, Mehri S, Hammami S, Elosua R, Hammami M. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensinogen (AGT M235T) polymorphisms with the risk of obesity in a Tunisian population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320907820. <https://doi.org/10.1177/1470320320907820>.
12. Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, Rice T, Leon AS, Skinner JS et al. Body fat, resting and exercise blood pressure and the angiotensinogen M235T polymorphism: the heritage family study. *Obes Res*. 1999;7(5):423–430. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00429.x>.
13. Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H et al. Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. *Metabolism*. 2006;55(6):819–824. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.02.008>.
14. Pahlavani M, Kalupahana NS, Ramalingam L, Moustaid-Moussa N. Regulation and Functions of the Renin-Angiotensin System in White and Brown Adipose Tissue. *Compr Physiol*. 2017;7(4):1137–1150. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160031>.
15. Lelis DF, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG, Santos SHS, Baldo MP. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):402–410. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000155>.
16. Мулерова ТА, Цыганкова ДП, Чигисова АН, Огарков МЮ. Роль факторов риска и генетического полиморфизма в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в малочисленной популяции шорцев. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):52–61. <https://doi.org/10.17116/profmed20212402152>.
Mulerova TA, Tsygankova DP, Chigisova AN, Ogarkov MYu. The role of risk factors and genetic polymorphism in assessing the effectiveness of combined antihypertensive therapy in a small population of shor people. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(2):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212402152>.
17. Морозова ТЕ, Сычев ДА, Ших НВ. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии. *Лечащий врач*. 2016;3(7):77–81. <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436425>.
Morozova TE, Sychev DA, Shikh NV. Pharmacogenetic approach for forecasting the efficacy and safety of pharmacotherapy of arterial hypertension. *Lechaschi Vrach*. 2016;3(7):77–81. (In Russ.) <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436425>.
18. Zarebska A, Sawczyn S, Kaczmarczyk M, Ficek K, Maciejewska-Kartowska A, Sawczuk M et al. Association of rs699 (M235T) polymorphism in the AGT gene with power but not endurance athlete status. *J Strength Cond Res*. 2013;27(10):2898–2903. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31828155b5>.
19. Ipekoglu G, Cetin T, Apaydin N, Calcali T, Senel E. The Role of AGT, AMPD1, HIF1α, IL-6 Gene Polymorphisms in the Athletes' Power Status: A Meta-Analysis. *J Hum Kinet*. 2023;89:77–87. <https://doi.org/10.5114/jhk/169262>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова, Т.А. Нахимов
 Написание текста – Н.В. Евдокимова, О.А. Гавриусева, В.П. Новикова, У.А. Нахимова
 Сбор и обработка материала – А.С. Бунтовская, А.Е. Трандина, Р.И. Глушаков, Н.В. Евдокимова
 Обзор литературы – Т.А. Нахимов, А.Е. Трандина, У.А. Нахимова, О.А. Гавриусева
 Анализ материала – Р.И. Глушаков, У.А. Нахимова, А.С. Бунтовская
 Редактирование – Н.В. Евдокимова, Т.А. Нахимов, А.Е. Трандина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова

Contribution of authors:

Concept of the article – Nina V. Evdokimova, Valeriya P. Novikova, Timofey A. Nakhimov
 Text development – Nina V. Evdokimova, Oksana A. Gavriusheva, Valeriya P. Novikova, Ulyana A. Nakhimova
 Collection and processing of material – Alexandra S. Buntovskaya, Alexandra E. Trandina, Ruslan I. Glushakov, Nina V. Evdokimova
 Literature review – Timofey A. Nakhimov, Alexandra E. Trandina, Ulyana A. Nakhimova, Oksana A. Gavriusheva
 Material analysis – Ruslan I. Glushakov, Ulyana A. Nakhimova, Alexandra S. Buntovskaya
 Editing – Nina V. Evdokimova, Timofey A. Nakhimov, Alexandra E. Trandina
 Approval of the final version of the article – Nina V. Evdokimova, Valeriya P. Novikova

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; <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>; posohova.nina2014@yandex.ru

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>

Нахимов Тимофей Алексеевич, студент педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0007-4669-6882>; tnahimov@yandex.ru

Нахимова Ульяна Алексеевна, студентка педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0004-5388-4230>; uliananemchinovich@gmail.com

Бунтовская Александра Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории клеточных технологий научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5816-9736>; sandrarebel@mail.ru

Трандина Александра Евгеньевна, врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории тканевой инженерии научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>; sasha-trandina@rambler.ru

Гаврюшева Оксана Александровна, врач-педиатр, детский кардиолог, Городская поликлиника №109, детское отделение №3; 192281, Россия, Санкт-Петербург, ул. Купчинская, д. 4, к. 2; <https://orcid.org/0009-0006-9098-7719>; vip.gavryusheva@mail.ru

Глушаков Руслан Иванович, д.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; руководитель научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; glushakoffruslan@yandex.ru

Information about the authors:

Nina V. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases with a Course in General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>; posohova.nina2014@yandex.ru

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of medical and Social Problems in Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Timofey A. Nakhimov, Student of the Faculty of Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-4669-6882>; tnahimov@yandex.ru

Ulyana A. Nakhimova, Student of the Faculty of Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-5388-4230>; uliananemchinovich@gmail.com

Alexandra S. Buntovskaya, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at the Cell Technology Research Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5816-9736>; sandrarebel@mail.ru

Alexandra E. Trandina, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at the Tissue Engineering Research Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>; sasha-trandina@rambler.ru

Oksana A. Gavryusheva, Pediatrician, Pediatric Cardiologist, Children's City Polyclinic No. 109, Children's Department No. 3; 4/2, Kupchinskaya St., St Petersburg, 192281, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9098-7719>; vip.gavryusheva@mail.ru

Ruslan I. Glushakov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Head of the Department of Biomedical Research at the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; glushakoffruslan@yandex.ru

Влияние растворов антисептиков на точность определения концентрации глюкозы с помощью глюкометра

А.В. Витебская¹, <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>, dr.vitebskaya@gmail.com

К.П. Телегина², <https://orcid.org/0009-0008-4916-5558>

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева; 125047, Россия, Москва, ул. Миусская площадь, д. 9

Резюме

Введение. Пациенты с сахарным диабетом ежедневно проводят измерение концентрации глюкозы в крови с помощью глюкометров. С целью профилактики инфекций пациентам рекомендуется обрабатывать место прокола раствором антисептика или мыть руки с мылом и тщательно высушивать их. Однако влияние применяемых антисептиков на точность определения концентрации глюкозы с помощью глюкометров не определено.

Цель. Оценить влияние растворов антисептиков на точность определения концентрации глюкозы с помощью глюкометра.

Материалы и методы. Мы смешивали несколько капель контрольных растворов (КР) низкой «L» или высокой «H» концентрации, разработанных для глюкометра Contour®Plus ONE (Контур Плюс Уан), с каплей одного из пяти растворов антисептиков: хлоргексидина биглюконата (Хлоргексидин), бензилдиметил-3-миристоиламино-пропил аммония хлорида моногидрата (Мирамистин), солей жирных кислот (жидкое мыло), этилового спирта, перекиси водорода. После этого проводили измерение концентрации глюкозы с помощью глюкометра. Полученные результаты сравнивали с нормативом для КР соответствующей концентрации.

Результаты. Раствор Хлоргексидина не искажал значения глюкозы в КР. Занижение значения глюкозы отмечено при добавлении раствора Мирамистина (1/5 пробы с КР «L» и «H») и жидкого мыла (4/5 пробы с КР «L» и в 2/5 пробы – с КР «H»). Раствор спирта не искажал значения глюкозы в КР «L», но в половине случаев глюкометр не определял концентрацию глюкозы, требуя заменить тест-полоску (ошибка «E11»); при смешивании с КР «H» отмечено завышение показателя в 2/5 пробы. Завышение значения глюкозы отмечено при добавлении раствора перекиси водорода (4/5 пробы с КР «L» и «H»).

Обсуждение. На точность определения гликемии влияет загрязнение рук соком фруктов, нанесение на кожу гидрохинон-содержащих косметических средств. Правильное использование спиртосодержащих дезинфицирующих средств не влияет на результат измерения гликемии с помощью глюкометра.

Выводы. Попадание антисептика в образец может значительно исказить результаты измерения концентрации глюкозы с помощью глюкометра. Необходимо убрать следы антисептика до получения образца, в котором с помощью глюкометра будет определяться концентрация глюкозы. При использовании глюкометра следует избегать применения перекиси водорода в качестве антисептика.

Ключевые слова: глюкометр, точность, интерференция, антисептики, хлоргексидин

Для цитирования: Витебская АВ, Телегина КП. Влияние растворов антисептиков на точность определения концентрации глюкозы с помощью глюкометра. *Медицинский совет.* 2024;18(19):126–130. <https://doi.org/10.21518/ms2024-431>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of antiseptic solutions on the accuracy in blood glucose measurement using a personal glucose meter

Alisa V. Vitebskaya¹, <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>, dr.vitebskaya@gmail.com

Ksenia P. Telegina², <https://orcid.org/0009-0008-4916-5558>

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

² Mendeleev Russian State Technical University; 9, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia

Abstract

Introduction. Patients with diabetes mellitus perform blood glucose measurements daily using their personal glucose meters. The procedure of disinfecting the place of blood sampling with antiseptic solutions or washing hands with soap and drying them thoroughly is recommended to the patients to prevent infections. However, the effects of used antiseptics on the accuracy in blood glucose measurement using glucose meters have not been evaluated.

Aim. To evaluate the effects of antiseptic solutions on the accuracy in blood glucose measurement using a personal glucose meter.

Materials and methods. We mixed several drops of the control solution (CS) with low “L” or high “H” concentrations, which were developed for the Contour Plus glucose meter, and a drop of one of five antiseptic solutions: chlorhexidine bigluconate (Chlorhexidine), benzyl dimethyl[3-(myristoylamino)-propyl] ammonium chloride monohydrate (Miramistin), salts of fatty acids (liquid soap), ethyl alcohol, hydrogen peroxide. Thereafter, the blood glucose levels were measured with a glucose meter. The results obtained were compared with the reference range for the CS with appropriate concentration.

Results. Chlorhexidine solution had no effect on the blood glucose measurements in the CS. Adding Miramistin solution (1/5 of the sample with CS "L" and "H") and liquid soap (4/5 of the sample with CS "L" and 2/5 of the sample with CS "H") resulted in underestimating blood glucose measurements. Alcohol solution had no effect on the blood glucose measurements in the CS "L", but the glucometer failed to measure the blood glucose concentration in half of the cases, requiring the test strip to be replaced ("E11" error); when mixed with CS "H", the measurements were overestimated in 2/5 of samples. Adding hydrogen peroxide solution (4/5 of the sample with CR "L" and "H") resulted in overestimating the blood glucose measurements.

Discussion. Getting fruit juice on the hands, applying hydroquinone-containing cosmetics to the skin affects the accuracy in glucose measurements. Correct use of alcohol-containing disinfectants does not affect results of the blood glucose measurement using a personal glucose meter.

Conclusion. The results of the blood glucose measurement using a glucose meter can be significantly distorted if antiseptic gets into the sample. Traces of antiseptic should be removed before obtaining the sample that will be used to measure the blood glucose level with a glucose meter. Hydrogen peroxide should not be used as antiseptic solution when using a glucose meter.

Keywords: glucometer, accuracy, interference, antiseptics, chlorhexidine

For citation: Vitebskaya AV, Telegina KP. The effect of antiseptic solutions on the accuracy in blood glucose measurement using a personal glucose meter. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):126–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-431>.

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

ВВЕДЕНИЕ

При сахарном диабете необходимо ежедневно проводить многократные измерения концентрации глюкозы в крови в домашних условиях. Для этого пациент прокалывает подушечку пальца с помощью ланцета, а полученную каплю крови наносит на тест-полоску, вставленную в индивидуальный глюкометр. Требования к дезинфекции рук при использовании глюкометров в быту действующими нормативными документами не регламентированы. В условиях стационара с целью профилактики инфекций, передаваемых с кровью, пациентам рекомендуется «обработать место прокола раствором антисептика и просушить стерильным тампоном» [1], в то же время в инструкции к глюкометру указано, что следует «тщательно мыть руки с мылом и тщательно высушивать их до и после проведения измерения и контакта с глюкометром, прокалывателем или тест-полосками»¹.

В 2013 г. был принят международный стандарт качества ISO 15197:2013, а в 2015 г. утвержден в качестве национального стандарта Российской Федерации ГОСТ ИСО Р 15197 «Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета». Данный стандарт предъявляет требования к точности работы глюкометров, в т. ч. определяя «перечень веществ, которые могут быть представлены в крови и которые обнаруживают интерференцию с методикой измерения глюкозы»².

Таким образом, существует перечень веществ, циркулирующих в крови человека, влияние которых на точность работы глюкометра хорошо изучено. Однако влияние применяемых антисептиков на точность определения концентрации глюкозы с помощью глюкометров не определено³ [2, pp. 108]. **Цель** – оценить влияние растворов антисептиков на точность определения концентрации глюкозы с помощью глюкометра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы использовали глюкометр Contour®Plus ONE (Контур Плюс Уан), тест-полоски и контрольные растворы (КР) Контур Плюс низкой «L» и высокой «H» концентрации, специально разработанные для глюкометров Контур Плюс, Контур Плюс Уан, Контур Плюс Линк 2.4.

При выполнении исследований соблюдался порядок работы с КР: перед работой встряхнуть флакон с КР не менее 15 раз, выдавить каплю раствора на чистую невпитывающую поверхность, погрузить заборный кончик тест-полоски в каплю и держать там, пока глюкометр не издаст сигнал о начале измерения; полученный результат концентрации глюкозы отразится на табло глюкометра; его необходимо сравнить с диапазоном для соответствующего раствора, указанным на картонной упаковке баночки с тест-полосками (в использованном нами образце – 2,0–2,6 ммоль/л для раствора «L» и 17,2–22,4 ммоль/л для раствора «H»)⁴.

На первом этапе проводилось определение концентрации глюкозы в КР: для раствора «L» результат тестирования составил 2,3 ммоль/л, а для раствора «H» – 20,2 ммоль/л, что подтвердило точность работы глюкометра.

На втором этапе работы мы смешивали несколько капель КР «L» или «H» с каплей одного из пяти растворов антисептиков: 1) хлоргексидина биглюконата (Хлоргексидин), 2) бензилдиметил-3-миристоиламино-пропил аммония хлорида моногидрата (Мирамистин), 3) солей жирных кислот (жидкое мыло), 4) этилового спирта, 5) перекиси водорода. После этого проводили измерение концентрации глюкозы с помощью глюкометра. Полученные результаты сравнивали с нормативом для КР соответствующей концентрации. Каждый тест повторялся 5 раз с КР «L» (пробы 1–5) и КР «H» (пробы 6–10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Раствор Хлоргексидина не искажал значения контрольных растворов. Занижение значения концентрации глюкозы отмечено при смешивании КР с раствором

¹ Руководство пользователя. Система для измерения уровня глюкозы в крови Countour Plus (Контур Плюс). 2019 г. Режим доступа: https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf.

² ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200120137>.

³ Там же.

⁴ Инструкция к контрольным растворам Countour Plus (Контур Плюс). 2017. Режим доступа: <http://contourplus.ru/instruktsiya>.

● **Таблица.** Результаты измерения уровня глюкозы при добавлении растворов антисептиков к контрольным растворам «Контур Плюс» низкой «L» и высокой «H» концентрации

● **Table.** Results of the blood glucose measurement when adding antiseptic solutions to Contour Plus control solutions with low «L» and high «H» concentrations

Антисептики	Концентрация глюкозы по данным глюкометра, ммоль/л									
	При смешивании с раствором «L» (нормальный диапазон 2,0–2,6 ммоль/л) в пробах 1–5					При смешивании с раствором «H» (нормальный диапазон 17,2–22,4 ммоль/л) в пробах 6–10				
Раствор хлоргексидина биглюконата (Хлоргексидин)	2,3	2,2	2,1	2,2	2,2	18,9	17,9	19,2	17,5	20,2
Раствор бензилдиметил-3-миристоиламино-пропил аммония хлорида моногидрата (Мирамистин)	1,6	2,3	2,3	2,2	2,0	19,4	18,6	16,7	19,2	18,9
Раствор натриевой соли жирных кислот (жидкое мыло)	1,8	2,2	1,2	1,5	1,8	16,1	15,4	20,8	20,4	18,3
Раствор спирта	2,4	2,1	2,2	2,6	2,3	19,6	HI	22,2	19,6	27,2
Раствор перекиси водорода	3,3	HI	9,2	2,3	30,7	31,1	29,9	HI	17,2	HI

Примечание. Значения, выходящие за пределы диапазона для данного раствора, выделены жирным шрифтом; «HI» – концентрация глюкозы выше 33,3 ммоль/л⁵.

Мирамистина (1/5 пробы с КР «L» и «H») и жидким мылом (4/5 пробы с КР «L» и 2/5 пробы – с КР «H»).

Раствор спирта не искажал значения в КР «L», но в половине случаев глюкометр не определял концентрацию глюкозы, требуя заменить тест-полоску (ошибка «E11»); при смешивании с КР «H» отмечено завышение показателя в 2/5 пробы. Завышение значения глюкозы отмечено при добавлении к КР раствора перекиси водорода (4/5 пробы с контрольными растворами «L» и «H») (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Принцип работы современных электрохимических глюкометров заключается в химической реакции между глюкозой и молекулой медиатора, катализируемой с помощью фермента, содержащегося в тест-полоске. Глюкоза передает электрон ферменту, фермент передает электрон медиатору, электрический потенциал передается на электрод тест-полоски, электрический ток, измеренный глюкометром, пропорционален количеству глюкозы в крови [3].

За многолетнюю историю существования электрохимических глюкометров в тест-полосках применялось несколько ферментов: глюкозооксидаза, пирролохинолин-хинон-глюкозодегидрогеназа, флавин-адениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназа (ФАД-ГДГ). В использованном нами глюкометре применяется ФАД-ГДГ, который характеризуется наибольшей точностью по сравнению с другими ферментами, т. к. устойчив к воздействию большинства неглюкозных сахаров⁵ [4].

Ошибки в работе глюкометров принято делить на эндогенные и экзогенные. Эндогенные ошибки обусловлены физиологическими и патологическими состояниями, влияющими на результат измерения гликемии (например, низкая температура пальцев, измененный гематокрит, гипертриглицеридемия, гиперурикемия и др.). Экзогенные ошибки возникают в результате влияния лекарственных препаратов и пищевых добавок, а также при попадании других веществ в образец крови на преданалитическом этапе (косметические средства, мыло, тальк и т. п.) [4, 5].

Благодаря совершенствованию технологий современные глюкометры допускают значительно меньше ошибок, чем их предшественники. Минимизированы действия пользователя – в современных глюкометрах не требуются манипуляции по удалению капли крови, как это было в фотометрических приборах; используются технологии «без кодирования», детектор недозаполнения и т. п. [3].

После внедрения в работу глюкометров с тест-полосками с ФАД-ГДГ значительно сократился перечень интерферирующих веществ, стало меньше ограничений использования глюкометров⁶ [4]. Согласно информации в листке-вкладыше к тест-полоскам, не влияют на точность определения концентрации глюкозы постоянно присутствующие в крови вещества (билирубин, холестерин, креатинин, галактоза, глутатион, гемоглобин, триглицериды, мочевая кислота) и метаболиты ряда лекарственных средств (аскорбиновая кислота, парацетамол, допамин, натрия гентизат, ибупрофен, икодекстрин, L-дигидроксифенилаланин, мальтоза, метилдигидроксифенилаланин, пралидоксима йодид, натрия салицилат, толзамид, толбутамид); однако ксилоза, наоборот, может определяться как глюкоза⁷.

Вместе с тем, несмотря на все усовершенствования глюкометров, сохраняются ошибки, обусловленные человеческим фактором – недостаточной гигиеной, нарушением правил хранения и эксплуатации приборов и т. п. [5, 6].

Как показали опросы пациентов, после пандемии COVID-2019 многие изменили свое отношение к дезинфекции. Если несколько лет назад перед использованием глюкометров дети преимущественно мыли руки, то последние годы большинство использует бытовые антисептики, не задумываясь о влиянии этих химических веществ на точность определения гликемии [7].

Описания клинических случаев и клинико-лабораторные исследования влияния местных химических средств на значения гликемии, определяемые глюкометром, весьма немногочисленны. Известно, что на точность определения гликемии влияет загрязнение рук соком фруктов [8], нанесение на кожу гидрохинонсодержащих косметических

⁶ ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200120137>.

⁷ Листок-вкладыш. Тест-полоски для измерения уровня глюкозы в крови Countour Plus (Контур Плюс). 2019 г.

⁵ Листок-вкладыш. Тест-полоски для измерения уровня глюкозы в крови Countour Plus (Контур Плюс). 2019 г.

средств [9]. Но наиболее интересные результаты были продемонстрированы в одной из относительно ранних работ, в рамках которой четыре пальца руки участника исследования обрабатывались по-разному: мытье с мылом и просушивание полотенцем, обработка спиртосодержащим санитайзером, нанесение колы с последующим высушиванием без смывания, нанесение колы со смыванием санитайзером после высушивания. Такой необычный эксперимент позволил доказать, что правильное использование спиртосодержащих дезинфицирующих средств не влияет на результат измерения гликемии с помощью глюкометра [10]. Но возможно, это утверждение применимо не ко всем дезинфицирующим средствам. Например, есть единичное описание, в котором обработка кожи раствором, содержащим повидон-йод, приводила к искажению результата гликемии, определяемого с помощью глюкометра [11].

Несмотря на рост интереса к использованию различных дезинфицирующих средств во время и после пандемии COVID-2019, работы последних лет по изучению веществ, влияющих на точность работы глюкометров, касаются преимущественно витамина С и других антиоксидантов [12, 13]. Ряд публикаций посвящен псевдогликемии, определяемой не только глюкометром, но и лабораторным оборудованием, вследствие полицитемии [14], при позднем центрифугировании образцов крови [15], а также при применении колониестимулирующего

фактора гранулоцитов [16]. Наиболее активно ведется изучение интерференции при использовании систем непрерывного мониторинга глюкозы [17, 18], где особое внимание уделяется влиянию ацетаминофена и гидроксимочевина [19, 20].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Для демонстрации клинической значимости проведенной работы с КР мы попросили пациентку, постоянно использующую глюкометр Контур Плюс Уан, провести последовательное измерение глюкозы при выполнении различных условий: 1) руки тщательно вымыты и высушены; 2) на прокалываемый палец нанесен раствор жидкого мыла и не смыт; 3) прокалываемый палец протерт раствором перекиси водорода и не просушен.

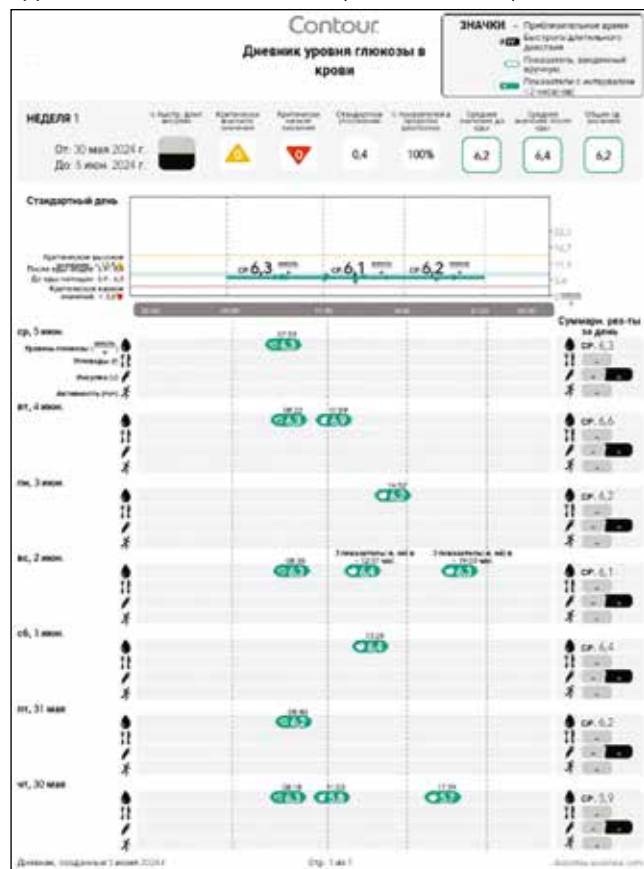
Как видно из дневника, сформированного мобильным приложением Contour™Diabetes (Контур Диабитис), данный эксперимент был проведен дважды: 2 июня в 12:56–12:58 и в 19:03–19:04 (рис. 1). В первом случае (12:56–12:58) нарушение обработки рук привело к различию в показателях глюкозы: 6,3 ммоль/л – при правильной обработке, 4,9 ммоль/л – при нанесении жидкого мыла, 6,4 ммоль/л – после протирания раствором перекиси водорода. Во втором случае (19:03–19:04), несмотря на аналогичную последовательность обработки рук и измерений, показатели не различались между собой (рис. 2).

Данный клинический пример подтверждает, что загрязнение рук дезинфекторами в некоторых случаях может оказывать влияние на точность определения глюкозы в крови.

В распечатке дневника пациентки 2 июня указано на наличие трех показателей измерения глюкозы в 12:57 и еще трех показателей в 19:03. В скриншотах мобильного приложения в комментариях отмечено намеренное нарушение техники обработки рук: в 12:57 и в 19:03 – «не смыла жидкое мыло»; в 12:58 и 19:04 – «после обработки перекисью».

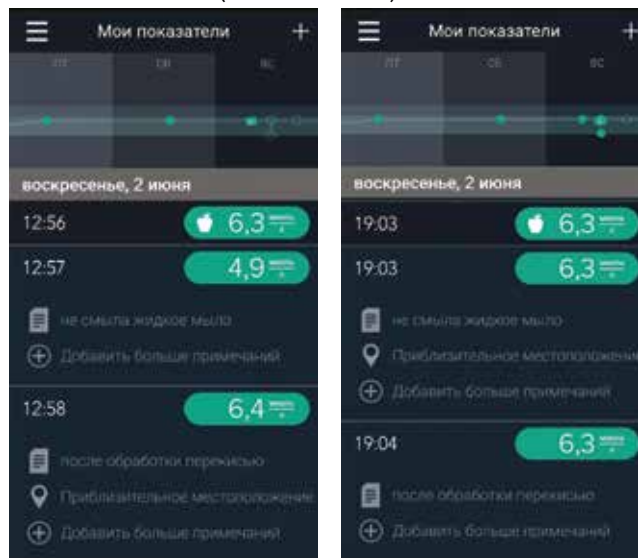
● **Рисунок 1.** Дневник пациентки, сформированный мобильным приложением Contour™Diabetes (Контур Диабитис)

● **Figure 1.** The patient's diary generated by the mobile application ContourTMDiabetes (Contour Diabitis)



● **Рисунок 2.** Скриншоты мобильного приложения Contour™Diabetes (Контур Диабитис)

● **Figure 2.** Screenshots of the mobile application ContourTMDiabetes (Contour Diabitis)



ВЫВОДЫ

Результаты исследования интерференции дезинфицирующих средств, выполненного с контрольными растворами, и приведенный клинический пример подтверждают, что попадание антисептиков в образец крови может искажать результаты измерения концентрации глюкозы с помощью глюкометра.

Необходимо обращать внимание пациентов на порядок действий и дезинфицирующие средства, применяемые для обработки кожи. Для исключения интерференции руки

должны быть чистыми и сухими. При использовании антисептика необходимо убрать его следы (просушить стерильным тампоном) до получения образца крови, в котором с помощью глюкометра будет определяться концентрация глюкозы.

Следует избегать раствора перекиси водорода при использовании глюкометра, т. к. его добавление к контрольным растворам приводило к погрешности в определении концентрации глюкозы в большинстве проб.



Поступила / Received 15.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2024

Принята в печать / Accepted 02.10.2024

Список литературы / References

1. Андрианова ЕА, Абрамова ИН, Брико НИ, Брусина ЕБ, Бунова АС, Дедов ИИ и др. Обеспечение эпидемиологической безопасности при оказании помощи пациентам с сахарным диабетом: клинические рекомендации. М.; 2016. 56 с. Режим доступа: https://mos-medsestra.ru/biblioteka/metodicheskie_recomendacii/NASKI_Federalnye_klinicheskie_rekomendatsii_po_obespecheniyu_epidemiologicheskoy_bezopasnosti_pri_okazanii_pomoschi_patsientam_s_sakh.pdf?ysclid=m1sxdpodvg270614466.
2. McEnroe RJ, Dimeski G, Durham AP, Miller JJ, Miller WJ, Petrides V et al. *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. Available at: https://clsi.org/media/2235/ep07ed3_sample.pdf.
3. Суплотова ЛА, Алиева ОО. Эволюция технологии самоконтроля гликемии. *Сахарный диабет*. 2023;26(6):566–574. <https://doi.org/10.14341/DM13063>.
Suplotova LA, Alieva OO. Evolution of blood glucose self-monitoring technology. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):566–574. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13063>.
4. Hauss O, Hinzmann R, Huffman B. Drug Interference in Self-Monitoring of Blood Glucose and the Impact on Patient Safety: We Can Only Guard Against What We Are Looking for. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;18(3):727–732. <https://doi.org/10.1177/19322968221140420>.
5. Тимофеев АВ. Причины ошибок при работе с глюкометром. V. Медицинские ошибки. *Диабет. Образ жизни*. 2011;(4):3–6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tgcqzv>.
Timofeev AV. Sources of errors when using a glucose meter. V. Medical errors. *Diabetes. Lifestyle*. 2011;(4):3–6. (In Russ.)
6. Majewski J, Risler Z, Gupta K. Erroneous Causes of Point-of-Care Glucose Readings. *Cureus*. 2023;15(3):e36356. <https://doi.org/10.7759/cureus.36356>.
7. Витебская АВ, Красновидова АЕ, Римская АМ. Факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2022;16(12):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70>.
Vitebskaya AV, Krasnovidova AE, Rimskaia AM. Factors affecting the choice and usage of glucometers in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70>.
8. Olamoyegun MA, Oloyede T, Adewoye OG, Abdulkarim SO, Adeleke AA. Pseudohyperglycemia: Effects of Unwashed Hand after Fruit Peeling or Handling on Fingertips Blood Glucose Monitoring Results. *Ann Med Health Sci Res*. 2016;6(6):362–366. https://doi.org/10.4103/amhsr.amhsr_396_15.
9. Choukem SP, Efié DT, Djiogue S, Kaze FF, Mboue-Djéka Y, Boudjeko T et al. Effects of hydroquinone-containing creams on capillary glycemia before and after serial hand washings in Africans. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202271>.
10. Mahoney JJ, Ellison JM, Glaeser D, Price D. The effect of an instant hand sanitizer on blood glucose monitoring results. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(6):1444–1448. <https://doi.org/10.1177/193229681100500616>.
11. Lipshutz AM, Hawes EM. Probable glucometer interference caused by topical iodine solution test site preparation. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):583–585. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12431>.
12. Rosengrave PC, Wohlrab C, Spencer E, Williman J, Shaw G, Carr AC. Effect of intravenous vitamin C on arterial blood gas analyser and Accu-Chek point-of-care glucose monitoring in critically ill patients. *Crit Care Resusc*. 2023;24(2):175–182. <https://doi.org/10.51893/2022.2.OA7>.
13. Grzych G, Pekar JD, Chevalier-Curt MJ, Decoin R, Vergriete P, Henry H et al. Antioxidants other than vitamin C may be detected by glucose meters: Immediate relevance for patients with disorders targeted by antioxidant therapies. *Clin Biochem*. 2021;92:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.03.007>.
14. Shen G, Dong M. Analysis of a case of pseudo hypoglycemia caused by non Hodgkin's lymphoma. *China Rural Med*. 2021;28(23):59–60. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5180.2021.23.034>.
15. Wei R, Légaré W, McShane AJ. Autoverification-based algorithms to detect preanalytical errors: Two examples. *Clin Biochem*. 2023;115:126–128. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.06.010>.
16. Qi S, Liu L. Analysis of a lung cancer case with transient pseudo hypoglycemia after PEG-rhG-CSF treatment. *Heliyon*. 2024;10(12):e33074. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33074>.
17. Sai S, Urata M, Ogawa I. Evaluation of Linearity and Interference Effect on SMBG and POCT Devices, Showing Drastic High Values, Low Values, or Error Messages. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):734–743. <https://doi.org/10.1177/1932296818821664>.
18. Heinemann L. Interferences With CGM Systems: Practical Relevance? *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16(2):271–274. <https://doi.org/10.1177/19322968211065065>.
19. Denham D. Effect of Repeated Doses of Acetaminophen on a Continuous Glucose Monitoring System with Permeable Membrane. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(2):517–518. <https://doi.org/10.1177/1932296820948544>.
20. Tellez SE, Hornung LN, Courter JD, Abu-El-Haija M, Nathan JD, Lawson SA, Elder DA. Inaccurate Glucose Sensor Values After Hydroxyurea Administration. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(6):443–451. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0490>.

Вклад авторов:

все 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:

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

Ксения Павловна Телегина, студент факультета биотехнологии и промышленной экологии, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева; 125047, Россия, Москва, ул. Миусская площадь, д. 9

Information about the authors:

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

Ksenia P. Tegelina, Student of Faculty of Biotechnology and Industrial Ecology, Mendeleev Russian State Technical University; 9, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia

Влияние терапии лираглутидом на массу тела и показатели углеводного и жирового обмена у детей с ожирением

О.Г. Шаршова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>, genvgma@yandex.ru

Т.В. Чубаров^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>, chubarov28@yandex.ru

В.А. Петеркова², <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>, peterkovava@hotmail.com

О.А. Жданова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>, olga.vr9@yandex.ru

¹ Воронежская детская клиническая больница; 394018, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Введение. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутид эффективен в снижении массы тела, влияние его на жировой и углеводный обмен продолжает изучаться.

Цель. Оценить динамику массы тела, показателей углеводного и жирового обмена у детей с ожирением при применении лираглутида.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование применения лираглутида у детей 12–18 лет с конституционально-экзогенным ожирением в течение 12 мес. Оценивались снижение массы тела, стандартное отклонение индекса массы тела (SDS IMT) и динамика лабораторных показателей (глюкоза, инсулин, липидный профиль). Статистический анализ данных проводился с расчетом средней величины и стандартного отклонения, применялись многомерный анализ дисперсии MANOVA, коэффициент конкордации Кендалла и тест Ньюмена – Кейлса.

Результаты. Уменьшение SDS IMT на 0,25 и более отмечено у 23 детей (71,8%, группа 1). Снижение массы тела у пациентов группы 1 наблюдалось с 1-го по 8-й мес. терапии. У пациентов группы 1 отмечалось достоверное уменьшение показателей глюкозы с $5,0 \pm 0,4$ до $4,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,0001$), инсулина натощак с $13,0 \pm 7,6$ до $8,3 \pm 5,7$ мМЕ/л ($p = 0,004$), индекса инсулинорезистентности HOMA-IR с $3,4 \pm 2,0$ до $1,9 \pm 1,5$ ($p = 0,0008$). У пациентов группы 2, не снизивших массу тела, наблюдалось достоверное снижение холестерина сыворотки крови с $4,4 \pm 0,8$ до $3,3 \pm 1,6$ ммоль/л ($p = 0,020$) и липопротеинов низкой плотности с $2,1 \pm 0,6$ до $1,7 \pm 0,6$ ммоль/л ($p = 0,014$). Не выявлено факторов, влияющих на неэффективность лечения.

Обсуждение. В нашем исследовании, как и в ранее проведенных исследованиях, не выявлено влияния пола, возраста, степени ожирения на эффективность лечения. Полученные достоверные изменения показателей углеводного и липидного обмена у детей с ожирением после терапии лираглутидом ранее не наблюдались.

Заключение. Терапия лираглутидом приводит у большинства пациентов к снижению массы тела, наиболее выраженному в первые 8 мес. терапии, улучшению показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности. В группе детей, не снизивших массу тела, отмечалось улучшение показателей липидного обмена, что требует дополнительной оценки влияния агонистов ГПП-1 на обмен веществ. Необходимо продолжение исследований для выявления факторов, влияющих на эффективность терапии лираглутидом.

Ключевые слова: аналог глюкагоноподобного пептида-1, лираглутид, ожирение, дети, углеводный обмен, липидный профиль

Для цитирования: Шаршова ОГ, Чубаров ТВ, Петеркова ВА, Жданова ОА. Влияние терапии лираглутидом на массу тела и показатели углеводного и жирового обмена у детей с ожирением. *Медицинский совет.* 2024;18(19):131–137. <https://doi.org/10.21518/ms2024-476>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of liraglutide therapy on body weight and carbohydrate metabolism and lipid profile in obese children

Olga G. Sharshova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>, genvgma@yandex.ru

Timofey V. Chubarov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>, chubarov28@yandex.ru

Valentina A. Peterkova², <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>, peterkovava@hotmail.com

Olga A. Zhdanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>, olga.vr9@yandex.ru

¹ Voronezh Children's Clinical Hospital; 16, Zdorov'ya Lane, Voronezh, 394018, Russia

² Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Introduction. The analogue of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), liraglutide, has been shown to be effective in reducing body weight. Its effect on lipid and carbohydrate metabolism is still being studied.

Aim. To assess the dynamics of body weight, carbohydrate metabolism and lipid profile in obese children using liraglutide.

Materials and methods. A single-center, prospective study was conducted to evaluate the use of liraglutide in children aged 12 to 18 years with constitutional exogenous obesity over a period of 12 months. The decrease in body weight, the standard deviation of the body mass index (SDS BMI) and the dynamics of laboratory parameters (glucose, insulin, lipid profile) were evaluated.

Results. A decrease in SDS BMI by 0.25 or more was noted in 23 children (71.8%, group 1). Weight loss in group 1 patients was observed from 1 to 8 months of therapy. In group 1 patients, there was a significant decrease in glucose values from 5.0 ± 0.4 to 4.6 ± 0.5 mmol/l ($p < 0.0001$), fasting insulin from 13.0 ± 7.6 to 8.3 ± 5.7 mMU/l ($p = 0.004$), HOMA-IR insulin resistance index from 3.4 ± 2.0 to 1.9 ± 1.5 ($p = 0.0008$). In group 2 patients, who did not experience weight loss, there was a significant reduction in serum cholesterol levels from 4.4 ± 0.8 mmol/l to 3.3 ± 1.6 mmol/l ($p = 0.02$) and low-density lipoprotein cholesterol levels from 2.1 ± 0.6 mmol/l to 1.7 ± 0.6 mmol/l ($p = 0.014$).

Discussion. In our study, as in previous studies, there was no effect of gender, age, and degree of obesity on the effectiveness of treatment. The obtained significant changes in carbohydrate metabolism and lipid profile in obese children after liraglutide therapy had not been previously observed.

Conclusions. In the group of children who did not lose body weight, there was an improvement in lipid metabolism, which requires an additional assessment of the effect of GPP-1 agonists on metabolism. More research is needed to identify factors that affect the effectiveness of liraglutide treatment.

Keywords: glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, obesity, children, carbohydrate metabolism, lipid profile

For citation: Sharshova OG, Chubarov TV, Peterkova VA, Zhdanova OA. The effect of liraglutide therapy on body weight and carbohydrate metabolism and lipid profile in obese children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):131–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-476>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения ожирения остается актуальной в течение многих лет. В настоящий период времени около 39 млн детей до 5 лет и более 340 млн детей 5–19 лет во всем мире страдают ожирением. Среди школьников в Европе каждый третий, а среди подростков – каждый четвертый имеет избыточный вес или ожирение¹. В среднем избыток массы тела и ожирение встречались у 25,3% детского населения России [1]. Также увеличивается число коморбидных ожирению заболеваний – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), артериальной гипертензии (АГ), нарушений углеводного обмена и прочих [2, 3].

Используемые для немедикаментозной терапии методы – коррекция образа жизни и пищевых привычек – часто не приводят к ожидаемым результатам [4, 5], поэтому продолжается разработка лекарственных препаратов, способных корректировать массу тела [6, 7]. В детской практике разрешены орлистат и лираглутид. Использование лираглутида в лечении детского ожирения в Российской Федерации было начато в 2021 г., поэтому эффективность препарата продолжает изучаться [8, 9]. Препарат замедляет переваривание пищи и кишечную перистальтику, и, кроме того, к его действию чувствительны нейроны центральной и периферической нервной системы, их стимуляция приводит к длительному сохранению чувства насыщения и подавлению чувства голода [10]. Использование лираглутида приводит к уменьшению объема жировой ткани в организме [11, 12].

Клинические исследования свидетельствуют об эффективности применения лираглутида не только для снижения массы тела, но и для уменьшения распространенности осложнений ожирения [13, 14]. Терапия лираглутидом у подростков с ожирением имела высокий профиль безопасности и переносимости, сопоставимый со взрослыми пациентами [15, 16].

Цель – оценить динамику массы тела, показателей углеводного и жирового обмена у детей с ожирением при применении препарата лираглутид.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое обсервационное одновыборочное проспективное неконтролируемое исследование применения лираглутида для лечения ожирения у детей в возрасте от 12 до 18 лет, проживающих в городе Воронеже и районах Воронежской области.

Критерии включения: дети в возрасте от 12 до 18 лет, вне зависимости от пола, имеющие ожирение II–III степени и морбидное ожирение (стандартное отклонение (standard deviation score) индекса массы тела (SDS IMT) $\geq 2,5$), массу тела 60 кг и более.

Критерии исключения: возраст пациентов менее 12 лет, больные с гипоталамическим, моногенным, синдромальным, ятрогенным ожирением и ожирением при нейроэндокринных заболеваниях, а также нежелание пациентов участвовать в исследовании.

Исследование проводилось с июля 2022 г. по июнь 2024 г. Дети получали лираглутид в течение 12 мес. в виде подкожных инъекций в область живота, бедра или плеча ежедневно в дозировке: 0–1-я нед. – 0,6 мг, 1–2-я нед. – 1,2 мг, 3–4-я нед. – 1,8 мг, 5–6-я нед. – 2,4 мг, с 6-й нед. и далее – 3,0 мг. Безопасность и эффективность лечения оценивались на стационарном визите спустя 4 мес. от начала лечения и при амбулаторном посещении эндокринолога через 8 мес. Спустя 12 мес. терапии препаратом ребенок проходил стационарное обследование для заключительной оценки применения лираглутида.

С момента включения в исследование пациенты получали препарат Саксенда производства Ново Нордиск А/С, Дания. В связи с ограничениями поставок в РФ Саксенды и выходом на рынок отечественного препарата Энлигрия®, Промомед, Россия, полностью соответствующего по биоэквивалентности, безопасности, эффективности

¹ The challenge of obesity. WHO Fact Sheets. Available at: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/the-challenge-of-obesity>.

и переносимости, было принято решение продолжить наблюдение с использованием отечественного ЛС. Таким образом, оценка динамики изменения массы тела, показателей углеводного и жирового обмена у детей с ожирением проводилась с учетом использования отечественного лираглутида Энлигрия® (Промомед).

У пациентов при каждом визите оценивались следующие показатели углеводного и жирового обмена: в сыворотке крови определялись глюкоза, ммоль/л, инсулин натощак, мМЕ/л, холестерин, ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л, триглицериды, ммоль/л. Рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ и индекс инсулинорезистентности SPISE по формуле: $SPISE = 600 \times \text{ЛПВП}^{0,185} / (\text{TГ}^{0,2} \times \text{ИМТ}^{1,338})$. Оценивался процент жировой массы по данным биоимпедансного анализа или анализатора состава тела InBody.

Этическая экспертиза: исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 4 от 25.09.2019). Стадии исследования соответствуют законодательству РФ и международным этическим нормам. От всех пациентов и законных представителей получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался, включены все дети, которые начали получать лираглутид в 2022–2023 гг.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программ Microsoft Office «Excel 2010» и Statistica 5.1. Проверка соответствия полученного распределения с нормальным выполнялась с применением критерия Шапиро – Уилка. Данные указаны в виде средней арифметической (М), стандартного отклонения (СО), 95% доверительного интервала (ДИ). Для качественных признаков рассчитаны абсолютная и относительная частоты встречаемости. Для сравнения независимых выборок применялись критерии Стьюдента и χ^2 (Пирсона).

Сравнение групп детей до и после терапии проводилось методом дисперсионного анализа повторных измерений. Оценка степени согласованности между разными группами пациентов выполнена с применением коэффициента корреляции Кендалла, теста Ньюмена – Кейлса. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 32 пациента 12–17 лет, средний возраст $15,8 \pm 1,6$ года, из них 20 мальчиков (62,5%), 12 девочек (37,5%). Масса тела до лечения составила от 74 до 148 кг (среднее значение $105,6 \pm 17,6$ кг), среднее значение SDS ИМТ $3,6 \pm 0,7$. Ожирение II степени имели 3 ребенка (9,4%), у 21 пациента (65,6%) установлена III степень ожирения и 8 (25%) детей имели морбидное ожирение.

Положительная динамика (уменьшение SDS ИМТ на 0,25 и более) отмечена у 23 детей (71,8% от всех пациентов, вошедших в исследование). В соответствии с полученным результатом все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли дети, которые снизили массу тела на 0,25 SDS ИМТ и более, во 2-ю группу – пациенты, не изменившие или незначительно изменившие массу тела. Сравнительная характеристика пациентов 2 групп представлена в *табл. 1*.

Дети во 2-й группе, которые не изменили массу тела, были несколько старше пациентов 1-й группы, имели большую массу тела, ИМТ и SDS ИМТ, но достоверных отличий не получено, возможно вследствие небольшой выборки пациентов.

В каждой группе пациентов проведена оценка массы тела и показателей углеводного и жирового обмена до лечения и после 12 мес. терапии лираглутидом. Изменение указанных показателей у пациентов 1-й группы представлено в *табл. 2*.

По окончании терапии лираглутидом у пациентов, снизивших массу тела, отмечалось статистически значимое уменьшение показателей глюкозы и инсулина натощак и расчетного индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Уменьшались средние значения триглицеридов крови и процентного содержания жировой массы (по данным биоимпедансометрии), но достоверных отличий не получено.

Изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов 2-й группы представлены в *табл. 3*.

У пациентов 2-й группы по окончании 12 мес. терапии отмечалось значимое снижение холестерина и ЛПНП, при этом ИМТ достоверно увеличился с $40,0 \pm 5,1$ до $42,0 \pm 6,0$ кг/м² ($p = 0,047$).

В 1-й группе (снизивших массу тела) наилучшая динамика веса отмечалась до 8-го мес. терапии, в период 8–12 мес. лечения масса тела практически не изменялась. Во 2-й группе пациентов (не снизивших массу тела) в период с 8-го до 12-го мес. лечения происходил набор массы тела (*рис. 1, 2*).

Средние значения массы тела имели достоверные различия на 4, 8, 12-м мес. лечения при сравнении 2 групп ($p = 0,00058$). Масса тела до начала терапии и спустя

● **Таблица 1.** Группы пациентов с разной динамикой массы тела при применении препарата лираглутид

● **Table 1.** Groups of patients showing different changes in body weight during liraglutide therapy

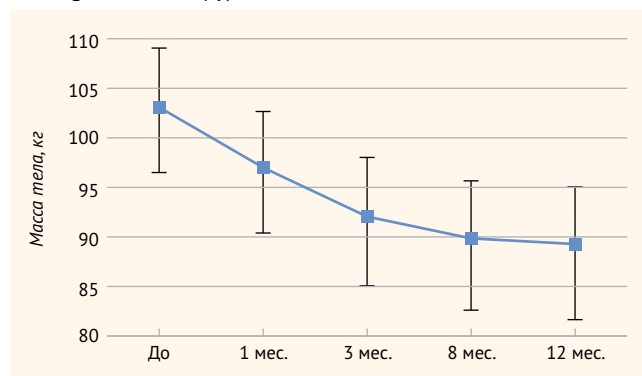
Показатели	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 9	p
Возраст, лет	$15,6 \pm 1,8$	$16,1 \pm 0,9$	0,437
Пол (абс., %): • мальчики	16 (69,6)	5 (55,6)	0,737
Степень ожирения (абс., %): • II степень • III степень • морбидное ожирение	3 (13,0) 16 (69,6) 4 (17,4)	0 5 (55,6) 4 (44,4)	0,196
Масса тела, кг	$102,6 \pm 14,6$	$113,1 \pm 23,1$	0,158
ИМТ, кг/м ²	$36,4 \pm 4,7$	$40,0 \pm 5,1$	0,073
SDS ИМТ	$3,46 \pm 0,65$	$3,83 \pm 0,69$	0,168

- **Таблица 2.** Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов 1-й группы, снизивших массу тела
- **Table 2.** Changes in clinical and laboratory test results in Group 1 patients who lost weight

Показатели	До лечения	После лечения (12 мес. терапии)	p
Масса тела, кг	102,6 ± 14,6	88,4 ± 15,0	0,0058
ИМТ, кг/м ²	36,4 ± 4,7	30,8 ± 5,1	0,0001
SDS ИМТ	3,46 ± 0,65	2,54 ± 0,69	0,00007
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,4	4,6 ± 0,5	<0,0001
Инсулин натощак, мМЕ/л	13,0 ± 7,6	8,3 ± 5,7	0,004
НОМА-IR	3,4 ± 2,0	1,9 ± 1,5	0,0008
Холестерин, ммоль/л	4,7 ± 0,9	4,2 ± 0,9	0,714
ЛПНП, ммоль/л	2,2 ± 0,8	2,1 ± 0,5	0,247
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,7	0,569
Триглицериды, ммоль/л	1,6 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,616
SPISE	9,4 ± 7,5	19,8 ± 10,8	0,102
Жировая масса, %*	43,8 ± 5,6	35,5 ± 8,5	0,163

Примечание. * По результатам композиционного состава тела.

- **Рисунок 1.** Динамика массы тела у пациентов 1-й группы в период терапии лираглутидом (средние значения и 95% ДИ массы тела пациентов 1-й группы до терапии, через 1, 3, 8 и 12 мес. терапии лираглутидом)
- **Figure 1.** Changes in body weight in Group 1 patients during liraglutide therapy (mean values and 95% CI for the body weight in Group 1 patients before therapy, at 1, 3, 8 and 12 months of liraglutide therapy)



месяц терапии значимо не отличалась. Данные наглядно представлены в *табл. 4*.

Для выявления особенностей клинико-лабораторных показателей, которые могли влиять на результаты терапии лираглутидом у пациентов обеих групп, проведено сравнение по исследуемым параметрам до и после терапии.

При сравнении двух групп не было выявлено статистически значимой разницы в уровне глюкозы плазмы до лечения, на 1, 4, 8 и 12-м мес. лечения. Концентрация инсулина также не отличалась в данных группах до начала лечения, но имела различия на 4-м и 12-м мес. лечения, $p = 0,012$ (*табл. 5*).

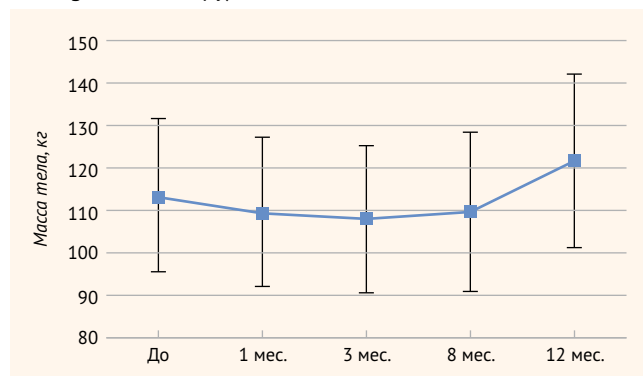
При изучении индекса инсулинорезистентности НОМА-IR также выявлены статистически значимые различия

- **Таблица 3.** Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов 2-й группы, не снизивших массу тела
- **Table 3.** Changes in clinical and laboratory test results in Group 1 patients who did not lose weight

Показатели	До лечения	После лечения (12 мес. терапии)	p
Масса тела, кг	113,1 ± 23,1	121,7 ± 26,6	0,075
ИМТ, кг/м ²	40,0 ± 5,1	42,0 ± 6,0	0,047
SDS ИМТ	3,83 ± 0,69	4,02 ± 0,83	0,097
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,4	5,0 ± 0,5	0,867
Инсулин натощак, мМЕ/л	38,4 ± 52,8	28,6 ± 15,1	0,429
НОМА-IR	7,1 ± 9,9	5,1 ± 3,9	0,405
Холестерин, ммоль/л	4,4 ± 0,8	3,3 ± 1,6	0,020
ЛПНП, ммоль/л	2,1 ± 0,6	1,7 ± 0,6	0,014
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,2	1,6 ± 0,9	0,212
Триглицериды, ммоль/л	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,177
SPISE	8,4 ± 2,4	14,3 ± 10,5	0,139
Жировая масса, %*	46,5 ± 3,2	47,7 ± 3,4	0,652

Примечание. * По результатам анализа композиционного состава тела.

- **Рисунок 2.** Динамика массы тела у пациентов 2-й группы в период терапии лираглутидом (средние значения и 95% ДИ массы тела пациентов 2-й группы до терапии, через 1, 3, 8 и 12 мес. терапии лираглутидом)
- **Figure 2.** Changes in body weight in Group 2 patients during liraglutide therapy (mean values and 95% CI for the body weight in Group 2 patients before therapy, at 1, 3, 8 and 12 months of liraglutide therapy)



на 4-м и 12-м мес. лечения, $p = 0,0008$ (*табл. 6*). Значения ТГ, ЛПВП, ЛПНП, холестерина значимо не различались между группами до и после терапии.

Анализ частоты встречаемости факторов до начала лечения у пациентов, снизивших массу тела, и без эффекта лечения с использованием критерия хи-квадрат не выявил факторов, влияющих на неэффективность лечения (*табл. 7*).

Проведено сравнение частоты встречаемости осложнений до и после лечения для оценки эффективности терапии лираглутидом ожирения у детей.

НАЖБП в 1-й группе до лечения наблюдалась в 65,2% случаев (15 детей) и после лечения сохранялась в 56,5% случаев (13 детей), $p = 0,763$. Нарушения углеводного обмена – сохранялись после лечения у 6 детей (26,1%)

● **Таблица 4.** Динамика массы тела в зависимости от срока лечения у пациентов 1-й и 2-й групп

● **Table 4.** Changes in body weight according to the duration of treatment in patients (Groups 1 and 2)

Показатели массы тела	1-я группа	2-я группа
Масса тела до лечения, кг	102,6 ± 14,6	113,1 ± 23,1
Масса тела через 1 мес. терапии, кг	96,6 ± 14,1	109,3 ± 22,8
Масса тела через 4 мес. от начала терапии, кг	91,5 ± 15,1	108,0 ± 22,4
Масса тела через 8 мес. от начала терапии, кг	89,2 ± 14,7	109,6 ± 24,4
Масса тела через 12 мес. от начала терапии, кг	88,4 ± 15,0	121,7 ± 26,6

● **Таблица 6.** Динамика HOMA-IR в зависимости от срока лечения у пациентов 1-й и 2-й групп

● **Table 6.** Changes in HOMA-IR according to the duration of treatment in patients (Groups 1 and 2)

Показатели HOMA-IR	1-я группа	2-я группа
HOMA-IR до лечения	3,4 ± 2,0	7,1 ± 9,9
HOMA-IR через 4 мес. от начала терапии	1,1 ± 2,2	8,8 ± 7,8
HOMA-IR через 12 мес. от начала терапии	1,9 ± 1,5	5,1 ± 3,9

по сравнению с 7 пациентами до лечения (30,4%), $p = 0,228$. Дислипидемия до лечения наблюдалась в 26,1% случаев (6 пациентов) и после лечения сохранялась у 17,4% (4 ребенка), $p = 0,721$. Артериальная гипертензия до лечения встречалась у 5 детей (21,7%), после лечения лираглутидом и снижения массы тела произошла нормализация артериального давления у всех пациентов 1-й группы.

Среди пациентов 2-й группы, не изменивших или прибавивших массу тела, НАЖБП встречалась у 6 детей (66,7% пациентов) до и после лечения, $p = 0,617$. Нарушения углеводного обмена после лечения выявлены у 7 детей (77,8%) по сравнению с 4 пациентами до лечения (44,4%), $p = 0,334$. Частота встречаемости артериальной гипертензии снизилась с 33,3 (3 ребенка) до 22,2% (2 детей), достоверных отличий не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение массы тела при применении лираглутида описано во многих исследованиях [8, 9, 17].

Так, в исследовании A.S. Kelly et al. 2020 г., включившем 125 участников, описывалось снижение ИМТ не менее чем на 5% у 43,3% участников, на 10% снизили ИМТ 33,1% детей, получавших лираглутид в течение 56 нед. [8]. В нашем исследовании снизивших SDS ИМТ более чем на 0,25 было 71,8% пациентов.

Интересным направлением в сфере изучения лечения ожирения аналогами ГПП-1 является выявление предикторов эффективного снижения массы тела, т. к. не у всех пациентов на фоне лечения получается достигнуть ожидаемого результата [18, 19]. В исследовании M.O. Bensignor et al. 2023 г. изучались параметры, влияющие на степень снижения массы тела при применении лираглутида [11]. Было выявлено, что пол, возраст, раса, степень ожирения и уровень глюкозы исходно не влияют на эффективность

● **Таблица 5.** Динамика инсулина натощак, мМЕ/л в зависимости от срока лечения у пациентов 1-й и 2-й групп

● **Table 5.** Changes in fasting insulin (mIU/l) according to the duration of treatment in patients (Groups 1 and 2)

Показатели инсулина	1-я группа	2-я группа
Инсулин натощак до лечения, мМЕ/л	13,0 ± 7,6	42,0 ± 56,0
Инсулин натощак через 4 мес. от начала терапии, мМЕ/л	15,0 ± 13,9	45,0 ± 27,1
Инсулин натощак через 12 мес. от начала терапии, мМЕ/л	8,3 ± 5,7	28,6 ± 15,1

● **Таблица 7.** Оценка влияния факторов на эффективность терапии лираглутидом ожирения у детей

● **Table 7.** Assessment of the impact of factors on the effectiveness of liraglutide as a treatment of obesity in children

Показатель	Критерий	p	Влияние на эффективность лечения
Пол	Yates Chi-square = 0,0103060 df = 1	0,919	Не значим
Возраст	Pearson Chi-square = 9,83, df = 6	0,132	Не значим
Степень ожирения	Pearson Chi-square = 3,26, df = 3	0,353	Не значим
НАЖБП	Yates Chi-square = 0,1130979, df = 1	0,737	Не значим
Нарушения углеводного обмена	Yates Chi-square = 0,12, df = 1	0,730	Не значим
Дислипидемия	Yates Chi-square = 0,18, df = 1	0,270	Не значим

лечения. В нашем исследовании группу с неудовлетворительным ответом на терапию (снижение SDS ИМТ менее чем 0,25) составили пациенты с ожирением III степени и морбидным ожирением, среднее значение SDS ИМТ составило $3,83 \pm 0,69$, тогда как в группе с хорошим ответом на лечение 3 пациента (13,0%) имели ожирение II степени, средний уровень SDS ИМТ у пациентов данной группы был ниже – $3,46 \pm 0,65$. Средний возраст был аналогичен в обеих группах. В 2 группах преобладали мальчики, в группе с выраженной динамикой массы тела мальчиков было больше.

Помимо динамики массы тела интерес представляет изменение показателей липидного и углеводного обмена. Однако подобные исследования по большей части проводились среди пациентов взрослого возраста, имеющих сахарный диабет 2-го типа и более выраженные нарушения липидного обмена. Исследования, проведенные среди пациентов детского и подросткового возраста, встречаются реже. Так, по данным метаанализа было выявлено улучшение углеводного обмена – отмечалось уменьшение гликированного гемоглобина на 1,05%, но только у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, однако уровень глюкозы в плазме натощак не изменялся [12]. Концентрация холестерина, триглицеридов и ЛПНП также не изменялась по результатам лечения у пациентов без сахарного диабета 2-го типа. В исследовании T. Danne et al. 2017 г. выявлено снижение глюкозы плазмы крови натощак на

0,19 ммоль/л на фоне терапии, однако, это не было статистически значимым различием, что сами авторы связывают с небольшим размером выборки и короткой продолжительностью исследования [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия лираглутидом (Энлигрия®) приводит у большинства пациентов к снижению массы тела, наиболее выраженному в первые 8 мес. терапии, улучшению

показателей углеводного обмена и уменьшению инсулинорезистентности. В группе детей, не снизивших массу тела, отмечалось улучшение показателей липидного обмена, что требует дополнительной оценки влияния агонистов ГПП-1 на обмен веществ. Необходимо продолжение исследований для выявления факторов, влияющих на эффективность терапии лираглутидом.



Поступила / Received 01.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2024

Принята в печать / Accepted 17.10.2024

Список литературы / References

- Грицинская ВЛ, Новикова ВП, Хавкин АИ. Эпидемиология ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(2):126–135. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>.
- Gritskinskaya VL, Novikova VP, Khavkin AI. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>.
- Звягин АА, Фатеева НЮ, Чубаров ТВ, Жданова ОА. Креатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы. *РМЖ*. 2022;3(9):9–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Steatogepatoz_isteatogepatit_udetey_soghirenieniem_terapevticheskie_podhody.
- Zvyagin AA, Fateeva NYu, Chubarov TV, Zhdanova OA. Steatohepatosis and steatohepatitis in overweight children: therapeutic methods. *RMJ*. 2022;3(9):9–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Steatogepatoz_isteatogepatit_udetey_soghirenieniem_terapevticheskie_podhody.
- Олейник ОА, Самойлова ЮГ, Матвеева МВ, Подчинова ДВ, Ворожцова ИН, Коваренко МА и др. Особенности факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений при ожирении у детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(4):37–48. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(4\).37-48](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(4).37-48).
- Oleynik OA, Samoylova YuG, Matveeva MV, Podchinnova DV, Vorozhtsova IN, Kovarenko MA et al. Features of risk factors for the development of cardiovascular complications in children with obesity. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(4):37–48. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(4\).37-48](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(4).37-48).
- Ryder JR, Kaizer AM, Jenkins TM, Kelly AS, Inge TH, Shaibi GQ. Heterogeneity in Response to Treatment of Adolescents with Severe Obesity: The Need for Precision Obesity Medicine. *Obesity*. 2019;27(2):288–294. <https://doi.org/10.1002/oby.22369>.
- Steinbeck KS, Lister NB, Gow ML, Baur LA. Treatment of adolescent obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(6):331–344. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0002-8>.
- Романцова ТИ. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):3–11. <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
- Romantsova TI. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):3–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
- Muzurovic EM, Volčanšek Š, Tomšić KZ, Janež A, Mikhailidis DP, Rizzo M, Mantzoros CS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity/Metabolic Syndrome, Prediabetes/Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – Current Evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022;27:10742484221146371. <https://doi.org/10.1177/10742484221146371>.
- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>.
- Kochar IS, Sethi A. Efficacy and safety of liraglutide in Indian adolescents with obesity. *Obes Sci Pract*. 2019;5(3):251–257. <https://doi.org/10.1002/osp4.328>.
- Kavarian PN, Mosher TL, Abu El Haija M. Use of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist in the treatment of childhood obesity. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(5):542–546. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001379>.
- Bensignor MQ, Bramante CT, Bomberg EM, Fox CK, Hale PM, Kelly AS et al. Evaluating potential predictors of weight loss response to liraglutide in adolescents with obesity: A post hoc analysis of the randomized, placebo-controlled SCALE Teens trial. *Pediatr Obes*. 2023;18(9):e13061. <https://doi.org/10.1111/jipo.13061>.
- Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2021;236:137–147.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.05.009>.
- Apperley L, Parkinson J, Senniappan S. Liraglutide Treatment Improves Glycaemic Dysregulation, Body Composition, Cardiometabolic Variables and Uncontrolled Eating Behaviour in Adolescents with Severe Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2024.2023-10-10>.
- Stafeev I, Sorkina E, Koksharova E, Tumanyan T, Sklyanik I, Menshikov M et al. The Effects of Glucagon-Like Peptide Type 1 (GLP-1) and its Analogues in Adipose Tissue: Is there a way to Thermogenesis? *Curr Mol Med*. 2021;21(7):527–538. <https://doi.org/10.2174/1566524020666201201095029>.
- Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Petri KCC et al. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12–17 Years. *J Pediatr*. 2017;181:146–153.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.076>.
- Васюкова ОВ, Окорочков 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, Bezlepkin OA. Modern strategies for the treatment of childhood obesity. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(6):131–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13208>.
- Gou H, Zhai Y, Guo J. Efficacy and safety of liraglutide for weight management in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2023;182(11):5095–5108. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05186-8>.
- 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):34–58. Режим доступа: <https://journaltherapy.ru/statyi/kompleksnyj-podhod-k-terapii-ozhireniya-u-detej-podrostkovogo-vozrasta/>.
- Bolotova NV, Belousova MS, Cherednikova KA, Filina NY, Polyakov VK, Averyanov AP. A comprehensive approach to the treatment of obesity in adolescent children. *Vestnik terapevta*. 2023;58(3):34–58. (In Russ.) Available at: <https://journaltherapy.ru/statyi/kompleksnyj-podhod-k-terapii-ozhireniya-u-detej-podrostkovogo-vozrasta/>.
- Dauleh H, Pasha M, Gad H, Haris B, Petrovski G, Afyouni H et al. Single-Center Experience of Using Liraglutide in Adolescents With Obesity +/- Type 2 Diabetes. *Cureus*. 2024;16(4):e58720. <https://doi.org/10.7759/cureus.58720>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Петеркова, Т.В. Чубаров

Концепция и дизайн исследования – Т.В. Чубаров

Написание текста – О.Г. Шаршова

Сбор и обработка материала – О.Г. Шаршова

Обзор литературы – О.Г. Шаршова

Анализ материала – О.А. Жданова, О.Г. Шаршова

Статистическая обработка – О.А. Жданова

Редактирование – Т.В. Чубаров, О.А. Жданова

Утверждение окончательного варианта статьи –

В.А. Петеркова, Т.В. Чубаров

Contribution of authors:

Concept of the article – Valentina A. Peterkova, Timofey V. Chubarov

Study concept and design – Timofey V. Chubarov

Text development – Olga G. Sharshova

Collection and processing of material – Olga G. Sharshova

Literature review – Olga G. Sharshova

Material analysis – Olga A. Zhdanova, Olga G. Sharshova

Statistical processing – Olga A. Zhdanova

Editing – Timofey V. Chubarov, Olga A. Zhdanova

Approval of the final version of the article – Valentina A. Peterkova,

Timofey V. Chubarov

Информация об авторах:

Шаршова Ольга Геннадьевна, заместитель главного врача по медицинской части, заведующая эндокринологическим отделением, врач – детский эндокринолог, Воронежская детская клиническая больница; 394018, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; genvgma@yandex.ru

Чубаров Тимофей Валерьевич, д.м.н., главный врач, руководитель Эндокринологического центра, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, Воронежская детская клиническая больница; 394018, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; chubarov28@yandex.ru

Петеркова Валентина Александровна, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии, главный внештатный детский специалист эндокринолог Министерства здравоохранения России, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; peterkovava@hotmail.com

Жданова Ольга Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии, Воронежская детская клиническая больница; 394018, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; olga.vr9@yandex.ru

Information about the authors:

Olga G. Sharshova, Deputy Chief Physician on the Medical Part, Head of the Endocrinology Department, Doctor – Children's Endocrinologist, Voronezh Children's Clinical Hospital; 16, Zdorov'ya Lane, Voronezh, 394018, Russia; genvgma@yandex.ru

Timofey V. Chubarov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Head of the Endocrinological Center, Associate Professor of the Department of Propae-
deutics of Childhood Diseases and Polyclinic Pediatrics, Voronezh Children's Clinical Hospital; 16, Zdorov'ya Lane, Voronezh, 394018, Russia; chubarov28@yandex.ru

Valentina A. Peterkova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Director, Head of the Department of Pediatric Endocrinology-Diabetology, Chief Pediatric Endocrinologist of the Russian Ministry of Health of the Russian Federation, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; peterkovava@hotmail.com

Olga A. Zhdanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Voronezh Children's Clinical Hospital; 16, Zdorov'ya Lane, Voronezh, 394018, Russia; olga.vr9@yandex.ru

Современные представления о кисломолочных продуктах в детском питании

Е.А. Пырьева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>, pyrieva@ion.ru

А.И. Сафронова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>, sai1509@yandex.ru

О.В. Георгиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1157-8751>, georgieva@ion.ru

В.А. Скворцова^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>, skvortsova@nczd.ru

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

В статье представлены современные данные, касающиеся использования кисломолочных продуктов (КМП) в питании детского населения и их вклада в обеспечение здоровья и развития детей. Рассмотрены преимущества КМП, обусловленные процессом ферментации, который лежит в основе их получения. Приведены результаты клинических исследований, подчеркивающих положительные свойства КМП для организма, среди которых модуляция кишечной микробиоты, иммуностимулирующее, антибактериальное, противораковое, антиаллергенное и антиоксидантное действие; результаты проспективных когортных исследований, выявившие обратную связь между потреблением молочных продуктов в раннем детстве и показателями артериального давления в подростковом возрасте. Обозначен ассортимент жидких кисломолочных продуктов и напитков с учетом региональных особенностей питания населения. Представлен дифференцированный подход к определению вида КМП в зависимости от используемого молочного сырья, состава закваски, ингредиентов функциональной направленности. Охарактеризованы современные виды КМП, производимые с применением различных заквасочных культур (молочнокислых бактерий, дрожжей, уксуснокислых бактерий) и различных способов сквашивания, во многом определяющих их вкусовые качества и пищевую ценность. Показаны отличительные особенности пробиотических кисломолочных продуктов. Отдельное внимание уделяется традиционным для РФ КМП, в частности кефиру, который благодаря составу микроорганизмов обладает пробиотическим потенциалом. Описаны основные способы получения КМП, биохимические процессы, происходящие во время ферментации продуктов, их характеристики в зависимости от используемых заквасочных культур и типа брожения. Рассмотрены технологические схемы производства жидких неадаптированных кисломолочных продуктов и особые требования, предъявляемые к производству специализированных КМП для детского питания. Приведены национальные рекомендации по введению КМП в рацион детского питания.

Ключевые слова: ферментация, модуляция кишечной микробиоты, молочнокислые бактерии, дрожжи, уксуснокислые бактерии, артериальное давление

Благодарности. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственной академии наук на 2022–2024 гг. (тема №FGMF-2022-0007).

Для цитирования: Пырьева ЕА, Сафронова АИ, Георгиева ОВ, Скворцова ВА. Современные представления о кисломолочных продуктах в детском питании. *Медицинский совет*. 2024;18(19):138–144. <https://doi.org/10.21518/ms2024-457>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern presentation about the properties and nutritional value of fermented milk products and their use in children's nutrition

Ekaterina A. Pyrieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>, pyrieva@ion.ru

Adilya I. Safronova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>, sai1509@yandex.ru

Olga V. Georgieva¹, <https://orcid.org/0000-0002-1157-8751>, georgieva@ion.ru

Vera A. Skvortsova^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>, skvortsova@nczd.ru

¹ Russian Federation Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

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

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

⁴ Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

The article provides an overview of the current knowledge on the use of fermented milk products (FMPs) in the children's nutrition and FMP contribution to the health and development of children. The benefits of FMPs due to the fermentation process underlying their production are considered. The article presents the findings of clinical studies emphasizing the favourable properties of FMP, including gut microbiota modulation, as well as immunostimulating, antibacterial, anticancer, anti-allergenic and antioxidant effects; the outcomes of prospective cohort studies that identified a reverse association between the consumption of milk products in early childhood and blood pressure values in adolescence. The assortment of liquid FMP and drinks taking into account the regional nutritional characteristics of the population is described. A differentiated approach to defining the FMP type according to the milk raw materials, the starter composition, and the functional components is presented. The current FMP types produced using various starter cultures (lactic acid bacteria, yeast, acetic acid bacteria) and various fermentation methods that largely affect their taste and nutritional value are characterized. The distinctive features of probiotic FMPs are shown. Special mention is made of FMPs that are considered traditional for the Russian Federation, in particular kefir, which has a probiotic potential due to the composition of bacteria. The main methods used to produce FMPs, the biochemical processes during fermentation of products, their characteristics according to the starter cultures and the type of fermentation are described. The processing flow-charts for the liquid non-adapted curdled milk products and special requirements for the production of specialized FMPs for baby nutrition are considered. National guidelines for the introduction of FMPs to infant nutrition are discussed.

Keywords: fermentation, gut microbiota modulation, lactic acid bacteria, yeast, acetic acid bacteria, blood pressure

Acknowledgment. This work was supported by the program of fundamental research of the Russian Academy of Sciences (No. FGMF-2022-0007).

For citation: Pyrieva EA, Safronova AI, Georgieva OV, Skvortsova VA. Modern presentation about the properties and nutritional value of fermented milk products and their use in children's nutrition. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-457>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Молочные продукты более 8 000 лет входят в число основных составляющих, формирующих рацион питания населения в большинстве стран мира [1–3]. В настоящее время диетологические рекомендации предусматривают ежедневное потребление молочных продуктов в количестве 2–3 порций для взрослого человека и не менее 3 порций для ребенка¹. В частности, ребенок второго года жизни должен ежедневно получать около 400 мл молочных продуктов, причем в разнообразном ассортименте [4].

Особая роль данной продуктовой группы для детского организма обусловлена их высокой пищевой ценностью. Развивающийся организм нуждается в высококачественном белке, жире, кальции, фосфоре, витамине B₂, источником которых служат молочные продукты [5]. При адекватном потреблении молоко и молочные продукты способны удовлетворять до 20% суточной потребности детей в белке, до 40% в витамине B₂ и до 50–70% в кальции (в зависимости от возраста) [6]. Кроме того, с молочным жиром в организм поступает конъюгированная линолевая кислота (CLA), коэнзим Q10 и фосфолипиды, обладающие антиоксидантными и эмульгирующими свойствами [7].

Молочные продукты – универсальный поставщик кальция для организма человека. Кальций обеспечивает процессы линейного роста и формирования скелета в целом, является ключевым фактором свертывания крови и поддержания нормального кислотно-щелочного баланса в организме, регулятором деятельности мышечной и нервной систем, активатором ферментов. При его дефиците возможна задержка роста, снижение минерализации костной ткани, нарушение формирования зубов, ранний кариес, повышение кровоточивости сосудов, нервная возбудимость, сбой в работе сердечной мышцы, лабильность артериального давления. У детей раннего возраста дефицит кальция является одной из причин развития рахита.

Несмотря на многочисленные доказательства вклада молочных продуктов в обеспечение здоровья детей и подростков, в последние годы отмечено снижение их потребления в питании детского населения, особенно выраженное в старших возрастных группах [8]. Во многом это обусловлено распространением мифов относительно роли и места молока в питании, что, безусловно, несет в себе риски для здоровья подрастающего поколения [9].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что адекватное потребление молочных продуктов обеспечивает оптимальные темпы роста без риска формирования избыточной массы тела [10–12]. Достаточное потребление молочных продуктов, особенно сыра

¹ Summary of FBDG Recommendations for Milk and Dairy Products for the EU, Iceland, Norway, Switzerland and the United Kingdom (accessed on 12 May 2024). Available at: https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/food-based-dietary-guidelines-europe-table-7_en.

и йогурта, связано со снижением кариеса зубов у детей [13]. Результаты проспективных когортных исследований выявили обратную связь между потреблением молочных продуктов в раннем детстве и показателями артериального давления в подростковом возрасте [14].

Кроме того, своевременное включение молока и молочных продуктов в рацион ребенка улучшает вкусовое восприятие молочных продуктов в более старшем возрасте [15, 16].

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОЙ ЦЕННОСТИ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Особую пищевую ценность имеют кисломолочные продукты (КМП), получаемые в результате ферментации молока – биологического процесса, при котором микроорганизмы расщепляют сложные органические соединения на более простые формы и синтезируют экзополисахариды, короткоцепочечные жирные кислоты, а также ряд витаминов. В зарубежной практике для определения указанной группы продуктов используется термин «ферментированные молочные продукты».

Кисломолочные (ферментированные) продукты используются в питании человека с древних времен, однако реальное их изучение связано с именем И.И. Мечникова, который показал благоприятное воздействие микроорганизмов, входящих в состав заквасок кисломолочных продуктов, на здоровье человека, формирование нормальной микробиоты кишечника, протективные функции.

Микроорганизмы ферментируют, т. е. расщепляют лактозу, гидролизуют белки, продуцируют экзополисахариды и другие метаболиты (органические кислоты, витамины, этанол, ацетальдегид, диацетил, углекислый газ и бактериоцины) [17]. С присутствием органических кислот и бактериоцинов связана антимикробная активность ферментированных продуктов. Протективное действие КМП также связано с их способностью к продукции антибактериальных веществ (низин, булгарикан и др.).

Среди положительных свойств следует выделить модуляцию кишечной микробиоты, иммуностимулирующее, антибактериальное, противораковое, антиаллергенное и антиоксидантное действие [18–20]. Воздействия на иммунный ответ реализуется посредством выработки интерлейкинов, интерферона, стимуляции фагоцитоза и пролиферации лимфоцитов [21]. Молочная кислота облегчает всасывание кальция и аминокислот за счет дефосфорилирования казеина.

ВИДЫ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ, ИСПОЛЗУЕМЫХ В ПИТАНИИ НАСЕЛЕНИЯ

Кисломолочные продукты отличаются по используемым заквасочным культурам и типу брожения, которые влияют на показатели их пищевой ценности и органолептические свойства [21]. Ассортимент жидких кисломолочных продуктов и напитков достаточно широк и во многом определяется региональными особенностями питания. К основным видам относятся: айран, ацидофилин,

варенец, йогурт, кефир, кумыс, простокваша, мечниковская простокваша, ряженка и др.

Разнообразие в ассортименте кисломолочных продуктов обусловлено использованием различного вида молочного сырья (молока различных сельскохозяйственных животных); применением различного режима тепловой обработки молока (пастеризация, топление, стерилизация, ультрапастеризация); видом микроорганизмов в составе закваски (различные виды молочнокислых бактерий, дрожжи, уксуснокислые бактерии), использованием наполнителей (фруктовых, плодово-ягодных), пищевых добавок, ингредиентов функциональной направленности: пробиотиков (бифидобактерии, пропионовокислые бактерии и др.), пребиотиков (инулин, лактулоза и др.), пищевых волокон, витаминов, минеральных веществ, полиненасыщенных жирных кислот и др. [22].

В кисломолочные продукты могут включаться штаммы пробиотиков, разрешенные к использованию у данной возрастной группы, доказавшие свою эффективность и безопасность (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus* и др.), придавая продуктам дополнительные свойства. В этих случаях в названии обогащенных кисломолочных продуктов появляется приставка «био»: биокефир, биойогурт, биотворог.

КМП могут быть получены в результате различных типов сквашивания (брожения) (табл. 1). К продуктам, полученным в результате только кисломолочного сквашивания, относятся йогурт, простокваша, ряженка, варенец. Путем смешанного брожения (молочнокислого и спиртового) производятся продукты на основе дрожжевых заквасок. Первым этапом молочно-спиртового брожения является гидролиз лактозы молочнокислыми бактериями с образованием молочной кислоты и последующим участием в процессе сквашивания дрожжевых грибов с образованием этилового спирта и углекислого газа. Продукты смешанного брожения, как правило, отличаются более высоким уровнем кислотности и более выраженный кисломолочный вкус – кефир, айран, мацони, кумыс,

● **Таблица 1.** Закваски, используемые при приготовлении кисломолочных продуктов [23]

● **Table 1.** Starters used for the production of FMPs [23]

Продукт	Закваска	Тип брожения
Кефир	Симбиотическая (молочнокислые стрептококки + дрожжи) <i>L. casei</i> ; <i>L. acidophilus</i> ; <i>L. paracasei</i> ; <i>L. fermentum</i> ; <i>K. marxianus</i> ; <i>S. unisporus</i> ; <i>Sac. cerevisiae</i>	Смешанное
Простокваша	Комплекс лактобактерий	Молочнокислое
Йогурт	<i>L. acidophilus</i> ; <i>L. bulgaricus</i> ; <i>L. rhamnosus</i> ; <i>L. plantarum</i> ; <i>L. helveticus</i> ; <i>L. casei</i> ; <i>L. fermentum</i> ; <i>S. thermophilus</i> ; <i>B. lactis</i>	
Ряженка	<i>Str. thermophilus</i>	
Ацидофилин	<i>L. acidophilus</i> + комплекс молочнокислых бактерий и/или кефирный грибок	В зависимости от используемой закваски

катык и др. по сравнению с произведенными исключительно молочнокислым путем.

Вкус продукта определяется не только исходным молочным сырьем (в частности, видом молока-сырья, полученного от различных сельскохозяйственных животных), но и микроорганизмами, входящими в состав заквасочных культур (табл. 2). Поскольку разные виды бактерий обладают различной кислотообразующей активностью, даже при изолированном молочнокислом брожении уровень кислотности продукта может различаться. К наиболее активным «кислотообразователям» относятся *Str. lactis*, *Str. thermophilus*, *L. acidophilus* [24].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Производство жидких кисломолочных продуктов и напитков осуществляется по единой технологической схеме резервуарным или термостатным способами. Применяемая высокотемпературная обработка молочной основы перед ферментацией гарантирует микробиологическую безопасность готового продукта. При данном режиме происходит и более полная денатурация сывороточных белков, что повышает влагоудерживающую способность казеина. Рекомендуются следующие температурные режимы: температура $87 \pm 2^\circ\text{C}$ с выдержкой 10–15 мин, $92 \pm 2^\circ\text{C}$ с выдержкой 2–8 мин, $96 \pm 2^\circ\text{C}$ с выдержкой 15–20 с.

Отличительными особенностями технологии варенца и ряженки является использование повышенных режимов тепловой обработки молока: для варенца – температура $97 \pm 2^\circ\text{C}$ с выдержкой 60 ± 20 мин (или использование стерилизованного молока), для ряженки – $97 \pm 2^\circ\text{C}$ с выдержкой не менее 3 ч. В результате продукты приобретают выраженный светло-кремовый цвет, характерный вкус и аромат топленого молока (происходит образование меланоидинов, карбонильных и других промежуточных соединений реакции Майяра, высвобождение SH-групп и др.).

Режимы сквашивания выбирают в зависимости от состава используемой закваски. Сквашивание осуществляют, как правило, при температуре, оптимальной для развития заквасочной культуры при использовании

моновидовых заквасок или многовидовых, в состав которых входят микроорганизмы, имеющие одинаковый температурный оптимум.

При использовании поливидовых заквасок, содержащих микроорганизмы с различными оптимальными температурами, при выборе режима сквашивания учитывают активность развития заквасочной культуры и свойства готового продукта.

Заключительный этап охлаждения, в процессе которого завершается формирование структуры продукта (физическое созревание), протекает после розлива и упаковывания продукта в холодильной камере при температуре $4 \pm 2^\circ\text{C}$.

Фруктово-ягодные наполнители, используемые при производстве продуктов, могут вноситься непосредственно в резервуар с частично охлажденным (до температуры $20\text{--}25^\circ\text{C}$) молочно-белковым сгустком в потоке с помощью специального устройства или с помощью дозатора в упаковку продукта [25].

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАДИЦИОННЫХ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Среди кисломолочных напитков в питании населения нашей страны традиционно большее распространение получили кефир и йогурт. «Кефир – это кисломолочный продукт, произведенный путем смешанного (молочнокислого и спиртового) брожения с использованием закваски, приготовленной на кефирных грибах, без добавления чистых культур молочнокислых микроорганизмов и дрожжей» (ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочных продуктов»)². По определению зарубежных авторов, кефир – это ферментированный напиток, который создается посредством «симбиотической ферментации молока молочнокислыми бактериями и дрожжами, содержащимися в экзополисахаридно-белковом комплексе, называемом кефирными грибами»³. Кефирные грибки содержат примерно 83% воды, 4–5% белков и 9–10% полисахарида, называемого кефираном. Молочнокислые

² Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/499050562>.

³ Информационно-технический справочник по наилучшим доступным технологиям. Производство напитков, молока и молочной продукции. М.: Бюро НТД; 2024. 251 с.

● **Таблица 2.** Характеристика распространенных кисломолочных продуктов, произведенных из молока различных сельскохозяйственных животных в результате различных типов брожения

● **Table 2.** Characteristics of common FMPs made from milk of various farm animals using different types of fermentation

Наименование продукта	Молочное сырье	Закваска
Кумыс	Кобылье молоко	Болгарская палочка, ацидофильная палочка, молочные дрожжи
Айран	Овечье молоко, козье молоко, коровье молоко	Молочнокислые бактерии и молочные дрожжи
Катык	Коровье молоко, козье молоко, овечье молоко/термически обработанное	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>
Мацони	Буйволиное молоко, овечье молоко, козье молоко, коровье молоко или их смесь	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>
Шубат	Верблюжье молоко	Болгарская палочка, молочные дрожжи
Кефир	Коровье молоко	Кефирные грибки, мезофильный стрептококк, молочнокислая палочка, уксусные бактерии и молочные дрожжи

бактерии (LAB) составляют основу микробной композиции продукта в количестве 10^8 – 10^9 КОЕ/г, в которую также входят уксуснокислые бактерии (AAB) (10^5 – 10^6 КОЕ/г зерна) и дрожжи (10^7 – 10^8 КОЕ/г зерна). Среди молочнокислых бактерий выделяют такие виды, как *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Tetragenococcus*, *Oenococcus*, *Cryptococcus*, *Streptococcus*. Уксуснокислые бактерии представлены *Acetobacter* и *Gluconobacter*. Наибольшее разнообразие представляет собой группа дрожжей: *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Issatchenkia*, *Torulaspora*, *Candida*, *Pichia*, *Kazachstaniana*, *Dekkera*, *Zygosaccharomyces*, *Gietrichum*, *Naumovozyma*.

Микробиологическая композиция продукта может меняться и зависит от таких факторов, как происхождение и хранение кефирных зерен, качества используемого молока, а также условий производства продукта, включая соотношение грибков и молока, время и температуру, при которых происходит процесс брожения. Более высокая температура дает более высокую кислотность, так же как большее присутствие кефирного грибка в исходной биомассе [26].

По данным отдельных зарубежных авторов, микроорганизмы, присутствующие в кефире, обладают пробиотическим потенциалом. Многочисленные виды бактерий, выделенные из кефира, демонстрируют высокую устойчивость к низкому pH и солям желчных кислот в желудочно-кишечном тракте и имеют способность к адгезии к эпителиальным клеткам кишечника и его колонизации, что характерно для пробиотиков [27].

Положительное влияние кефира на кишечный микробиом было широко продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях. Механизм воздействия, вероятно, включает несколько путей: прямое включение бактерий и дрожжей в состав микробиоты; антимикробное действие на различные штаммы патогенных бактерий и дрожжей, таких как *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* и *Candida albicans*, кроме того, положительное влияние на рост сахаролитической флоры [28]. Отдельные данные свидетельствуют о его способности ингибировать *Helicobacter pylori* [29, 30].

Отдельно можно выделить кефирные продукты, которые производятся также путем смешанного ферментирования. Использование молочнокислой закваски, как основной, и добавление культуры дрожжей, непосредственно входящих в состав кефирных грибков, позволяет добиться более мягкого вкуса у кефирных продуктов по сравнению с кефиром, произведенным по классической технологии с использованием кефирного грибка.

Йогурт – кисломолочный продукт с повышенным содержанием сухих обезжиренных веществ молока, вырабатываемый из обезжиренного или нормализованного по жиру и сухим веществам молока или молочных продуктов, подвергнутых тепловой обработке, с использованием закваски на термофильном стрептококке и болгарской палочке [31]. Содержание белка в йогуртах выше, чем в кефире и молоке, что связано с особенностями производственного процесса, однако это не отражается на усвоении продукта.

В последние годы отмечен рост интереса к биолактату – кисломолочному продукту, отличающемуся мягким вкусом за счет особенностей заквасочных культур. Продукт производится с использованием *Lactobacillus acidophilus*, который в процессе метаболизма ферментирует лактозу и глюкозу с образованием молочной и уксусной кислот, перекиси водорода и бактериоцина CH5, что оказывает тормозящее действие на рост условно-патогенных и патогенных микробов в просвете кишки [32].

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ

В питании ребенка раннего возраста рекомендовано использовать продукты промышленного выпуска, предназначенные для детского питания, которые отличаются от продуктов массового потребления более высокими требованиями к показателям качества и безопасности, исходному сырью и организации производства.

Технологические процессы производства детских кисломолочных продуктов обеспечивают оптимальное сквашивание, регулирующую кислотность и высокие органолептические характеристики, что требует особого внимания к подбору штаммов (табл. 3) [33].

Специализированный творог для детского питания имеет существенные преимущества по пищевой ценности по сравнению с продуктами массового производства, что во многом обусловлено процессом ультрафильтрации, используемым при его изготовлении, позволяющим сохранить ценный сывороточный пул белка.

В настоящее время в соответствии с методическими рекомендациями «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» 2019 г. детские неадаптированные кисломолочные продукты назначаются ребенку с 8-месячного возраста [34]. В этот период КМП способствуют поддержанию функционального состояния микробиоты кишечника, которая претерпевает серьезные изменения на фоне введения прикорма [35–37].

● **Таблица 3.** Заквасочные микроорганизмы, используемые при изготовлении кисломолочных продуктов детского питания

● **Table 3.** Starter bacteria used for the production of children's FMPs

Заквасочные культуры	Молочнокислые микроорганизмы
Симбиотическая кефирная закваска	Грибки кефирные – природная ассоциация лактококков, лактобацилл, лейконостоков, молочных дрожжей и уксуснокислых бактерий
Молочнокислые лактококки и стрептококки	<i>Str. thermophilus</i> , <i>Str. lactis</i> , <i>Str. lactis cremoris</i>
Лактобактерии	<i>L. helveticus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. bulgaricus</i>
Творожная закваска	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> biovar <i>diacetylactis</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>cremoris</i>

До конца первого года жизни ассортимент кисломолочных продуктов ограничен кефиром, йогуртом, био-лактом и пастообразным продуктом – творогом, которые выпускаются как с натуральными фруктовыми наполнителями, так и без них. Жидкие кисломолочные продукты вводятся ребенку в объеме не более 200 мл/сут, а детский творог – в количестве не более 50 г/сут.

По показаниям, в частности при снижении нутритивного статуса у детей с различными заболеваниями, творог может быть назначен врачом в более раннем возрасте – с 6 мес. как альтернатива или в дополнение к специализированным продуктам с повышенным содержанием белка.

После года ассортимент КМП постепенно расширяется, однако сохраняется целесообразность использования специализированных детских продуктов промышленного производства. Для детей старше 12 мес. создана специализированная ряженка для детского питания, особая технология производства которой позволяет сократить время

томления и, таким образом, ограничив реакцию Майяра, минимизировать в готовом продукте присутствие компонентов деградации белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кисломолочные продукты вносят существенный вклад в формирование рациона питания детского населения, и необходимо рационально использовать заложенный в них потенциал. Специализированная кисломолочная продукция детского питания, отвечающая повышенным требованиям к качеству и безопасности, позволяет включать КМП в рационы питания детей уже с первого года жизни и сохраняет свои преимущества все последующие периоды детства.



Поступила / Received 20.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2024

Принята в печать / Accepted 11.10.2024

Список литературы / References

- Phillips JA. Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025. *Workplace Health Saf.* 2021;69(8):352–395. <https://doi.org/10.1177/21650799211026980>.
- Vissers PAJ, Streppel MT, Feskens EJM, de Groot LCPGM. The Contribution of Dairy Products to Micronutrient Intake in The Netherlands. *J Am Coll Nutr.* 2011;30(Suppl. 5):415S–421S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2011.10719985>.
- Górska-Warszewicz H, Rejman K, Laskowski W, Czacotko M. Milk and Dairy Products and Their Nutritional Contribution to the Average Polish Diet. *Nutrients.* 2019;11:1771. <https://doi.org/10.3390/nu11081771>.
- 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://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4907/optimizatsii-pitaniya-detey-v-vozraste-1-god-3-let-v-rf.pdf>.
- Pfeuffer M, Watzl B. Nutrition and health aspects of milk and dairy products and their ingredients. *Ernahr. Umsch Sci Res.* 2018;65:22–33. <https://doi.org/10.4455/eu.2018.006>.
- Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):93–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x>.
- Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition.* 2014;30(6):619–627. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.011>.
- Dror DK, Allen LH. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. *Nutr Rev.* 2014;72(2):68–81. <https://doi.org/10.1111/nure.12078>.
- Douglas A, Barr S, Reddy S, Summerbell CD. A critical review of the role of milk and other dairy products in the development of obesity in children and adolescents. *Nutr Res Rev.* 2019;32(1):106–127. <https://doi.org/10.1017/S0954422418000227>.
- Elif Öztürk M, Ankara YA. The effects of milk and yogurt consumption on the anthropometric measurements of adolescents. *Prog Nutr.* 2019;21(2 Suppl.):101–106. <https://doi.org/10.23751/pn.v21i2-S.6601>.
- Dor C, Stark AH, Dichtiar R, Keinan-Boker L, Shimony T, Sinai T. Milk and dairy consumption is positively associated with height in adolescents: Results from the Israeli National Youth Health and Nutrition Survey. *Eur J Nutr.* 2022;61(1):429–438. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02661-6>.
- Firat YY, Inanc N, Soylu M, Basmisirli E, Capar AG, Aykemat Y. Relationship Between Dairy Consumption and Abdominal Obesity. *J Am Nutr Assoc.* 2022;41(6):569–576. <https://doi.org/10.1080/07315724.2021.1927883>.
- Hamulka J, Czarniecka-Skubina E, Górnicka M, Gębski J, Leszczyńska T, Gutkowska K. What Determinants Are Related to Milk and Dairy Product Consumption Frequency among Children Aged 10–12 Years in Poland? Nationwide Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2024;16(16):2654. <https://doi.org/10.3390/nu16162654>.
- Beltrán-Barrientos LM, Hernández-Mendoza A, Torres-Llanez MJ, González-Córdova AF, Vallejo-Córdova B. Invited review: Fermented milk as antihypertensive functional food. *J Dairy Sci.* 2016;99(6):4099–4110. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10054>.
- Marshall TA, Van Buren JM, Warren JJ, Cavanaugh JE, Levy SM. Beverage Consumption Patterns at Age 13 to 17 Years Are Associated with Weight, Height, and Body Mass Index at Age 17 Years. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117:698–706. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.01.010>.
- Mayer-Davis E, Leidy H, Mattes R, Naimi T, Novotny R, Schneeman B et al. *Beverage Consumption and Growth, Size, Body Composition, and Risk of Overweight and Obesity: A Systematic Review.* Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35349233>.
- Garrote GL, Abraham AG, De Antoni GL. Inhibitory power of kefir: the role of organic acids. *J Food Prot.* 2000;63(3):364–369. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-63.3.364>.
- Šikić-Pogačar M, Turk DM, Fijan S. Knowledge of fermentation and health benefits among general population in North-eastern Slovenia. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1695. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14094-9>.
- Hazra T, Gandhi K, Das A. Nutritive value and health benefit of fermented milks. *Res Rev J Dairy Sci Technol.* 2013;2(3):25–28. Available at: <https://sciencejournals.stmjournals.in/index.php/RRJoDST/article/view/859>.
- Ладодо КС. Кисломолочные продукты в питании детей. М.; 2019. С. 16–32.
- Widyastuti Y, Febriantosa A, Tidona F. Health-promoting properties of Lactobacilli in fermented dairy products. *Front Microbiol.* 2021;12:673890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.673890>.
- Степанова Л.И. Справочник технолога молочного производства. Технология и рецептуры. В трех томах. Т. 1. Цельномолочные продукты. Производство молока и молочных продуктов (СанПиН 2.3.4. 551-96). 2-е изд. СПб.: Гиорд; 2004. 378 с.
- Jang HJ, Lee NK, Paik HD. Overview of Dairy-based Products with Probiotics: Fermented or Non-fermented Milk Drink. *Food Sci Anim Resour.* 2024;44(2):255–268. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2023.e83>.
- García-Burgos M, Moreno-Fernández J, Alférez MJM, Díaz-Castro J, López-Aliaga I. New perspectives in fermented dairy products and their health relevance. *J Funct Foods.* 2020;72:104059. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104059>.
- Федоренко ВФ (ред.). *Технологические процессы и оборудование, применяемые при производстве молочной продукции: научный аналитический обзор.* М.: ФГБНУ «Росинформагро-тех»; 2016.
- Bengoa AA, Iraporda C, Garrote GL, Abraham AG. Kefir micro-organisms: their role in grain assembly and health properties of fermented milk. *J Appl Microbiol.* 2019;126(3):686–700. <https://doi.org/10.1111/jam.14107>.
- Golowczyc MA, Gugliada MJ, Hollmann A, Delfederico L, Garrote GL, Abraham AG et al. Characterization of homofermentative lactobacilli isolated from kefir grains: potential use as probiotic. *J Dairy Res.* 2008;75(2):211–217. <https://doi.org/10.1017/S0022029908003117>.
- Lawrence K, Fibert P, Hobbs J, Myrissa K, Toribio-Mateas MA, Quadri F et al. Randomised controlled trial of the effects of kefir on behaviour, sleep and the microbiome in children with ADHD: a study protocol. *BMJ Open.* 2023;13:e071063. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071063>.
- Arslan S. A review: Chemical, microbiological and nutritional characteristics of kefir. *CyTA J Food.* 2015;13:340–345. <https://doi.org/10.1080/19476337.2014.981588>.
- Apalowo OE, Adegoye GA, Mbogori T, Kandiah J, Obuotor TM. Nutritional Characteristics, Health Impact, and Applications of Kefir. *Foods.* 2024;13:1026. <https://doi.org/10.3390/foods13071026>.
- Meybodi NM, Mortazavian AM, Arab M, Nematollahi A. Probiotic viability in yoghurt: A review of influential factors. *Int Dairy J.* 2020;109:104793. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104793>.

32. Meng L, Li S, Liu G, Fan X, Qiao Y, Zhang A et al. The nutrient requirements of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and their application to fermented milk. *J Dairy Sci.* 2021;104(1):138–150. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18953>.
33. Bourrie BC, Willing BP, Cotter PD. The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. *Front Microbiol.* 2016;7:647. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00647>.
34. Баранов АА, Тутельян ВА, Чумакова ОВ, Фисенко АП, Никитюк ДБ, Намазова-Баранова ЛС и др. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации. М.; 2019. 112 с. Режим доступа: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
35. Krebs NF, Sherlock LG, Westcott J, Culbertson D, Hambidge KM, Feazel LM et al. Effects of different complementary feeding regimens on iron status and enteric microbiota in breastfed infants. *J Pediatr.* 2013;163(2):416–423. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.024>.
36. Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, Relman DA, Lebrilla CB, Mills DA, Gordon JL. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature.* 2016;535(7610):48–55. <https://doi.org/10.1038/nature18845>.
37. Laursen MF, Andersen LB, Michaelsen KF, Mølgaard C, Trolle E, Bahl MI, Licht TR. Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity. *mSphere.* 2016;1(1):e00069-15. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00069-15>.

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:

Пырьева Екатерина Анатольевна, к.м.н., заведующая лабораторией возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; доцент кафедры диетологии и нутрициологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; pyrieva@ion.ru

Сафронова Адия Ильгизовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; sai1509@yandex.ru

Георгиева Ольга Валентиновна, к.т.н., старший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; georgieva@ion.ru

Скворцова Вера Алексеевна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры неонатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; skvortsova@nczd.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Pyrieva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Age-Relative Nutrition, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; Associate Professor of the Department of Dietetics and Nutrition, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; pyrieva@ion.ru

Adilya I. Safronova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for Age-Relative Nutrition, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; sai1509@yandex.ru

Olga V. Georgieva, Cand. Sci. (Eng.), Senior Research Fellow of the Laboratory for Age-Relative Nutrition, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; georgieva@ion.ru

Vera A. Skvortsova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Laboratory of Nutrition of Healthy and Sick Children, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; Professor of the Department of Neonatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; skvortsova@nczd.ru

Циститы вирусной этиологии у детей с точки зрения уролога

С.С. Никитин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Н.Б. Гусева^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

С.А. Кононова¹, svetlanakononova51@gmail.com

¹ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

² Детская республиканская больница имени И.Н. Григovichа; 185002, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29

⁵ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Разработка отечественных клинических рекомендаций по лечению детей с рецидивирующей инфекцией мочевых путей и циститами была практически завершена к 2019 г. Но высокий уровень осложнений вирусной и инфекционной природы во время пандемии коронавирусной инфекции внес существенные коррективы в диагностический и лечебный комплекс ведения таких пациентов. Клинические рекомендации представлены по инфекции мочевых путей у детей, в которые включены как циститы, так и пиелонефриты. Исключительно по циститам имеются только клинические рекомендации «Цистит у женщин». В определении острого цистита в клинических рекомендациях по инфекции мочевых путей у детей указано на бактериальное происхождение воспаления. При этом подразумевается, что наиболее распространенными возбудителями циститов являются *E. coli* и другие представители кишечной группы. В практике детского уролога встречаются наблюдения, когда обращаются пациенты с характерными для цистита жалобами на фоне или после перенесенных вирусных инфекций. При этом у пациентов, за небольшим исключением, выявляются нормальные результаты анализов мочи, а в наблюдениях, когда диагностический процесс доходит до проведения цистоскопии, на слизистой выявляется гиперемия и гиперплазия эпителия, не характерная для бактериальной этиологии цистита. Учитывая особенности строения стенки мочевого пузыря у детей, считаем важным понимание именно этиологии цистита. В статье приводится описание особенностей цистита, вызванного различными вирусами: вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, папиллома-вирусной инфекцией, полиомавирусом и коронавирусом. Ярко выраженных отличий в проявлениях цистита коронавирусной этиологии пока не выявлено. Клинически он проявляется, как и цистит бактериальной этиологии, симптомами нижних мочевых путей: императивными позывами, дизурией, ноктурией. Для окончательной редакции клинических рекомендаций по лечению детей с циститом и профилактике осложнений со стороны верхних мочевых путей при бактериальных, вирусных и иных инфекционных заболеваниях следует проанализировать опыт урологов и хирургов.

Ключевые слова: цистит, инфекция нижних мочевых путей, герпес, цитомегаловирус, папиллома-вирус, полиомавирус, коронавирус, дети

Для цитирования: Никитин СС, Гусева НБ, Кононова СА. Циститы вирусной этиологии у детей с точки зрения уролога. *Медицинский совет*. 2024;18(19):146–151. <https://doi.org/10.21518/ms2024-377>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cystitis of viral etiology in children from the point of view of a urologist

Sergei S. Nikitin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

Svetlana A. Kononova¹, svetlanakononova51@gmail.com

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

² Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185002, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia

⁵ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

The development of Russian clinical guidelines for the treatment of children with recurrent urinary tract infection and cystitis was almost completed by 2019. But the high level of complications of viral and infectious nature during the coronavirus pandemic has made significant adjustments to the diagnostic and therapeutic complex of management of such patients.

Clinical recommendations are presented for urinary tract infections in children, which include both cystitis and pyelonephritis. Exclusively for cystitis, there are only clinical recommendations “Cystitis in women”. Cystitis is classified according to various signs: etiology, course, primary lesion and complicated forms. In determining acute cystitis in clinical recommendations for urinary tract infection in children, the bacterial origin of inflammation is indicated. It is assumed that the most common causative agents of cystitis are *E. coli* and other representatives of the intestinal group. In the practice of a pediatric urologist, there are observations when patients with complaints characteristic of cystitis are treated against or after viral infections (respiratory viral, and in recent years, including against the background of a new coronavirus infection). At the same time, with a few exceptions, normal results of urine tests are revealed in patients, and in observations when the diagnostic process comes to cystoscopy, hyperemia and hyperplasia of the epithelium, not characteristic of the bacterial etiology of cystitis, is detected on the mucosa (usually in the lower part of the Lieto triangle and in the neck of the bladder). Taking into account the peculiarities of the structure of the bladder wall in children, we consider it important to understand the etiology of cystitis. The article describes the features of cystitis caused by various viruses: herpes simplex virus, cytomegalovirus, papillomavirus infection, polyomavirus and coronavirus. For the final revision of clinical recommendations for the treatment of children with cystitis and the prevention of complications from the upper urinary tract in bacterial, viral and other infectious diseases, the experience of urologists and surgeons should be analyzed.

Keywords: cystitis, lower urinary tract infection, herpes, cytomegalovirus, papillomavirus, polyomavirus, coronavirus, children

For citation: Nikitin SS, Guseva NB, Kononova SA. Cystitis of viral etiology in children from the point of view of a urologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):146–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-377>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острым циститом в отечественной педиатрической практике называют воспалительное заболевание мочевого пузыря бактериального происхождения – такое определение дано в клинических рекомендациях (КР) 2021 г. В европейских рекомендациях нет указания на бактериальное происхождение цистита. Европейские эксперты используют такое определение цистита: «воспаление слизистой мочевого пузыря, сопровождаемое такими симптомами, как дизурия, странгурия, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, неприятный запах мочи, недержание, гематурия и надлобковая боль» [1, 2]. Следовательно, определение содержит клинические составляющие цистита.

ЭТИОЛОГИЯ И ФОРМЫ ЦИСТИТА

По этиологии выделяют инфекционный (бактериальный) и неинфекционный (лекарственный, лучевой, токсический, химический, аллергический, травматический и др.) цистит. По течению цистит делят на острый и рецидивирующий (хронический), в котором выделяют фазы обострения и ремиссии. Выделяют также первичный (неосложненный) цистит (самостоятельное заболевание, возникающее на фоне условно-нормального пассажа мочи у женщин 18–45 лет без сопутствующих заболеваний) и вторичный (осложненный) у всех остальных, т. е. возникающий на фоне уродинамических нарушений и как осложнение другого заболевания: туберкулез, камни, опухоли мочевого пузыря, когда повышен риск неэффективности эмпирически назначенной антибактериальной терапии. По определению, бактериальный цистит – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке. С учетом имеющихся у взрослых КР очевидным шагом будет сравнение стратегии ведения детей и взрослых с бактериурией.

У взрослых пациентов с типичными симптомами микробное число 10^2 – 10^3 КОЕ/мл может быть приемлемым, если выделена монокультура [3]. Очень важно отличать бессимптомную бактериурию от симптоматической инфекции нижних мочевых путей, т. е. цистита. Колонизация мочевыводящих путей и, соответственно, наличие бактерий в моче без клинических проявлений определяются как асимптоматическая бактериурия (АСБ). АСБ диагностируется в случае выделения одного или более видов бактерий, растущих в моче с количеством $\geq 10^5$ КОЕ/мл или $\geq 10^8$ КОЕ/мл, независимо от наличия пиурии, при отсутствии признаков и симптомов, присущих инфекции мочевых путей (ИМП). Бессимптомная бактериурия (комменсальная колонизация) может защищать от суперинфекции вирулентными уропатогенами [4].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИСТИТА У ДЕТЕЙ

В отличие от взрослых у детей слизистая оболочка мочевого пузыря имеет возрастные особенности: переходный эпителий более тонкий, меньше желез в стенке. Подслизистая оболочка состоит из соединительной ткани, которая выражена хорошо и занимает большую часть стенки мочевого пузыря. Стенка пузыря хорошо васкуляризирована, длина интрамурального отдела мочеточника короче, чем у взрослых. В этой связи бактериальная инфекция мочевых путей в сочетании с общим воспалительным процессом даже в небольшой концентрации дает манифестацию цистита [5].

Большинство исследований по проблеме циститов у детей посвящено воспалению именно бактериальной природы. Известно, что наиболее распространенным возбудителем циститов является *Escherichia coli*. При этом довольно часто выявляются и другие возбудители из кишечной группы [6, 7]. Кроме того, имеются сообщения об увеличении частоты встречаемости *Streptococcus pneumoniae* и *Hemophilus influenza* при циститах у детей с дефицитом IgA [8].

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ЦИСТИТ

В практике детского уролога встречаются наблюдения, когда обращаются пациенты с характерными для цистита жалобами на фоне или после перенесенных вирусных инфекций (респираторно-вирусных, а в последние годы в т. ч. и на фоне новой коронавирусной инфекции). При этом у пациентов, за некоторым исключением, выявляются нормальные результаты анализов мочи, а в наблюдениях, когда диагностический процесс доходит до проведения цистоскопии, на слизистой (обычно в нижней части треугольника Лъето и в области шейки мочевого пузыря) выявляется гиперемия и гиперплазия эпителия, не характерная для бактериальной этиологии цистита. Увеличение частоты таких наблюдений побудило нас изучить современное состояние вопроса по вирусным циститам у детей и опубликовать литературный обзор.

Вирус простого герпеса. Одним из вариантов вирусного цистита является поражение вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ). Эпителий мочевого пузыря чувствителен к поражению ВПГ, имеются описания наблюдений острого геморрагического цистита, вызванного ВПГ, а также хронического рецидивирующего цистита [9]. При проведении цистоскопии можно выявить и характерные герпетические пузырьковые высыпания, но чаще цистоскопия проводится уже вне обострения и на месте высыпаний визуализируются отцветающие геморрагические элементы.

Кроме поражения слизистой мочевого пузыря при ВПГ-инфекции, выявляется и поражение уретры. Поражение уретры возможно ВПГ как 2-го, так и 1-го типа [9]. Герпетические уретриты преимущественно встречаются у подростков – мальчиков в 16–17-летнем возрасте, а наиболее распространенный путь передачи половой. При этом пациенты предъявляют жалобы на боли при мочеиспускании, жжение в уретре. Стандартные методы лечения, которые назначаются при первом обращении (преимущественно антибактериальная терапия), малоэффективны, и их действие непродолжительно. Проблема в длительности диагностического поиска – первоначально применяют методы неинвазивной диагностики, стараясь ограничиться выполнением ультразвуковых и лабораторных исследований. Цистоуретроскопия выполняется уже после второго-третьего рецидива, что объясняется необходимостью госпитализации, использования наркоза при данной манипуляции. При этом характерных герпетических везикул уже, как правило, нет. Выявляется гиперемия в уретре, легкая травматизация и кровоточивость, иногда фибрин на слизистой.

Диагностика герпетической инфекции заключается в прямом выявлении вируса в очаге или антител против ВПГ серологическими исследованиями. Для прямого выявления вируса используют мазки из основания высыпаний с последующими несколькими вариантами диагностики. Среди них культуральное исследование, ферментативный иммуносорбентный анализ (выявление антигенов ВПГ), методы иммунофлюоресценции и амплификации нуклеиновых кислот вируса. Антитела к ВПГ можно выявить только через 8–12 нед. после начала болезни.

При лечении цистита и уретрита герпетической этиологии используют противовирусные средства: ацикловир, валацикловир, фамцикловир.

Цитомегаловирусная инфекция – инфекционное заболевание, вызванное герпесвирусом 5-го типа *Cytomegalovirus*, характеризующееся полиморфной клинической симптоматикой и специфичной морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток (ЦМК) на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов. Цитомегаловирус (ЦМВ) – наиболее частый возбудитель врожденной инфекции¹. ЦМВ тропен к эндотелию почечных сосудов и чашечно-лоханочной системы. Активация ЦМВ-инфекции может являться причиной развития острого пиелонефрита, в процессе развития которого активируются условно-патогенные бактерии, присутствующие в моче. По данным Р.А. Ушаковой и соавт., рецидивирующее течение инфекции мочевых путей может у детей формироваться после перенесенной респираторно-вирусной инфекции ЦМВ-этиологии. При этом на фоне длительной лихорадки выявляется гепатомегалия, нормохромная анемия и моноцитоз [10].

Папиллома-вирусная инфекция. В литературе представлено явно недостаточное количество работ по связи папиллома-вирусной инфекции и цистита у детей и подростков. Х.С. Ибиишев и соавт. приводят в своих исследованиях описание эндоскопической картины при папиллома-вирусной инфекции у женщин. Характерны очаговые или диффузные экзофитные белесоватые или белесовато-серые, слегка возвышающиеся изменения слизистой мочевого пузыря, локализующиеся преимущественно в зоне треугольника Лъето. Они могут сочетаться с сосудистыми изменениями слизистой. В 55% случаев авторы выявляли папиллярные вегетации в области шейки и треугольника Лъето, которые дифференцировали с папиллярной уротелиальной карциномой. При этом наличие папиллома-вирусной инфекции подтверждалось методом ПЦР – мочи и биоптата слизистой мочевого пузыря. При гистологическом исследовании выявляли папиллярную сквамозную гиперплазию с койлоцитозом и светлой цитоплазмой, а также наличие хронического воспалительного процесса, полнокровия, гиперплазии уротелия и очаговой плоскоклеточной метаплазии с пикнозом [11, 12].

Для цистита папиллома-вирусной этиологии характерны боли в нижних отделах живота, императивные позывы к мочеиспусканию. В анализах мочи регистрируется лейкоцитурия и микрогематурия, а методом ПЦР в моче выявляется папиллома-вирус [11].

Бетаполиомавирусная инфекция при определенных условиях может быть возбудителем геморрагического цистита. Полиомавирус распространен повсеместно, первичная инфекция обычно протекает в детском возрасте субклинически в виде проявлений респираторно-вирусной инфекции, возможно, с поражением миндалин (источником является больной человек или носитель вируса, основной путь передачи – воздушно-капельный) [13, 14].

¹ Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией. 2015. 33 с. Режим доступа: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/pediatrics_dept/posobija/CMVI_u_detei_2015.pdf.

Далее гематогенным путем вирус распространяется в другие органы и ткани и обычно не представляет серьезной угрозы [15]. Реактивация вируса происходит при иммунодефицитных состояниях, при проведении иммуносупрессивной терапии, особенно после трансплантации почки и стволовых клеток. У реципиентов трансплантации почки развитие виремии происходит в 1,5–33% наблюдений, наиболее часто в первый год после трансплантации [16, 17]. Высокая концентрация вируса в моче обуславливает развитие геморрагического цистита. По данным S. Cesaro et al., после трансплантации стволовых клеток у детей геморрагический цистит развивается в 8–25% наблюдений, а после трансплантации почки – 8–20% [18]. Геморрагический цистит сопровождается дизурическими проявлениями, а выраженность гематурии может быть различной, до образования сгустков крови в мочевом пузыре [13]. Диагноз геморрагического цистита бетаполиомавирусной этиологии правомочен при наличии трех признаков: дизурии, макрогематурии и высокой концентрации бетаполиомавируса в моче [18]. Исследование бетаполиомавируса в моче проводится методом ПЦР-диагностики. Резюмируя изложенное, риски полиомавирусного цистита выявляются у пациентов после трансплантации почки и стволовых клеток. В популяции здоровых детей нет серьезных опасений по развитию циститов, обусловленных полиомавирусной инфекцией.

Цистит и коронавирусная инфекция. В настоящее время появляются сообщения о выделении коронавируса с мочой и о возможной связи появления цистита с коронавирусной инфекцией [19–21]. Появились даже термины «мочевые симптомы de novo» и «ассоциированный цистит COVID-19» [22]. Однако в 2020 г. опубликован материал W. Wang et al., показывающий определенные противоречия по этой позиции: в анализах мочи 72 больных коронавирусом вирус в моче выявлен не был [23]. Мы в своей практике видим пациентов – детей, у которых в острый период или практически сразу после выздоровления появляются симптомы нижних мочевых путей – клиника острого цистита с императивными позывами, чувством неполного опорожнения, поллакиурией. Такие проявления у взрослых пациентов описаны L.E. Lamb et al., N. Dhar et al. [24, 25]. А.В. Новицкий и соавт. опубликовали наблюдение инкрустирующего цистита у женщины 51 года после перенесенной тяжелой коронавирусной инфекции [26].

Если обратиться к теоретическим основам – может ли коронавирус оказывать какое-либо действие на органы мочевыделительной системы, то здесь выявляется определенная связь. По структуре SARS-CoV-2 – это белок, имеющий сродство к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2). Данное сродство определяет возможность клеток, экспрессирующих АПФ-2, являться клетками-мишенями для коронавируса [27]. Клетки, экспрессирующие АПФ-2, выявляются в эпителии мочевого пузыря и в проксимальных извитых канальцах нефрона [28]. Кроме того, рецепторы АПФ-2 выявляются в яичке [29]. Исходя из изложенного, все области присутствия рецепторов АПФ-2 могут поражаться коронавирусом. Так, хорошо известно острое повреждение почек

коронавирусной этиологии, встречаются и коронавирусные орхиты. Соответственно, и цистит коронавирусной этиологии – вполне реальное заболевание. При цистите коронавирусной этиологии выделяется вирус с мочой. Теоретически выделение вируса с мочой можно объяснить и поражением проксимальных извитых канальцев. Но дифференциальная диагностика цистита с острым повреждением почек не представляет трудностей: клиника цистита, коронавирусная инфекция, нормальные показатели креатинина, мочевины, диуреза и выделение вируса с мочой. Клинические проявления цистита при коронавирусной инфекции не отличаются от таковых при циститах бактериальной этиологии – это симптомы нижних мочевых путей: императивные позывы, дизурия, ноктурия.

Говоря о коронавирусной инфекции и цистите, хочется привести еще две интересные работы. Дизурические проявления при коронавирусной инфекции могут быть связаны также и с психосоматическими причинами [30]. Такой клинический пример показан И.Ю. Дороженок – проявления гиперактивного мочевого пузыря при коронавирусной инфекции у молодой женщины с расстройством адаптации, нозогенной депрессивной реакцией [31]. Есть сведения, что и, наоборот, при цистите на фоне коронавирусной инфекции выявляются психотические нарушения [32].

Некоторые моменты дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных циститов представлены в *таблице*.

● **Таблица.** Дифференциальная диагностика вирусных и бактериальных циститов у детей

● **Table.** Differential diagnosis of viral and bacterial cystitis in children

Критерии диагностики	Вирусный цистит	Бактериальный цистит
Возбудители	ВПГ, CMV, папиллома-вирус, полиомавирус, коронавирус	<i>E. coli</i> и другие представители кишечной группы
Путь передачи	Половой, гематогенный (но первично – воздушно-капельный)	Восходящая инфекция
Провоцирующие факторы	Переохлаждение, перенесенные респираторно-вирусные инфекции	Гигиенические проблемы, переохлаждение
Особенности клиники	Клиника цистита классическая и часто геморрагический цистит	Классическая клиника цистита
Анализ мочи	Норма	Лейкоцитурия
Эффективность антибактериальной терапии	Нет или эффект неполный и нестойкий	Да
Использование М-холиноблокаторов	Целесообразно	При выраженных клинических проявлениях
Данные цистоскопии	Геморрагические элементы, пузырьковая сыпь, гиперплазия слизистой	Гиперемия, гранулы и буллы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения возможность вирусного поражения слизистой мочевого пузыря. Вероятно, определение цистита в этой связи можно скорректировать, удалить термин «бактериального происхождения». Классическими вирусными возбудителями цистита являются ВПГ, ЦМВ, папиллома- и бетаполиома-вирусы, к которым в последние годы присоединился коронавирус. Исследование на вирусы целесообразно при наличии клиники цистита и нормальных результатах анализов мочи, при наличии геморрагического цистита. Патогенетическая терапия при вирусном цистите будет заключаться в проведении соответствующей противовирусной терапии, назначение которой целесообразно выполнять урологам вместе с инфекционистом. Антибактериальная терапия при вирусном цистите является

малоэффективной, поэтому при точной дифференцировке этиологии цистита ее применение нужно ограничить.

Подавляющее большинство случаев острой ИМП заканчивается выздоровлением. Но не цистит, который при неправильном ведении приходит в постоянно рецидивирующее течение без возможности излечения. В этой связи КР по лечению детей с инфекцией мочевой системы были отредактированы и увидели свет. Цистит указан в рекомендациях среди остальных нозологий, отдельно диагностического и лечебного формата алгоритмом в настоящий момент не сформировано [33]. Необходимость консолидации опыта работы педиатров, детских нефрологов, детских урологов, детских хирургов требуется для скорейшего формирования отечественных КР по лечению детей с циститом.



Поступила / Received 25.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2024

Принята в печать / Accepted 30.08.2024

Список литературы / References

- Захарова ИН, Мачнева ЕБ, Мумладзе ЭБ, Ивахненко ЮИ. Диагностика и лечение инфекции мочевых путей у детей: что нового? *Медицинский совет*. 2017;(1):180–185. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-180-185>.
- Zaharova IN, Machneva EB, Mumladze EB, Ivahnenko Yul. Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children: what's new? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-180-185>.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Tekgöl S; European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children:EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546–558. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007>.
- Перепапова ТС, Козлов РС, Руднов ВА, Сняжкова ЛА. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: федеральные клинические рекомендации. М.: Изд-во Прима-Принт; 2017. 72 с.
- Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83–e110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>.
- Длин ВВ, Османов ИМ, Чугунова ОЛ, Корсунский АА (ред.). *Инфекция мочевой системы у детей*. М.: Изд-во ООО «М-Арт»; 2017. 384 с.
- Захарова ИН, Османов ИМ, Мумладзе ЭБ, Свиницкая ВИ, Бекмурзаева ГБ. Инфекция мочевых путей у детей: что нужно знать педиатру и нефрологу. *Медицинский совет*. 2015;(14):114–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-114-118>.
- Zaharova IN, Osmanov IM, Mumladze EB, Svincickaya VI, Bekmurzaeva GB. Urinary tract infection in children: what a pediatrician and a nephrologist need to know. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-114-118>.
- Никитин СС, Гусева НБ, Никитин ВС. Сохранил ли E. coli свои лидирующие позиции как возбудитель инфекции мочевых путей у детей? *Медицинский совет*. 2023;17(1):110–117. <https://doi.org/10.21518/ms2022-020>.
- Nikitin SS, Guseva NB, Nikitin VS, Will E. Coli retain its leading position as a causative agent of urinary tract infection in children? *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-020>.
- Гусева НБ, Продеус АП, Корсунский АА, Гаткин ЕЯ, Корсунский ИА, Федорова ЛА и др. Комплексное лечение рецидивирующего цистита при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у девочек. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(1):209–211. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=356§ion=4853>.
- Guseva NB, Prodeus AP, Korsunskij AA, Gatkin EYa, Korsunskij IA, Fedorova LA et al. Complex treatment of recurrent cystitis in neurogenic bladder dysfunction in girls. *Pediatr iya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2017;96(1):209–211. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=356§ion=4853>.
- Гомберг МА, Винаров АЗ, Евдокимов ВВ. Герпетическая инфекция в урологической практике. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*. 2012;(5):6–9. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/gerpeticheskaya_infektsiya_v_urologicheskoy_praktike.html.
- Gomberg M.A., Vinarov A.Z., Evdokimov V.V. Herpetic infection in urological practice. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology*. 2012;(5):6–9. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/gerpeticheskaya_infektsiya_v_urologicheskoy_praktike.html.
- Ушакова РА, Бочкарева СП, Панкратова ИБ. Современные аспекты диагностики инфекции мочевыводящих путей у детей первых двух лет жизни: ретроспективный анализ серии случаев. *Доктор.Ру*. 2021;20(10):54–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-54-60>.
- Ushakova RA, Bochkareva SP, Pankratova IB. Modern aspects of the diagnosis of urinary tract infection in children of the first two years of life: a retrospective analysis of a series of cases. *Doktor.Ru*. 2021;20(10):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-54-60>.
- Ибишев ХС, Крахоткин ДВ, Васильев АА, Крайний ПА. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей вирусной этиологии. *Вестник урологии*. 2017;5(1):26–31. <https://doi.org/10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31>.
- Ibisev HS, Krahotkin DV, Vasil'ev AA, Krajnij PA. Recurrent infection of the lower urinary tract of viral etiology. *Vestnik Urologii*. 2017;5(1):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31>.
- Ибишев ХС, Крахоткин ДВ, Лаптева ТО, Тодоров СС, Рябенченко НН, Манцов АА, Коган МИ. Эндоскопические и морфологические признаки хронического рецидивирующего папилломатозного цистита. *Урология*. 2021;(3):45–49. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.45-49>.
- Ibisev HS, Krahotkin DV, Lapteva TO, Todorov SS, Ryabenchenko NN, Mancov AA, Kogan MI. Endoscopic and morphological signs of chronic recurrent papillomavirus cystitis. *Urologiya*. 2021;(3):45–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.45-49>.
- Furmaga J, Kowalczyk M, Zapolski T, Furmaga O, Krakowski L, Rudzki G et al. BK Polyomavirus – Biology, Genomic Variation and Diagnosis. *Viruses*. 2021;13(8):1502. <https://doi.org/10.3390/v13081502>.
- Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):503–528. <https://doi.org/10.1128/CMR.00074-16>.
- Helle F, Brochet E, Handala L, Martin E, Castelain S, Francois C, Duverlie G. Biology of the BKPyV: An Update. *Viruses*. 2017;9(11):327. <https://doi.org/10.3390/v9110327>.
- Hsiao CY, Pilmore HL, Zhou L, de Zoysa JR. Outcomes of renal transplant recipients with BK virus infection and BK virus surveillance in the Auckland region from 2006 to 2012. *World J Nephrol*. 2016;5(6):497–506. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i6.497>.
- Прилепская ДР, Домонова ЭА. Систематический обзор. Современные представления об инфекции, вызываемой *Betapolyomavirus hominis*. *Журнал инфектологии*. 2023;15(2):24–34. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-24-34>.
- Prilepskaya DR, Domonova EA. A systematic review. Current understanding of the infection caused by *Betapolyomavirus hominis*. *Jurnal Infekologii*. 2023;15(2):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-24-34>.
- Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H et al.; ECIL-6 Group. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):12–21. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx324>.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human

- organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
20. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. *J Med Virol.* 2020;92(9):1676–1680. <https://doi.org/10.1002/jmv.25936>.
 21. Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):991–993. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1760144>.
 22. Берников АН, Куприянов ЮА, Строганов РВ, Арефьева ОА, Ходырева ЛА, Зайцев АВ. Симптомы нижних мочевых путей и COVID-19. *Урология.* 2021;(5):78–83. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.5.78-83>.
 23. Bernikov AN, Kupriyanov YuA, Stroganov RV, Arefeva OA, Hodyreva LA, Zajcev AV. Symptoms of the lower urinary tract and COVID-19. *Urologiia.* 2021;(5):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.5.78-83>.
 24. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
 25. Lamb LE, Dhar N, Timar R, Wills M, Dhar S, Chancellor MB. COVID-19 inflammation results in urine cytokine elevation and causes COVID-19 associated cystitis (CAC). *Med Hypotheses.* 2020;145:110375. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110375>.
 26. Dhar N, Dhar S, Timar R, Lucas S, Lamb LE, Chancellor MB. De Novo Urinary Symptoms Associated With COVID-19: COVID-19-Associated Cystitis. *J Clin Med Res.* 2020;12(10):681–682. <https://doi.org/10.14740/jocmr4294>.
 27. Новичий АВ, Четвериков АВ, Ланков ВА, Невирович ЕС, Слесаревская МН, Кузьмин ИВ. COVID-19 ассоциированный инкрустирующий цистит. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):108–112; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-108-112>.
 28. Novickij AV, Chetverikov AV, Lankov VA, Nevirovich ES, Slesarevskaya MN, Kuzmin IV. COVID-19 associated encrusting cystitis. *Experimental and Clinical Urology.* 2021;14(4):108–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-108-112>.
 29. Lia I, Lu I, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
 30. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
 31. Fan C, Li K, Ding Ya, Lu WL, Wang J. ACE2 Expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>.
 32. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol.* 2020;78(4):624–628. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>.
 33. Дороженко ИЮ. Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):137–143. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-137-143>.
 34. Dorozhenok IYu. Somatized disorders of affective and neurotic registers in the conditions of the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-137-143>.
 35. Reyes R, Bono G, Finucane TE. So-called Urinary Tract Infection in the Era of COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(9):1927–1928. <https://doi.org/10.1111/jgs.16685>.
 36. Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Андреева ИВ, Вишнева ЕА, Зокиров НЗ и др. *Инфекция мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: <https://www.uroweb.ru/sites/default/files/sites/clinical-guidelines/KP281.pdf>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; заведующий хирургическим отделением и центром детской урологии, андрологии и нефрологии, Детская республиканская больница имени И.Н. Григovich; 185002, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ssnikitin@yandex.ru

Гусева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; руководитель Московского городского центра детской урологии, андрологии и патологии тазовых органов, Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; главный научный сотрудник отдела хирургии детского возраста, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; guseva-n-b@yandex.ru

Кононова Светлана Андреевна, старший преподаватель кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; svetlanakononova51@gmail.com

Information about the authors:

Sergei S. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; Head of the Surgical Department and of the Center for Pediatric Urology, Andrology and Nephrology, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185002, Russia; ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Moscow City Center of Pediatric Urology, Andrology and Pathology of Pelvic Organs, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia; Chief Researcher of the Department of Pediatric Surgery, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; guseva-n-b@yandex.ru

Svetlana A. Kononova, Senior Lecturer of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; svetlanakononova51@gmail.com

Врожденный иммунитет уротелия: новый шаг в расшифровке патогенеза и совершенствовании терапевтической стратегии при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей у детей

А.Н. Касьянова^{1,2✉}, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru, Л.Я. Климов², С.В. Долбня^{1,2}, А.А. Карайкозова², А.К. Минасян², Н.А. Федько², Н.В. Зарытовская², Е.В. Попова², И.Н. Захарова³

¹ Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Регуляция иммунных и воспалительных процессов организма необходима для ограничения патогенного процесса, индуцированного уропатогенной кишечной палочкой в мочевом пузыре и почках, при одновременном ограничении повреждения эпителиальных барьеров. В данном обзоре представлены современные представления об особенностях врожденного иммунитета эпителия мочевыводящей системы (уротелия) как первого барьера на пути инфекционных агентов. Поскольку природа иммунных реакций в мочевыводящих путях становится более ясной, эти знания могут быть использованы для разработки новых и эффективных стратегий лечения и/или профилактики инфекции мочевыводящих путей. Некоторые из этих стратегий направлены на усиление врожденных иммунных реакций, а некоторые – на адаптивные иммунные реакции. Однако эффективность этих стратегий основана почти исключительно на данных, полученных на экспериментальных моделях мышей. В целом эти недавние результаты продолжают лучше освещать процессы в организме, которые повышают восприимчивость к инфекции мочевыводящих путей и их тяжести. В дополнение к выделению и характеристике уропатогена ключевым требованием в диагностике инфекции мочевыводящих путей может стать определение природы дефекта локальной иммунной системы мочевыводящих путей. Эта информация в конечном итоге может послужить основой для разработки новых возможных терапевтических подходов к лечению острой и рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей и позволить в будущем адаптировать методы лечения для отдельных пациентов таким образом, чтобы они были патогенетически обоснованными, максимально индивидуализированными и снижали риски рецидивирования и хронизации инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: уротелий, иммунитет, инфекция мочевыводящих путей, антимикробные пептиды, интерлейкины, пиелонефрит, цистит

Для цитирования: Касьянова АН, Климов ЛЯ, Долбня СВ, Карайкозова АА, Минасян АК, Федько НА, Зарытовская НВ, Попова ЕВ, Захарова ИН. Врожденный иммунитет уротелия: новый шаг в расшифровке патогенеза и совершенствовании терапевтической стратегии при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей у детей. *Медицинский совет.* 2024;18(19):152–158. <https://doi.org/10.21518/ms2024-521>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Innate immunity of the urothelium: A new step in decoding pathogenesis and improving therapeutic strategy for recurrent urinary tract infections in children

Anna N. Kasyanova^{1,2✉}, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru, Leonid Ya. Klimov², Svetlana V. Dolbnya^{1,2}, Alena A. Karaikozova², Artem K. Minasyan², Natalya A. Fedko², Natalia V. Zaritovskaya², Elena V. Popova², Irina N. Zakharova³

¹ Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Regulation of immune and inflammatory processes of the body is necessary to limit the pathogenic process induced by uropathogenic E. coli in the bladder and kidneys while limiting damage to epithelial barriers. This review presents modern ideas about the features of innate immunity of the epithelium of the urinary system (urothelium) as the first barrier to infectious agents. As the nature of immune responses in the urinary tract becomes clearer, this knowledge can be used to develop new and effective strategies for the treatment and/or prevention of urinary tract infection. Some of these strategies are aimed at enhancing innate immune responses, and some at adaptive immune responses. However, the effectiveness of these strategies is based almost exclusively on data obtained from experimental mouse models. Overall, these recent results continue to better

illuminate the processes in the body that increase susceptibility to urinary tract infections and their severity. In addition to the isolation and characterization of the uropathogen, a key requirement in the diagnosis of urinary tract infection may be to determine the nature of a defect in the local urinary tract immune system. This information can eventually serve as a basis for the development of new possible therapeutic approaches to the treatment of acute and recurrent urinary tract infections and allow in the future to adapt treatment methods for individual patients in such a way that they are pathogenetically justified, as individualized as possible and reduce the risks of recurrence and chronization of urinary tract infections.

Keywords: urothelium, immunity, urinary tract infection, antimicrobial peptides, interleukins, pyelonephritis, cystitis

For citation: Kasyanova AN, Klimov LYa, Dolbnya SV, Karaikozova AA, Minasyan AK, Fedko NA, Zaritovskaya NV, Popova EV, Zakharova IN. Innate immunity of the urothelium: A new step in decoding pathogenesis and improving therapeutic strategy for recurrent urinary tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):152–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-521>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Поиск клинико-лабораторных предикторов и маркеров нарушения локального иммунного ответа может стать очень важным инструментом для врачей в борьбе с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП), вызванными, как правило, полирезистентными бактериями. На сегодняшний день специалистами достигнут значительный прогресс не только в понимании основных иммунных механизмов, возникающих при хронизации и рецидивировании ИМВП, но и в использовании этих результатов в клинической практике.

По мере появления новых сведений о том, как уропатогены вызывают инфекции и сохраняются в мочевыводящих путях, появляется важная информация о том, как функционирует иммунная система уротелия [1, 2]. Недавние исследования выявили существование многогранного врожденного иммунного ответа, запускаемого Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) на поверхности эпителиальных клеток уротелия, направленного на устранение инфекции, вызванной грамотрицательными патогенами, и, возможно, менее значимую роль адаптивной иммунной системы в борьбе с уропатогенами [2, 3].

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ

Эпителиальные клетки уротелия выделяют множество растворимых соединений – от провоспалительных цитокинов до естественных антибиотиков, называемых антимикробными пептидами (АМП). Интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8 часто являются первыми цитокинами, которые обнаруживаются в моче после заражения, и они важны для привлечения фагоцитов в инфицированную ткань мочевого пузыря или почек [3, 4].

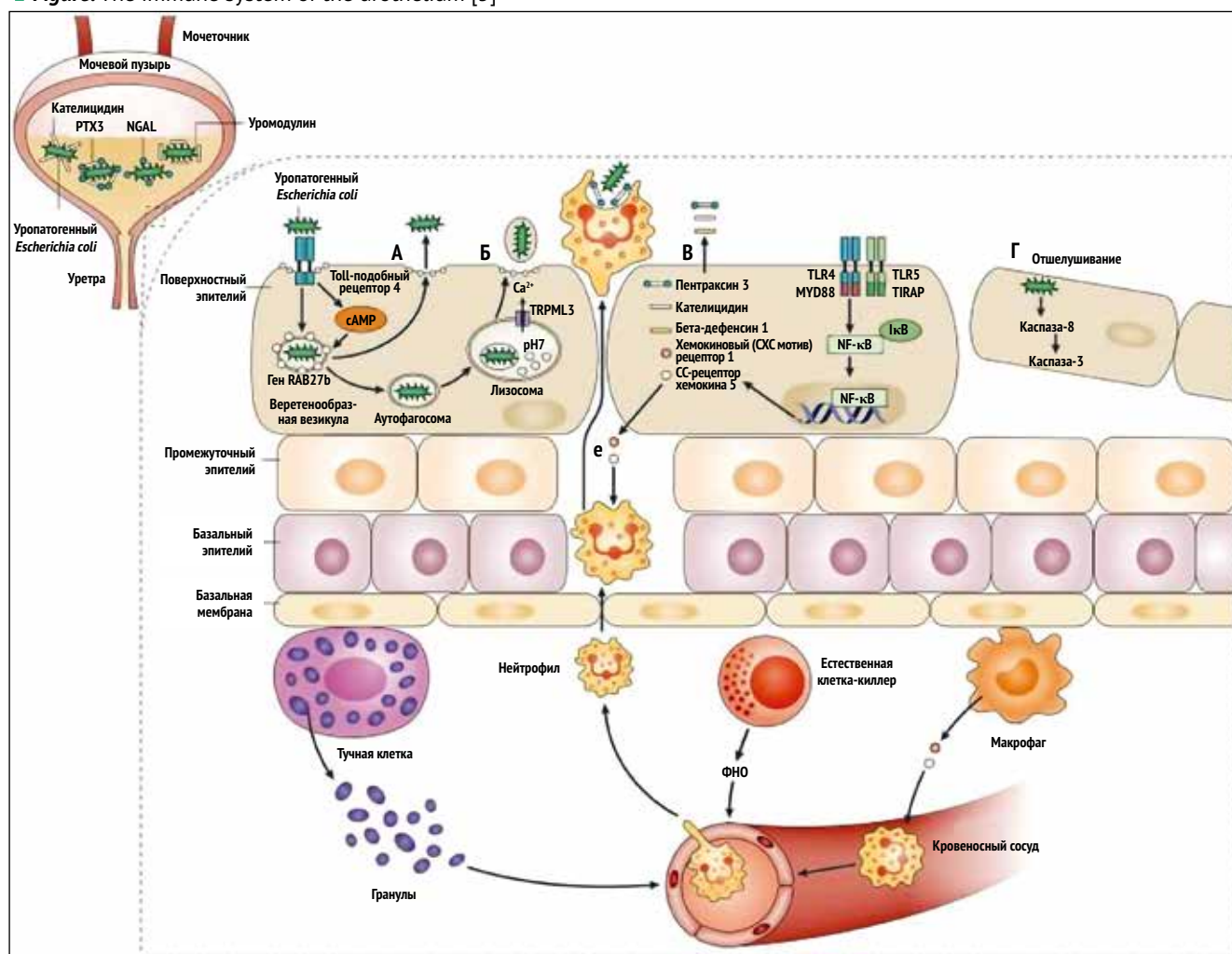
В дополнение к своей барьерной функции эпителиальные клетки экспрессируют TLR для борьбы с патогенами. Активация TLR4/5, экспрессируемого уротелием, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, АМП и нескольких хемокинов, которые привлекают нейтрофилы из кровотока в просвет мочевого пузыря для фагоцитоза. Как макрофаги, так и NK-клетки выделяют цитокины, способствующие этому процессу, в то время как факторы, производимые тучными клетками (например, гистамин), вызывают расширение сосудов, способствуя миграции клеток [5].

В целом врожденная иммунная система мочевыводящих путей (*рисунок*) включает в себя различные резидентные и рекрутируемые клетки, которые экспрессируют широкий спектр рецепторов распознавания образов (PRR), таких как Toll-подобный рецептор 2 (TLR2), TLR4, TLR5 и TLR11, которые обеспечивают раннее распознавание патогена и передают этот сигнал для индукции быстрой и эффективной реакции, мощного провоспалительного иммунного ответа [2, 5].

TLR – это рецепторы врожденного иммунитета, которые способствуют защите организма путем инициации воспалительной реакции при индикации консервативных микробных паттернов, присутствующих как у инвазивных патогенов, так и у комменсальных микроорганизмов. TLR4 на лейкоцитах активируется липополисахаридами (ЛПС) с поверхности грамотрицательных бактерий, что приводит к привлечению дополнительных молекул: белок MyD88 (адаптер, участвующий в передаче сигналов с TLR) или домен Toll-рецептора интерлейкина-1 (TIR) – адаптера, индуцирующего синтез интерферона- β , способствующего индукции фактора транскрипции NF- κ B (универсальный транскрипционный фактор) или регуляторного фактора интерферона-3 (IRF-3), и, в конечном счете, к уничтожению вторгшегося микроорганизма [6].

После инвазии уропатогенной кишечной палочки (UPEC) и инкапсуляции в веретенообразные пузырьки в эпителиальных клетках уротелия Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) распознает внутриклеточную UPEC и повышает уровень внутриклеточного циклического АМФ (цАМФ). Это приводит к экзоцитозу пузырьков, содержащих UPEC, и вытеснению внутриклеточной UPEC обратно в просвет мочевого пузыря. Когда внутриклеточные UPEC избегают первой волны вытеснения, разрушая вакуоль, эти бактерии становятся мишенью аутофагии и попадают в лизосомы. Эти лизосомы распознаются лизосомальным транзитным рецепторным потенциалом (TRP) муколипинового канала 3 (TRPML3) и запускают экзоцитоз лизосом, что приводит к вытеснению бактерий. При обнаружении патогенов с помощью TLR4 и последующей передаче сигналов эпителиальные клетки уротелия секретируют широкий спектр растворимых факторов, включая антимикробные пептиды (кателицидин и β -дефензин-1), пентраксин-3 (PTX3) и хемокины (CXCL1 и CCL5). Бактериальная инфекция инициирует каспаза-3- и каспаза-8-зависимый апоптоз инфицированных эпителиальных клеток, которые попадают в просвет

● **Рисунок.** Иммунная система уротелия [5]
 ● **Figure.** The immune system of the urothelium [5]



PTX3 – пентаксин 3; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; TRPML3 – муколипин с транзитным рецепторным потенциалом 3; TR4 – TR1-подобный рецептор 4; TR5 – TR1-подобный рецептор 5; MYD88 – ген миелоидной дифференцировки первичного ответа 88; TIRAP – TIR-дом-содержащий адаптерный белок; NF-κB – транскрипционный фактор NF-κB (ядерный фактор «каппа-би»); iκB – ингибиторный белок «каппа-би».

мочевыводящих путей. Далее местные сторожевые иммунные клетки, такие как тучные клетки, естественные киллеры (NK-клетки) и макрофаги, распознают присутствие инфекции и выделяют различные цитокины для привлечения других врожденных иммунных клеток из кровотока, особенно нейтрофилов, для борьбы с инфекцией [2, 5, 6].

Хотя TLR4 играет важную роль в защите организма благодаря своей экспрессии в иммунных клетках, он также экспрессируется в уроэпителии, где регулирует апоптоз, миграцию и пролиферацию эпителия и, таким образом, вносит свой вклад в патогенез ИМВП [6].

БЕЛКИ ПОВЕРХНОСТИ УРОТЕЛИЯ

Уромодулин, также известный как белок Тамма – Хорсфалла, представляет собой специфический для уротелия гликопротеин, который вырабатывается исключительно эпителиальными клетками, выстилающими толстую восходящую ветвь петли Генле (85–90%) и дистальные извитые канальцы (10–15%) [7]. Уромодулин играет плейотропную роль, регулируя многочисленные молекулярные

и физиологические механизмы, которые могут быть общими для разных видов, поскольку ген UMOD эволюционно консервативен. Связываясь с уropатогенной кишечной палочкой (UPEC), уромодулин предотвращает взаимодействие бактерий с поверхностью эпителиальных клеток, одновременно стимулируя их агрегацию, что способствует скорейшему удалению UPEC с мочой [5]. Было также высказано предположение, что уромодулин непосредственно запускает TLR4 и индуцирует созревание определенных клеток, таких как миелоидные дендритные клетки [8].

Другой растворимый фактор, кателицидин (LL-37), антимикробный пептид (АМП), является важным компонентом реакции на патогены, и в частности на UPEC, воздействуя на факторы вирулентности.

LL-37 конститутивно экспрессируется в низких концентрациях в уротелиальных клетках, почечных эпителиальных клетках и циркулирующих клетках, например, нейтрофилах, в которых пептид хранится в виде гранул [9, 10]. Высвобождение пептида нейтрофилами обеспечивает быстрое увеличение его локальной концентрации при наличии бактерий до уровня, необходимого для оптимальной защиты [11].

Установлено, что у мышей с нокаутным геном *Camp-/-*, ответственным за синтез мышинового mCAMP, являющегося аналогом человеческого LL-37, колонизация уротелия кишечной палочкой происходит быстрее по сравнению с мышами дикого типа, у которых данный ген не нокаутирован [9]. M. Chromek et al. показали, что кателицидины человека (LL-37) и мышей (mCRAMP) играют важную роль при инфекции мочевого пузыря, и предоставили доказательства того, что экспрессия и секреция кателицидина увеличивались при колонизации мочевыводящих путей кишечной палочкой. У детей с циститом или пиелонефритом концентрация LL-37 в моче была повышена по сравнению с детьми без инфекции [9].

I.H. Babikir et al. в своем исследовании продемонстрировали, что уровень LL-37 как в моче, так и в плазме крови был достоверно выше среди пациентов с ИМВП по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$; $p < 0,001$ соответственно). При этом тяжесть ИМВП напрямую коррелировала с уровнем LL-37 в моче и плазме крови, что позволило сделать вывод о его роли в качестве маркера для дифференцирования субъектов с подозрением на ИМВП [12].

Среди других АМП важную роль в защите уротелия играют дефензины и рибонуклеазы [13–15]. Показано, что уровни α -дефензинов HD-5 в моче, присутствующие в уротелии на всем его протяжении, существенно увеличиваются при инфицировании *E. coli* [14].

В другом исследовании показано, что у нокаутных мышей по гену *Defb1*, который кодирует синтез антимикробного пептида HBD-1, риск развития ИМВП, вызванной *Staphylococcus aureus*, значимо выше по сравнению с мышами с нормальной экспрессией гена *Defb1* ($p = 0,008$) [15]. А вот экспрессия другого дефензина HBD-2 обнаруживается только в случае развития пиелонефрита, причем в большей степени в петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубках [16].

В недавнем отечественном исследовании среди детей с инфекцией мочевыводящей системы было продемонстрировано, что уровни кателицидина (LL-37), $\beta 1$ -дефензина и $\beta 2$ -дефензина в сыворотке крови были статистически значимо выше в группе пациентов с ИМВП по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$; $p = 0,007$; $p = 0,007$ соответственно) [17].

Липокалиновый белок, ассоциированный с нейтрофильной желатиной (NGAL), связывает бактериальные сидерофоры, ограничивая их размножение [18]. Пентраксины (PTX) – это эволюционно консервативное семейство белков, которые могут функционировать как растворимые Toll-подобные рецепторы (TLR) [19]. Считается, что PTX3 связывает бактериальные поверхности, что приводит к уничтожению бактерий под действием комплемента и увеличению их поглощения фагоцитами [20].

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ УРОТЕЛИЯ

Иммунные клетки также присутствуют как в эпителии, так и в интерстициальных тканях мочевых путей. В верхних отделах мочевыводящих путей присутствуют дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты,

в нижних отделах мочевыводящих путей – тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы и особенно естественные киллеры (NK)-клетки, которые борются с колонизацией [5].

Нейтрофилы – это первые иммунные клетки, которые попадают в мочевой пузырь после заражения патогеном, и они играют доминирующую роль в выведении бактерий из организма [21]. Они реагируют на СХС-хемокиновый лиганд 1 (CXCL1) и другие хемоаттрактанты, вырабатываемые клетками поверхностного эпителия мочевого пузыря, макрофагами и тучными клетками после активации рецепторов распознавания образов различными бактериальными продуктами. В мышинных моделях ИМВП нейтрофилы могут быть обнаружены в моче уже через 2 ч после заражения, а их количество достигает пика к 6 ч после заражения [22]. Количество нейтрофилов тесно связано с бактериальной нагрузкой в мочевыводящих путях, и по мере уменьшения количества бактерий увеличивается количество нейтрофилов [23]. Попадая в ткани мочевыводящих путей, нейтрофилы борются с инфекцией с помощью множества механизмов, таких как фагоцитоз (интернализация и внутриклеточное уничтожение), дегрануляции (выделения гранул, содержащих антибактериальные соединения) и высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), и этому способствуют различные растворимые факторы в моче, такие как пентраксины [19, 24].

Однако из-за высвобождения активных форм кислорода и других цитотоксических продуктов активированные нейтрофилы вызывают значительную токсичность для окружающих тканей мочевого пузыря. На самом деле, чрезмерная реакция нейтрофилов, включающая повышенную экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), вызывает воспалительное повреждение тканей мочевого пузыря и предрасполагает мочевой пузырь к персистирующим инфекциям [25].

Значительная популяция **макрофагов** находится в подслизистой оболочке мочевыводящих путей, и после заражения в эти участки попадает больше клеток [26]. При активации макрофаги продуцируют важнейшие цитокины и хемокины, которые модулируют активность этих и других близлежащих иммунных клеток, что заметно влияет на сроки и интенсивность воспалительных реакций во время ИМВП [27].

Макрофаги, находящиеся в мочевом пузыре, в основном состоят из гликопротеинов LY6C и функционируют как «часовые» в этом локусе. После заражения они секретируют хемокиновый лиганд 1 (CXCL1) и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (МИФ), для привлечения нейтрофилов, и СС-хемокиновый лиганд 2 (CCL2) для привлечения макрофагов Ly6C⁺40. При экстравазации и достижении эпителиальной области рекрутированным нейтрофилам требуется передача сигналов от местного фактора некроза опухоли (ФНО), чтобы они могли проникать через базальную мембрану эпителия; это требование было очевидно из исследования, показавшего, что трансэпителиальная миграция нейтрофилов отсутствовала у мышей с дефицитом ФНО [28]. Интересно, что только что рекрутированные макрофаги Ly6C⁺ являются источником ФНО, действие которого не направлено на нейтрофилы. Вместо этого ФНО заставляет резидентные LY6C⁺ макрофаги секретировать вторую волну цитокинов,

главным образом CXCL2, которые запускают спонтанную выработку нейтрофилами матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и иницируют их трансэпителиальное перемещение [29].

Таким образом, в то время как резидентные Ly6C^- макрофаги функционируют как основные провоспалительные клетки, рекрутированные Ly6C^+ макрофаги играют ключевую роль в удержании нейтрофилов в непосредственной близости, прежде чем атаковать патоген. Кроме того, рекрутированные макрофаги Ly6C^+ могут также вызывать одновременную активацию окружающей среды, поскольку локально генерируемый ФНО, вероятно, оказывает глобальное активирующее действие. В любом случае взаимодействие макрофагов уротелия приводит к мобилизации нейтрофилов в эпителий и их последующей активации наряду с другими иммунными клетками. Эти иммунные реакции обеспечивают эффективное удаление бактерий, а также сводят к минимуму ненужное и разрушительное воспаление [5].

Тучные клетки – это еще один тип иммунных клеток, расположенных под уроэпителием в непосредственной близости от кровеносных и лимфатических сосудов, которые пересекают слизистую оболочку. В мочевом пузыре тучные клетки также находятся в большом количестве в области мышц детрузора [30]. Тучные клетки играют ключевую роль стража и иммуномодулятора при ИМВП, что частично объясняется их способностью высвобождать множество заранее накопленных провоспалительных медиаторов, таких как ФНО, гистамин и несколько хемокинов [31]. Значительное количество гистамина обнаруживается в моче мышей уже через 30 мин после инфицирования мочевого пузыря [32]. Неясно, как активируются тучные клетки мочевого пузыря, когда эпителий все еще остается неповрежденным, но возможно, что продукты стрессированных эпителиальных клеток, которые являются известными активаторами тучных клеток и включают АТФ, LL-37 и ИЛ-33, могут способствовать этой активации. В ответ на инфекцию UPEC у мышей с дефицитом тучных клеток наблюдается нарушение реакции нейтрофилов и снижение бактериального клиренса по сравнению с мышами дикого типа, что указывает на важную роль тучных клеток в раннем рекрутировании нейтрофилов [32].

В то время как тучные клетки функционируют как провоспалительные иммунные клетки на ранней стадии инфекции, на мышиных моделях ИМВП показано, что когда инфекция переходит на более позднюю стадию, обычно через 6–12 ч после заражения, тучные клетки начинают вырабатывать противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, для подавления воспалительных реакций [33]. Это переключение, по-видимому, происходит параллельно с разрушением эпителиального барьера и может способствовать регенерации эпителия. Как правило, в мочевом пузыре есть две группы тучных клеток (типы слизистой оболочки и соединительной ткани), но неизвестно, приписывается ли эта противовоспалительная роль одному или обоим этим типам клеток. Тем не менее тучные клетки в мочевом пузыре, по-видимому, играют двойную роль в регуляции иммунитета, предположительно для того,

чтобы сбалансировать различные потребности организма в защите и гомеостазе тканей [33].

Роль других клеток врожденной иммунной системы уротелия изучена недостаточно, однако некоторые их провоспалительные механизмы описаны в ряде исследований и представлены в *таблице* [34–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физический барьер и антибактериальное действие факторов защиты уротелия и резидентных клеток, выстилающих мочевыводящие пути, образуют интегрированную многоуровневую защитную систему, которая защищает от большинства потенциальных патогенов. Поскольку патогены, которые обычно вызывают ИМВП, считаются «условно-патогенными микроорганизмами», которые в основном имеют кишечное происхождение, можно предположить, что эти инфекции возникают из-за нарушений одной или нескольких систем иммунной защиты мочевыводящих путей. Хотя данные, подтверждающие эти представления, все еще ограничены, одним из таких возможных нарушений является преждевременное прекращение врожденных иммунных реакций на инфекцию. Из-за острой необходимости сохранения или восстановления эпителиального барьера врожденные и адаптивные иммунные реакции уротелия преждевременно снижаются, что предрасполагает людей к хроническим или рецидивирующим инфекциям, часто вызываемым одним и тем же штаммом бактерий.

После заражения уропатогенами архитектура и клеточный состав уротелия существенно изменяются, что предрасполагает его к дальнейшим инфекциям. В ходе исследований, проведенных на экспериментальных моделях мышей, было разработано несколько новых, но заметно отличающихся друг от друга стратегий борьбы с ИМВП. В связи с резким ростом множественной лекарственной

- **Таблица.** Клетки и механизмы воспаления в уротелии
- **Table.** Cells and mechanisms of inflammation in the urothelium

Клетки	Провоспалительный эффект
Эпителиальные клетки	Активация TLR, активация инфламмасом, продукция цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α)
$\gamma\delta$ T-лимфоциты	Быстрая активация, продукция цитокинов и хемокинов (ИФН- γ , ИЛ-17, ФНО- α)
Дендритные клетки	Активация TLR, активация инфламмасом, продукция цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2), ускорение презентации антигенов
Th17-клетки	Увеличение количества рецепторов хемокинов (CCR6), распознавание антигенов, продукция цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-17), хемотаксис нейтрофилов
Нейтрофилы	Тканевая инфильтрация, хемотаксис, фагоцитоз, дегрануляция, внеклеточные ловушки нейтрофилов
Th1-клетки	Увеличение хемокиновых рецепторов (CXCR3), распознавание антигенов, продукция цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ), активация макрофагов
Макрофаги	Активация TLR, активация инфламмасом, продукция цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α), фагоцитоз, увеличение активных радикалов кислорода

устойчивости среди ИМВП крайне важно, чтобы эти подходы были быстро внедрены в клинику для лечения ИМВП у людей. Однако определение того, какой из этих подходов наиболее подходит конкретному пациенту, может также зависеть от первоначального выявления конкретного дефекта в его иммунной системе.

Таким образом, в дополнение к выделению и характеристике уропатогена ключевым требованием в диагностике ИМВП может стать определение природы дефекта

локальной иммунной системы мочевыводящих путей. Эта информация должна позволить в будущем адаптировать методы лечения для отдельных пациентов таким образом, чтобы они были патогенетически обоснованными, максимально индивидуализированными и снижали риски рецидивирования и хронизации инфекций мочевыводящих путей.



Поступила / Received 01.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2024

Принята в печать / Accepted 30.10.2024

Список литературы / References

- Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol*. 2008;85(1):11–19. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.03.007>.
- Захарова ИН, Османов ИМ, Касьянова АН, Мумладзе ЭБ, Мачнева ЕБ, Лупан ИН. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря – ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):16–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21>.
- Zakharova IN, Osmanov IM, Kasyanova AN, Mumladze EB, Machneva EB, Lupan IN. Protective factors of the urinary bladder mucous membrane – the key to new approaches of urinary tract infection therapy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21>.
- Song J, Duncan MJ, Li G, Chan C, Grady R, Stapleton A, Abraham SN. A novel TLR4-mediated signaling pathway leading to IL-6 responses in human bladder epithelial cells. *PLoS Pathog*. 2007;3(4):e60. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030060>.
- Nagamatsu K, Hannan TJ, Guest RL, Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Binkley J et al. Dysregulation of *Escherichia coli* α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(8):E871–E880. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500374112>.
- Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):655–663. <https://doi.org/10.1038/nri3887>.
- Dobrindt U, Wullt B, Svanborg C. Asymptomatic Bacteriuria as a Model to Study the Coevolution of Hosts and Bacteria. *Pathogens*. 2016;5(1):21. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010021>.
- Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A. Uromodulin biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(7):1073–1087. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae008>.
- Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM et al. Tamm–Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2005;115(2):468–475. <https://doi.org/10.1172/JCI22720>.
- Chromek M, Slamová Z, Bergman P, Kovács L, Podracká L, Ehrén I et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat. Med*. 2006;12(6):636–641. <https://doi.org/10.1038/nm1407>.
- Захарова ИН, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Ягупова АВ, Курьянинова ВА, Долбня СВ и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
- Zakharova IN, Klimov LY, Kasyanova AN, Yagupova AV, Kuryaninova VA, Dolbnya SV et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2017;96(4):171–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
- Borregaard N, Sørensen OE, Theilgaard-Mönch K. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. *Trends Immunol*. 2007;28(8):340–345. <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.06.002>.
- Babikir IH, Abugroun EA, Bilal NE, Alghasham AA, Abdalla EE, Adam I. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2901-z>.
- Захарова ИН, Османов ИМ, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Курьянинова ВН, Лупан ИН. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет*. 2019;2(2):143–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
- Zakharova IN, Osmanov IM, Klimov LY, Kasyanova AN, Kuryaninova VA, Lupan IN. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;2(2):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
- Spencer JD, Hains DS, Porter E, Bevins CL, DiRosario J, Becknell B et al. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031712>.
- Morrison G, Kilanowski F, Davidson D, Dorin J. Characterization of the mouse beta defensin 1, Defb1, mutant mouse model. *Infect Immun*. 2002;70(6):3053–3060. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.6.3053-3060.2002>.
- Lehmann J, Retz M, Harder J, Krams M, Kellner U, Hartmann J et al. Expression of human beta-defensins 1 and 2 in kidneys with chronic bacterial infection. *BMC Infect Dis*. 2002;2:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-2-20>.
- Цуцаева АН, Климов ЛЯ, Минасян АК, Долбня СВ, Бекетова АИ, Тагланов ВР и др. Уровень антимикробных пептидов у детей с инфекцией мочевыводящих путей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(1):34–38. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19007>.
- Tsutsaeva AN, Klimov LY, Minasyan AK, Dolbnya SV, Beketova AI, Taglanov VR et al. Level of antimicrobial peptides in children with urinary tract infection. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(1):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19007>.
- Bao GH, Barasch J, Xu J, Wang W, Hu FL, Deng SX. Purification and Structural Characterization of “Simple Catechol”, the NGAL-Siderocalin Siderophore in Human Urine. *RSC Adv*. 2015;5(36):28527–28535. <https://doi.org/10.1039/C5RA02509E>.
- Vilahr G, Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol*. 2015;73:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.05.001>.
- Jaillon S, Moalli F, Ragnarsdottir B, Bonavita E, Puthia M, Riva F et al. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection. *Immunity*. 2014;40(4):621–632. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.015>.
- Haraoka M, Hang L, Frendéus B, Godaly G, Burdick M, Strieter R, Svanborg C. Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection. *J Infect Dis*. 1999;180(4):1220–1229. <https://doi.org/10.1086/315006>.
- Agace WW, Patarroyo M, Svensson M, Carlemalm E, Svanborg C. *Escherichia coli* induces transuroepithelial neutrophil migration by an intercellular adhesion molecule-1-dependent mechanism. *Infect Immun*. 1995;63(10):4054–4062. <https://doi.org/10.1128/iai.63.10.4054-4062.1995>.
- Hreha TN, Collins CA, Cole EB, Jin RJ, Hunstad DA. Androgen exposure impairs neutrophil maturation and function within the infected kidney. *mBio*. 2024;15(2):e0317023. <https://doi.org/10.1128/mbio.03170-23>.
- Воробьева НВ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты. *Вестник Московского университета. Сер. 16. Биология*. 2020;75(4):210–225. Режим доступа: <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/931>.
- Vorobjeva NV. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. 2020;75(4):210–225. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/931>.
- Rosales C. Neutrophil: A cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol*. 2018;9:113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>.
- Hannan TJ, Roberts PL, Riehl TE, van der Post S, Binkley JM, Schwartz DJ et al. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Prevents Chronic and Recurrent Cystitis. *EBioMedicine*. 2014;1(1):46–57. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.10.011>.
- Engel DR, Maurer J, Tittel AP, Weisheit C, Cavlar T, Schumak B et al. CCR2 mediates homeostatic and inflammatory release of Gr1(high) monocytes from the bone marrow, but is dispensable for bladder infiltration in bacterial urinary tract infection. *J Immunol*. 2008;181(8):5579–5586. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5579>.
- Duell BL, Carey AJ, Dando SJ, Schembri MA, Ulett GC. Human bladder uroepithelial cells synergize with monocytes to promote IL-10 synthesis and other cytokine responses to uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e78013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078013>.
- Schiwon M, Weisheit C, Franken L, Gutweiler S, Dixit A, Meyer-Schwesinger C et al. Crosstalk between sentinel and helper macrophages permits neutrophil migration into infected uroepithelium. *Cell*. 2014;156(3):456–468. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.006>.
- Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(3):173–182. <https://doi.org/10.1038/nri1785>.
- Shelburne CP, Nakano H, St John AL, Chan C, McLachlan JB, Gunn MD et al. Mast cells augment adaptive immunity by orchestrating dendritic cell trafficking through infected tissues. *Cell Host Microbe*. 2009;6(4):331–342. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.09.004>.

32. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(6):440–452. <https://doi.org/10.1038/nri2782>.
33. Abraham S, Shin J, Malaviya R. Type 1 fimbriated *Escherichia coli*-mast cell interactions in cystitis. *J Infect Dis*. 2001;183(Suppl. 1):S51–S55. <https://doi.org/10.1086/318853>.
34. Chan CY, St John AL, Abraham SN. Mast cell interleukin-10 drives localized tolerance in chronic bladder infection. *Immunity*. 2013;38(2):349–359. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.019>.
35. Gur C, Copenhagen-Glaser S, Rosenberg S, Yamin R, Enk J, Glasner A et al. Natural killer cell-mediated host defense against uropathogenic *E. coli* is counteracted by bacterial hemolysin A-dependent killing of NK cells. *Cell Host Microbe*. 2013;14(6):664–674. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.004>.
36. Engel D, Dobrindt U, Tittel A, Peters P, Maurer J, Gütgemann I et al. Tumor necrosis factor alpha- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells are rapidly recruited to the bladder in urinary tract infection but are dispensable for bacterial clearance. *Infect Immun*. 2006;74(11):6100–6107. <https://doi.org/10.1128/IAI.00881-06>.
37. Sivick KE, Schaller MA, Smith SN, Mobley HL. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *J Immunol*. 2010;184(4):2065–2075. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902386>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Я. Климов, И.Н. Захарова,
А.Н. Касьянова
Написание текста – А.Н. Касьянова, С.В. Долбня,
Е.В. Попова
Сбор и обработка материала – А.А. Карайкозова,
А.К. Минасян, Н.В. Зарытовская
Обзор литературы – А.Н. Касьянова, Н.А. Федько
Анализ материала – А.Н. Касьянова, А.А. Карайкозова
Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Я. Климов,
И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova,
Anna N. Kasyanova
Text development – Anna N. Kasyanova, Svetlana V. Dolbnya,
Elena V. Popova
Collection and processing of material – Alena A. Karaikozova,
Artem K. Minasyan, Natalia V. Zaritovskaya
Literature review – Anna N. Kasyanova, Natalya A. Fedko
Material analysis – Anna N. Kasyanova, Alena A. Karaikozova
Approval of the final version of the article – Leonid Ya. Klimov,
Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Касьянова Анна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением нефрологии, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.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
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
Карайкозова Алена Алексеевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-8562-651X>; caraickozova@yandex.ru
Минасян Артем Камоевич, аспирант кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>; artem.minasyan@inbox.ru
Федько Наталья Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-0311-4068>; fedko_natalya@mail.ru
Зарытовская Наталья Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>; leda54@mail.ru
Попова Елена Викторовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-4155-0896>; peva26@yandex.ru
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Anna N. Kasyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Department of Nephrology, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.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
Svetlana V. Dolbnya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru
Alena A. Karaikozova, Student of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8562-651X>; caraickozova@yandex.ru
Artem K. Minasyan, Postgraduate Student of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>; artem.minasyan@inbox.ru
Natalya A. Fedko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0311-4068>; fedko_natalya@mail.ru
Natalia V. Zaritovskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases with the Course of Further Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>; leda54@mail.ru
Elena V. Popova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4155-0896>; peva26@yandex.ru
Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Оценка эффективности и безопасности применения топических стероидов у детей раннего возраста: клинические наблюдения

С.А. Шкодкина, <http://orcid.org/0000-0001-5622-5960>

И.А. Афонина[✉], <http://orcid.org/0000-0001-9147-169X>, shmaneva@list.ru

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орёл, ул. Комсомольская, д. 95

Резюме

Лечение атопического дерматита остается серьезной проблемой в связи с распространенностью заболевания, значительным влиянием на качество жизни пациентов и членов их семей, а также с риском возникновения сенсибилизации и запуска «атопического марша» у детей раннего возраста. Известно, что развитие заболевания связано с нарушением эпидермального барьера, примерно у половины пациентов имеются дефекты выработки белка филаггрина, у 30% дерматоз ассоциирован с аллергическими заболеваниями, чаще с пищевой аллергией. Течение атопического дерматита носит хронический характер, зачастую упорно рецидивирующий, который усугубляется в детском возрасте. Прежде всего это связано с особенностями строения и функционирования кожи детей, что предрасполагает к нарушению ее барьерных функций, увеличенной трансдермальной потере воды и увеличению резорбтивных свойств. Вышеперечисленные факторы определяют необходимость особо тщательного подбора препаратов для наружной терапии атопического дерматита, не только способных справиться с острым периодом заболевания, достигнуть ремиссии и контроля, но и обладающих достаточным уровнем безопасности и хорошей переносимостью. Топические кортикостероиды остаются одними из наиболее часто применяемых средств базисной терапии, применение которых рекомендовано ведущими российскими и зарубежными специалистами. Наиболее часто в клинической практике используют препараты с сильной противовоспалительной активностью, одним из которых является метилпреднизолона ацепонат 0,1%, разрешенный к применению с 4 мес. жизни. Накоплен большой опыт применения лекарственных средств с данным действующим веществом, подтверждающий его эффективность и минимальное количество побочных эффектов. В статье представлен собственный опыт использования метилпреднизолона ацепоната в виде крема Комфодерм К (с керамидами в основе) у детей раннего возраста (до 2 лет), результаты которого согласуются с данными о высоком уровне безопасности и эффективности препарата, полученными ранее.

Ключевые слова: атопический дерматит, топические кортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат, нарушение эпидермального барьера, ранний детский возраст

Для цитирования: Шкодкина СА, Афонина ИА. Оценка эффективности и безопасности применения топических стероидов у детей раннего возраста: клинические наблюдения. *Медицинский совет*. 2024;18(19):159–166. <https://doi.org/10.21518/ms2024-357>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the effectiveness and safety of topical steroids in young children: Clinical cases

Svetlana A. Shkodkina, <http://orcid.org/0000-0001-5622-5960>

Irina A. Afonina[✉], <http://orcid.org/0000-0001-9147-169X>, shmaneva@list.ru

Oryol State University after named I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia

Abstract

Treatment of atopic dermatitis remains a serious challenge due to the prevalence of the disease, significant impact on the quality of life of patients and their families, as well as the risk of sensitization and triggering the “atopic march” in young children. It is known that the development of the disease is associated with a violation of the epidermal barrier; approximately half of the patients have defects in the production of filaggrin protein; in 30%, dermatosis is associated with allergic diseases, most often with food allergies. The course of atopic dermatitis is chronic, often persistently relapsing, and worsens in childhood. First of all, this is due to the peculiarities of the structure and functioning of the skin of children, which predisposes to disruption of its barrier functions, increased transdermal water loss and increased resorptive properties. The above factors determine the need for a particularly careful selection of drugs for external therapy of atopic dermatitis, which can not only cope with the acute period of the disease, achieve remission and control, but also have a sufficient level of safety and good tolerability. Topical corticosteroids remain one of the most commonly used basic therapy, the use of which is recommended by leading Russian and foreign experts. Most often in clinical practice, drugs with strong anti-inflammatory activity are used, one of which is methylprednisolone aceponate 0.1%, approved for use from 4 months of life. Extensive experience has been accumulated in the use of medicines containing this active substance, confirming its effectiveness and minimal side effects. The article pres-

ents our own experience of using methylprednisolone aceponate in the form of Comfoderm K cream (with ceramides as a base) in young children (up to 2 years), the results of which are consistent with the data on the high level of safety and effectiveness of the drug obtained earlier.

Keywords: atopic dermatitis, topical corticosteroids, methylprednisolone aceponate, disruption of the epidermal barrier, young children

For citation: Shkodkina SA, Afonina IA. Evaluation of the effectiveness and safety of topical steroids in young children: Clinical cases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):159–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-357>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день атопический дерматит (АД) характеризуется как воспалительное заболевание кожи с хроническим течением и выраженным кожным зудом. Достоверно установлено, что развитие АД имеет генетическую предрасположенность и наиболее часто встречается в семьях с атопическими заболеваниями (АД, пищевая аллергия, бронхиальная астма или аллергический риноконъюнктивит) [1, 2]. Распространенность заболевания, особенно среди детского населения, остается сравнительно высокой – от 2 до 10% у молодых людей и до 20% у детей [1, 3]. Длительное течение заболевания, сопровождающееся косметическими дефектами, значительными субъективными симптомами (зуд, нарушение сна), способствует снижению качества жизни пациентов и членов его семьи, а также увеличивает риски развития сенсibilизации к антигенам окружающей среды, запуская «атопический марш» [2–5]. В связи с этим проблемы своевременной диагностики и лечения АД остаются крайне актуальными.

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АД является преимущественно клиническим диагнозом, постановка которого осуществляется на основании основных и дополнительных диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [6]. Для оценки активности и тяжести течения заболевания используют интегральный показатель, включающий как объективные, так и субъективные симптомы – шкалу SCOR (SCORAD) [7–9]. При отсутствии специфических гистопатологических признаков и лабораторных маркеров АД остается преимущественно клиническим диагнозом, основу которого составляют кожные симптомы атопии.

Подходы к лечению АД должны учитывать клинические и патогенетические особенности заболевания, возраст пациента, минимизировать вероятность обострений. Как правило, лечение АД длительное, поэтому особое внимание необходимо уделять вопросам долгосрочной безопасности. Основные точки приложения рациональной терапии – борьба с зудом и сухостью кожи, снижение активности внутрикожного воспалительного процесса, профилактика обострений за счет эффективного менеджмента хронического заболевания. Базовая терапия включает универсальное местное увлажняющее и стабилизирующее кожный барьер лечение, а также минимизацию контактов со специфическими и неспецифическими провоцирующими

факторами. Противовоспалительные препараты для топической терапии, такие как кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, включают в основную схему лечения для купирования видимых поражений кожи [3, 9–11].

Многочисленными исследованиями показано, что АД ассоциирован с нарушениями кожного барьера [3, 9]. Отсутствие и дисбаланс липидов рогового слоя (церамидов, холестерина, жирных кислот), дефекты выработки белка филаггрина приводят к возникновению микротрещин эпидермиса, что значительно увеличивает риск проникновения аллергенов в глубокие слои кожи с последующим контактом с компонентами врожденного и адаптивного иммунитета и запуском каскада аллергических реакций [12–15]. Известно, что иммунопатогенез АД обусловлен как врожденными, так и приобретенными факторами иммунитета [16]. Врожденные факторы иммунитета включают физический барьер (эпидермис – многослойный, плоский, ороговевающий) и межклеточные контакты; клеточный компонент представлен антигенпрезентирующими клетками, кератиноцитами, тучными клетками и нейтрофилами; противомикробные пептиды, цитокины и хемокины относят к гуморальным факторам врожденного иммунитета. Механизмы врожденного иммунитета характеризуются высокой скоростью развития, способствуют элиминации патогенов и аллергенов и регулируют силу и направление развития адаптивного иммунного ответа. Первичное проникновение антигена инициирует начало сенсibilизации и Th2-иммунного ответа, активность которого нарастает при каждом последующем воздействии антигена. Вследствие этого увеличивается интрадермальная выработка ряда цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), костномозговых пептидов. Продолжительность жизни клеток-продуцентов медиаторов воспаления (тучных клеток, эозинофилов) также растет [13, 16, 17]. Активная фаза адаптивного иммунного ответа сопровождается накоплением в дерме Т-хелперов и эозинофилов, увеличением экспрессии на кератиноцитах рецепторов к основным цитокинам Th2, ведущим из которых является ИЛ-4. Так, в работе S. Cho [18] было показано, что экспрессия филаггрина снижается у пациентов с АД после воздействия ИЛ-4 и ИЛ-13 на дифференцированные кератиноциты независимо от наличия в генотипе мутаций, т. е. дефицит филаггрина может быть приобретенным, обусловленным развитием иммунопатогенетических механизмов в коже вследствие повышения ее проницаемости. На сегодняшний день является очевидным, что нарушенный кожный барьер приводит к значительно более выраженному контакту внутрикожных

антигенпредставляющих клеток (клеток Лангерганса, дендритных клеток) с антигенами внешней среды, запуская адаптивный иммунный ответ второго типа, ассоциированный с активной продукцией ИЛ-4 и ИЛ-13, которые в свою очередь приводят к еще более выраженным дефектам барьерной функции кожи.

Наибольшую значимость для восстановления целостности эпидермального барьера имеет в раннем детском возрасте. Это связано прежде всего с особенностями строения детской кожи — меньшая толщина и плотность рогового слоя, обильное кровоснабжение усиливают процессы резорбции и трансдермальную потерю воды, а увеличенное по сравнению со взрослыми количество антигенпредставляющих и иммунокомпетентных клеток, расположенных в дерме, на фоне нарушения защитно-барьерных свойств эпидермиса способствует повышению риска сенсибилизации и возможному прогрессивному течению атопии и формированию «атопического марша» [4]. В связи с этим применение эмоленов, обеспечивающих увлажнение, окклюзию и замещение некоторых компонентов липидного слоя (церамидов), значительно сокращает количество и продолжительность обострений и уменьшает потребность в противовоспалительной терапии АД [12].

Топические кортикостероиды (ТКС) по-прежнему являются вариантом противовоспалительного лечения первой линии при АД [3, 9, 10]. Механизмы влияния ТКС на звенья патогенетического процесса при различных дерматозах прекрасно изучены. Так, кортикостероиды реализуют свое действие посредством геномных и внегеномных эффектов в клетках-мишенях. Активация синтеза антагониста рецепторов ИЛ-1, липокортина и других противовоспалительных протеинов обусловлена усилением экспрессии соответствующих генов (геномные эффекты), тогда как угнетение транскрипции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, ГМ-КСФ, обладающих провоспалительным действием, соответствует внегеномным эффектам ТКС [19, 20]. Вышеуказанные механизмы вызывают модификацию функциональной активности внутрикожных иммунокомпетентных клеток, угнетая процессы презентации и процессинга антигенов и нарушая кооперацию клеток в иммунном ответе. Помимо этого, кортикостероиды увеличивают связывание гистамина и серотонина, уменьшая экссудацию и зуд, изменяют метаболизм арахидоновой кислоты через блокаду фосфолипазы A2 и снижение синтеза лейкотриенов (противовоспалительный эффект), снижают активность гиалуронидазы (нормализация проницаемости капилляров и уменьшение выраженности отека). Этим обусловлено иммуносупрессорное, антиаллергическое, антипролиферативное действие кортикостероидов. Именно с антипролиферативным эффектом ассоциировано наиболее часто встречающееся побочное действие ТКС — атрофогенное, связанное с угнетением синтеза коллагена и пролиферации фибробластов [21].

История ТКС началась в 1952 г., когда М. Sulzberger и V. Witten впервые применили гидрокортизон. С тех пор спектр препаратов и форм лекарственных средств значительно расширился. Единой классификации не существует, в РФ наиболее часто при выборе руководствуются

степенью активности (слабые, умеренные, сильные и очень сильные) и формой выпуска ТКС (эмульсия, крем, мазь). Однако, несмотря на более чем полувековой опыт применения топических стероидов и огромное количество данных, свидетельствующих о высоком уровне эффективности и безопасности данной группы лекарственных средств, настороженность в отношении применения ТКС сохраняется [22–24]. В пользу благоприятного профиля безопасности ТКС говорят результаты систематического обзора, проведенного A. Fishbein [25] и опубликованного в 2019 г. В данной работе был проведен метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающих 2 224 пациента. Результатами явилось подтверждение безопасности и эффективности ТКС, а также был сделан вывод, что неблагоприятные исходы заболевания при отсутствии лечения гораздо более вероятны, чем нежелательные эффекты от применения топических стероидов. Обзор E. Siegfried включал 27 РКИ, в которые вошли также 5 825 пациентов детского возраста [26]. Побочные эффекты от применения ТКС были менее чем в 5% случаев, однако авторы отметили недостаточное количество данных о безопасности долгосрочной монотерапии ТКС средней и высокой активности у детей с АД. Исследование E. Hong et al. [21] включало 92 ребенка, 70 из которых получали терапию топическими стероидами, 22 входили в группу контроля. По результатам дерматоскопической оценки кожных покровов участков атрофии отмечено не было, телеангиэктазии в области локтевого сгиба наблюдались у 3,3% основной группы и 3,1% контрольной группы, т. е. различие не было статистически достоверно.

Таким образом, рутинное использование ТКС, соответствующее клиническим показаниям по площади нанесения и длительности применения, не вызывает нежелательных эффектов со стороны кожных покровов в области нанесения лекарственного средства. Взрослые пациенты, родители детей с дерматозами, провизоры, клиницисты должны быть хорошо осведомлены об этом и при необходимости использовать ТКС, поскольку вероятность возникновения осложнений без лечения многократно превосходит риск побочных эффектов наружного применения стероидов.

В РФ свое место в педиатрической практике нашли топические стероиды всех степеней активности. С 4 мес. к применению разрешен метилпреднизолона ацепонат 0,1% негалогенизированный ТКС из класса сильнодействующих. Отсутствие молекул фтора и хлора минимизирует риски побочных эффектов, а липофильная формула способствует созданию высокой концентрации действующего вещества в дерме [27–29]. Одной из форм препарата является крем Комфодерм К, содержащий помимо топического кортикостероида керамиды (церамиды) в основе, что обеспечивает не только противовоспалительное и иммуномодифицирующее действие, но и восстановление липидной прослойки, целостности микро-рельефа и кожного барьера. Кроме того, Комфодерм К представляет собой микронизированный (содержащий частицы действующего вещества микронного размера) ТКС, что повышает его биодоступность, степень активности и в конечном счете может приводить к сокращению

длительности активной фазы терапии, тем самым уменьшая вероятность развития побочных эффектов [30].

Ниже представлен собственный опыт клинических наблюдений по оценке эффективности и безопасности топического применения препарата Комфодерм К у детей младше 2 лет.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Представленные результаты клинического наблюдения получены при амбулаторном обследовании и лечении детей раннего детского возраста (до 2 лет) с АД. Диагноз во всех случаях установлен на основании диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka. Оценка степени тяжести осуществлялась с применением шкалы Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) при первичном осмотре. Субъективные симптомы шкалы, такие как зуд и влияние на сон, оценивались со слов родителей пациентов. Динамика шкалы SCORAD осуществлялась через 14 дней с оценкой эффективности проводимого лечения, где снижение показателя в 4 и более раза расценивалось как значительное улучшение, в 2–3 раза как улучшение, менее 2 раз – без динамики.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик С., возраст 8 мес., от второй нормально протекавшей беременности, роды в срок, вес при рождении 3 350 г, оценка по Апгар 8/9 баллов. С момента рождения на грудном вскармливании, первый прикорм введен в 5 мес. в виде овощного пюре (кабачок, брокколи, цветная капуста). Профилактическая вакцинация в соответствии с национальным календарем, поствакцинальный период без особенностей. Наследственность отягощена: у отца ребенка аллергический ринит, пыльцевая аллергия, у бабушки по линии матери хроническая крапивница. Впервые высыпания на коже появились в 6 мес. жизни, когда в питание была введена молочная овсяная каша. Первоначально появилась ограниченная эритема на коже щек, которая не вызвала у родителей беспокойства, и кормление с использованием молочных каш было продолжено. В диете матери в большом количестве присутствовали кисломолочные продукты, тогда как гистаминолибераторы (шоколад, цитрусовые, орехи, клубника) ограничены. После появления новых элементов сыпи в области шеи и живота, беспокойства ребенка, появления расчесов кожи, нарушения сна родители обратились к педиатру. Было рекомендовано исключить из питания ребенка молочную кашу, применение топических антигистаминных препаратов в течение 10 дней. В связи с продолжающимся распространением высыпаний по рекомендации педиатра лечение продолжено с использованием антигистаминных препаратов внутрь, местно назначены эмоленды, рекомендована консультация аллерголога-иммунолога.

При объективном осмотре ребенка: кожный процесс носит распространенный характер с преимущественной локализацией на передней поверхности живота (рис. 1),

наличие элементов на щеках и передней поверхности шеи. Высыпания эритематозно-сквамозного характера, множественные папулезные элементы, эксфолиации, выражена сухость всех участков кожных покровов. Выставлен диагноз «Атопический дерматит, младенческая форма, обострение». Индекс SCORAD 36 баллов (субъективные показатели оценивались со слов родителей), что соответствует АД средней тяжести. Терапия включала назначение безмолочной диеты матери ребенка с продолжением грудного вскармливания, исключение молочных продуктов в питании ребенка, базисную терапию с применением эмолендов 4 раза в день, средств для ухода за атопичной кожей – гелей для купания и эмульсии для ванны. В качестве противовоспалительной терапии с учетом возраста выбран 0,1% крем метилпреднизолона ацепонат + керамида в основе (Комфодерм® К) один раз в день тонким слоем на места высыпаний на 14 дней. Выбор топического кортикостероида проведен с учетом разрешенного возраста применения с 4 мес., сочетания в препарате кортикостероида с керамидами в основе и имеющихся данных о системной безопасности препарата и низкой атрофогенности. Проведена компонентная аллергодиагностика к белкам коровьего молока, которая выявила наличие у ребенка 2-го класса аллергии к казеину (2,7 МЕ/мл).

Динамический осмотр пациента проведен через 5 дней, при котором родителями отмечена нормализация сна, ребенок перестал беспокоиться, не было появления

● **Рисунок 1.** Мальчик С., 8 мес.: клинические проявления атопического дерматита до начала лечения

● **Figure 1.** Boy S., 8 months: clinical manifestations of atopic dermatitis before treatment



новых элементов на коже, уже имеющиеся стали бледнее. Через 14 дней жалоб на приеме родители не предъявляли, локально на местах имевшихся высыпаний умеренная сухость кожи, высыпания разрешились (рис. 2). Индекс SCORAD 7 баллов, снижение показателя по сравнению с исходным практически в 5 раз, что расценено как значительное улучшение. У ребенка продолжено грудное вскармливание с соблюдением мамой безмолочной диеты, рекомендовано устранение факторов риска обострения и продолжение базисной терапии эмолентами.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик А., 4 мес., от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания на сроке 20 и 26 нед. Роды преждевременные, при сроке 34 нед., вес при рождении 2 730 г, оценка по Апгар 6/7 баллов, на искусственном вскармливании адаптированной молочной смесью с момента рождения. В послеродовом периоде неонатальная желтуха, по поводу чего получал фототерапию и индукторы микросомальных ферментов печени. Наследственность по atopическим заболеваниям не отягощена. В возрасте 6 нед. появилась незудящая папулезная сыпь в области щек и переносицы, по поводу чего родители обратились к педиатру. Высыпания были расценены как акне новорожденных, назначены местные антисептики, через 10 дней сыпь разрешилась. Практически с момента начала

вскармливания после каждого кормления отмечались колики, вздутие живота, жидкий стул с примесью слизи, иногда пенистого характера. Было проведено определение содержания углеводов в кале по методу Бенедикта, полученный результат 1% (норма 0–0,25%) расценен как лактазная недостаточность. Назначенная ферментотерапия привела к значительному уменьшению диспептических проявлений. В возрасте 2,5 мес. на коже щек симметрично появилась гиперемия, затем высыпания и эпизодическое мокнутие, ребенок стал беспокойным. Осмотрен дерматологом, диагностирован АД на фоне лактазной недостаточности. Рекомендовано продолжить прием ферментов и назначена наружная терапия с применением цинковой болтушки, антигистаминного препарата внутрь, что привело к временному частичному регрессу заболевания. Родители самостоятельно обратились на консультативный прием к аллергологу-иммунологу.

Состояние ребенка при осмотре удовлетворительное. Кожный патологический процесс носит локальный характер, симметрично на щеках имеется гиперемия, отек кожи, папулезная сыпь, усиливающаяся в височно-скуловой области. Признаков экссудации на момент осмотра нет (рис. 3). Индекс SCORAD 23,2 балла коррелируется с легким течением АД. Сухость кожных покровов вне очага поражения выражена умеренно. В качестве провоцирующего фактора АД рассмотрены две причины: не полностью компенсированная лактазная недостаточность или

● **Рисунок 2.** Мальчик С., 8 мес.: клинические проявления atopического дерматита на 14-й день лечения

● **Figure 2.** Boy S., 8 months: clinical manifestations of atopical dermatitis on the 14th day of treatment



● **Рисунок 3.** Мальчик А., 4 мес.: клинические проявления atopического дерматита до начала лечения

● **Figure 3.** Boy A., 4 months: clinical manifestations of atopical dermatitis before treatment



аллергия к белкам коровьего молока. Назначена наружная терапия 0,1% кремом Комфодерм К 1 раз в день на ночь, рекомендованным к применению с 4-месячного возраста, эмоленты 2 раза в день. В анализе кала на лактозу получены показатели, соответствующие норме (0,25%), что исключило лактазную недостаточность, и ребенок был постепенно переведен на лечебное питание сывороточным гидролизатом. Через 14 дней лечения при осмотре выявлены сухость кожи на щеках, единичные папулезные элементы цвета кожи (*рис. 4*). Сон спокойный, попыток расчесов не наблюдалось. Индекс SCORAD 7,2 балла, показатель снизился в 3 раза, что соответствует критериям улучшения в течении заболевания. Рекомендовано продолжить вскармливание сывороточным гидролизатом, компонентная диагностика к белкам коровьего молока, длительное использование эмолентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Девочка Л., 1 год 6 мес., консультирована аллергологом-иммунологом по направлению дерматолога. Жалобы мамы ребенка на высыпания в области шеи, локтевых сгибов, подколенных ямок, выраженный зуд, сухость кожи, возможность непрерывного ночного сна только после приема антигистаминных препаратов 1-го поколения. Ребенок от первых естественных родов в 40 нед. беременности. В I–II триместре беременности у матери ребенка

● **Рисунок 4.** Мальчик А., 4 мес.: клинические проявления atopического дерматита на 14-й день лечения

● **Figure 4.** Boy A., 4 months: clinical manifestations of atopical dermatitis on the 14th day of treatment



отмечалось обострение аллергического риноконъюнктивита, пыльцевой аллергии. Девочка на грудном вскармливании с момента рождения до 11 мес., вакцинация согласно календарю прививок, без побочных реакций. Наследственность отягощена: у мамы поллиноз, у отца в детском возрасте бронхиальная астма, сейчас в стадии длительной и стойкой ремиссии. В течение первого года жизни высыпаний на коже не было, отмечалась умеренная сухость, для увлажнения использовались местные средства на основе декспантенола. Введение прикормов, в т. ч. и молочных продуктов, куриного мяса прошло без особенностей. В доме проживают две кошки, морская свинка, попугай. На первом году жизни респираторными инфекциями ребенок не болел, в 14 мес. перенесла назофарингит, после чего отмечалась длительная заложенность носа, отоларингологом диагностирована гипертрофия аденоидов 1-й степени. В это же время у ребенка появился кожный зуд, усилились явления ксероза, в области подколенных ямок, локтевых сгибов участки гиперемии, уплотнения кожи, которые постепенно увеличивались по площади. Педиатром было рекомендовано исключить из питания молочные продукты, куриное яйцо и куриное мясо, а также родителями самостоятельно проводилось временное поочередное исключение фруктов и овощей (винограда, цитрусовых, бананов, свеклы, моркови). К значимому улучшению соблюдение элиминационной диеты не приводило, но на момент осмотра в питании ребенка молочные продукты были исключены. Наружная терапия проводилась короткими курсами топических глюкокортикостероидов (2–3 дня), что способствовало кратковременному облегчению зуда и уменьшению интенсивности гиперемии, длительно принимала на ночь антигистаминные препараты 1-го поколения, наружно были назначены эмоленты.

При осмотре ребенка выраженный ксероз кожи, в т. ч. и вне очагов высыпаний, участки эритемы, инфильтрации, шелушения в области подколенных ямок (*рис. 5*), в области локтевых сгибов и передней поверхности шеи лихенификация, следы расчесов, складки Денье – Моргана на лице,

● **Рисунок 5.** Девочка Л., 1 год 6 мес.: клинические проявления atopического дерматита до начала лечения

● **Figure 5.** Girl L., 1 year 6 months: clinical manifestations of atopical dermatitis before treatment



● **Рисунок 6.** Девочка Л., 1 год 6 мес.: клинические проявления атопического дерматита на 14-й день лечения

● **Figure 6.** Girl L., 1 year 6 months: clinical manifestations of atopic dermatitis on the 14th day of treatment



дермографизм стойкий белый. Выведен диагноз «Атопический дерматит средней степени тяжести, обострение». Индекс SCORAD 40,8 балла (25–50 баллов соответствует средней тяжести течения болезни). Была назначена местная противовоспалительная и противоаллергическая терапия 0,1% кремом Комфодерм К один раз в день на 14 дней, антигистаминный препарат цетиризин, эмоленды четыре раза в день. С учетом анамнеза заболевания, высокой вероятности развития респираторной сенсибилизации назначено определение специфических IgE к аэроаллергенам. Динамика заболевания оценена через 14 дней (рис. 6), эритема и инфильтрация выражена значительно меньше, сохраняется лихенификация. Сон спокойный, зуд

беспокоит меньше. Индекс SCORAD 17,2 (снижение показателя в 2,3 раза), что соответствует положительной динамике лечения обострения АД. По результатам компонентной алергодиагностики выявлена сенсибилизация к клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*. Рекомендовано продолжить проактивную терапию 0,1% кремом Комфодерм К 2 раза в неделю в течение 4 нед. в соответствии с клиническими рекомендациями, даны советы по гипоаллергенному быту, применению эмоленов. Продолжено аллергологическое наблюдение у аллерголога-иммунолога в связи с риском развития у ребенка «атопического марша».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные клинические примеры ярко иллюстрируют достаточный профиль эффективности и безопасности топических кортикостероидов в раннем детском возрасте на примере препарата Комфодерм К. Комбинированный характер лекарственного средства Комфодерм К, включающий наряду с основным действующим веществом метилпреднизолона ацепонатом керамида в основе, способствует восстановлению липидного слоя и защитно-барьерных свойств эпидермиса, помогая купировать пролонгирование воспаления в дерме и предотвратить последующую сенсибилизацию. Таким образом, применение препарата Комфодерм К способствует клиническому улучшению кожного процесса, ускоряет репарацию тканей, повышает качество жизни пациентов и их родителей и может быть рекомендовано в комплексном лечении АД у детей с 4 мес.

Поступила / Received 22.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2024
Принята в печать / Accepted 25.08.2024

Список литературы / References

- Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836–845. <https://doi.org/10.1111/all.12619>.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003;361(9352):151–160. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12193-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12193-9).
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
- Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67–73. <http://dx.doi.org/10.4168/aa.2011.3.2.67>.
- Fishbein AB, Mueller K, Kruse L, Boor P, Sheldon S, Zee P, Paller AS. Sleep disturbance in children with moderate/severe atopic dermatitis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):336–341. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.043>.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92(Suppl.):44–47. <https://doi.org/10.2340/0001555924447>.
- Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity of scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 1993;186:23–31. <https://doi.org/10.1159/000247298>.
- Vakharia PP, Chopra R, Silverberg JL. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):15–22. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0299-4>.
- Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(3):44–92. <https://doi.org/10.36691/RJA1474>.
- Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Khaibov RM, Ilina NI, Alekseeva EA, Ambarchian ET et al. Clinical Practice Guidelines. Atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):44–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1474>.
- Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:351–368. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2010.06.005>.
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
- Ковалева ЮС, Ведлер АА, Кожевникова ПЕ. Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):513–518. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041513>.
- Kovaleva YuS, Vedler AA, Kozhevnikova PE. The role of ceramides in preserving the epidermal barrier. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(4):513–518. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041513>.
- Böhme M, Söderhäll C, Kull I, Bergström A, van Hage M, Wahlgren CF. Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1153–1155. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.032>.
- McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280–291. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.668>.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214–219. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.004>.

16. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine*. 2015;73(2):311–318. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.11.02>.
17. Noval Rivas M, Burton OT, Oettgen HC, Chatila T. IL-4 production by group 2 innate lymphoid cells promotes food allergy by blocking regulatory T-cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):801–811.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.030>.
18. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, Fehring AP, Gelfand EW, Leung DY. Preferential binding of Staphylococcus aureus to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):658–663. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01331.x>.
19. Kecskes A, Heger-Mahn D, Kuhlmann RK, Lange L. Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate applied as ointments with equal anti-inflammatory activity. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(4):576–580. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70224-h](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70224-h).
20. Mooney E, Rademaker M, Dailey R, Daniel BS, Drummond C, Fischer G et al. Adverse effects of topical corticosteroids in pediatric eczema: Australasian consensus statement. *Australas J Dermatol*. 2015;56(4):241–251. <https://doi.org/10.1111/ajd.12313>.
21. Hong E, Smith S, Fischer G. Evaluation of the atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(4):393–396. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01445.x>.
22. Kravvas G, Gholam K. Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(3):296–302. <https://doi.org/10.1111/pde.13422>.
23. Contento M, Cline A, Russo M. Steroid Phobia: A Review of Prevalence, Risk Factors, and Interventions. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):837–851. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00623-6>.
24. Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, Diociaiuti A, Giraldi L, Ametrano O et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0330-7>.
25. Fishbein AB, Mueller K, Lor J, Smith P, Paller AS, Kaat A. Systematic review and meta-analysis comparing topical corticosteroids with vehicle/moisturizer in childhood atopic dermatitis. *J Pediatr Nurs*. 2019;47:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.03.018>.
26. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
27. Machado S. Effective use of methylprednisolone aceponate 0.1% in a 9-month-old infant with atopic eczema and sleep disturbance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;(26):14–15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04712.x>.
28. Ortonne JP. Skin atrophogenic potential of methylprednisolone aceponate (MPA). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1994;(3):13–18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.1994.tb01058.x>.
29. Романюк ФП. Взгляд педиатра на лечение atopического дерматита с применением метилпреднизолона. *Медицинский совет*. 2019;(17):226–234. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-226-234>. Romanuk FP. Pediatrician's view about the treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):226–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-226-234>.
30. Устинов МВ, Чаплыгин АВ. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):418–427. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>. Ustinov MV, Chaplygin AV. Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(4):418–427. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>.

Все данные пациентов были деидентифицированы.
All patient data was de-identified.

Информированное согласие. Получено информированное согласие законных представителей пациентов.
Informed consent. Informed consent from the patients' legal representatives was obtained.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – С.А. Шкодкина, И.А. Афонина
 Сбор и обработка литературы – С.А. Шкодкина, И.А. Афонина
 Написание текста – С.А. Шкодкина, И.А. Афонина
 Редактирование – С.А. Шкодкина, И.А. Афонина

Contribution of authors:

Study concept and design – Svetlana A. Shkodkina, Irina A. Afonina
 Literature analysis – Svetlana A. Shkodkina, Irina A. Afonina
 Text development – Svetlana A. Shkodkina, Irina A. Afonina
 Editing – Svetlana A. Shkodkina, Irina A. Afonina

Информация об авторах:

Шкодкина Светлана Анатольевна, старший преподаватель кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орёл, ул. Комсомольская, д. 95
Афонина Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева; 302026, Россия, Орёл, ул. Комсомольская, д. 95; shmaneva@list.ru

Information about the authors:

Svetlana A. Shkodkina, Senior Lecturer of the Department Immunology and Specialized Clinical Disciplines of the Medical Institute, Oryol State University after named I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia
Irina A. Afonina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Immunology and Specialized Clinical Disciplines of the Medical Institute, Oryol State University after named I.S. Turgenev; 95, Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia; shmaneva@list.ru

Нормативно-правовое регулирование иммунодиагностики туберкулезной инфекции в педиатрической практике

Л.А. Барышникова^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7788-4869>, barishnikoval@yandex.ru

Д.А. Кудлай^{4,5,6}, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>, D624254@gmail.com

Н.П. Докторова⁷, <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>, drndok@mail.ru

¹ Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁶ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Резюме

Началом нормативно-правового регулирования иммунодиагностики туберкулезной инфекции в педиатрической практике в нашей стране является 1923 год, когда состоялись Второй Всероссийский туберкулезный съезд и Второй Всесоюзный съезд детских врачей, на которых была утверждена инструкция к первому препарату для диагностики туберкулезной инфекции – альт-туберкулину Коха. Препарат совершенствовался, методика туберкулинодиагностики менялась. С 2017 г. в России определены профилактические медицинские осмотры детского населения в целях выявления туберкулеза с использованием различных аллергенов туберкулезных в зависимости от возраста: а) дети в возрасте от 1 до 7 лет (включительно) обследуются при помощи иммунодиагностики с применением аллергена бактерий с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении; б) дети в возрасте от 8 до 14 лет (включительно) обследуются при помощи иммунодиагностики с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (АТР); в) дети в возрасте от 15 до 17 лет (включительно) обследуются при помощи иммунодиагностики с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или рентгенологического флюорографического исследования органов грудной клетки (легких). В данном обзоре подробно представлены становление и развитие нормативно-правового регулирования профилактических осмотров детского населения на туберкулез в России. Дана подробная информация по современным требованиям к проведению иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации. Освещены вопросы санитарного законодательства, междисциплинарного взаимодействия медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи и противотуберкулезных учреждений. Даны ответы на наиболее частые вопросы по профилактическим осмотрам на туберкулезную инфекцию в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, подростки, профилактические осмотры, туберкулез, нормативно-правовое регулирование, аллерген туберкулезный рекомбинантный

Для цитирования: Барышникова ЛА, Кудлай ДА, Докторова НП. Нормативно-правовое регулирование иммунодиагностики туберкулезной инфекции в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(19):169–176. <https://doi.org/10.21518/ms2024-452>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Legal framework for immunodiagnosis of tuberculosis in pediatric practice

Lada A. Baryshnikova^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7788-4869>, barishnikoval@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay^{4,5,6}, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>, D624254@gmail.com

Natalia P. Doktorova⁷, <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>, drndok@mail.ru

¹ Postnikov Samara Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 154, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

³ Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁵ Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

⁶ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

⁷ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Creation of a legal framework for immunodiagnosis of tuberculosis in paediatric practice in our country began in 1923, when the 2nd All-Russian Tuberculosis Congress and the 2nd All-Union Congress of Paediatricians were held. These congresses were known to approve the medicinal product label for the first tuberculosis diagnostic product Koch's alt-tuberculin. The product continued to improve; hence the method of tuberculin diagnosis has changed overtime. Starting from 2017, medical screening for TB in the paediatric population has been determined in Russia. TB is identified using various tuberculosis allergens according to the age group: a) immunodiagnostic examination of children aged 1–7 years is performed using a bacterial allergen with 2 tuberculin units of purified protein derivative-standard solution; b) immunodiagnostic examination of children aged 8–14 years is performed using the recombinant tuberculosis allergen derivative-standard solution; c) immunodiagnostic examination of children aged 15 through 17 years is performed using recombinant tuberculosis allergen derivative-standard solution or chest X-ray fluoroscopy. This review describes in detail the formation and development of the legal framework for screening for TB in the paediatric population in Russia. Detailed information on the current requirements for immunodiagnosis of TB in children and adolescents in accordance with the current legislation of the Russian Federation is presented. Issues of sanitary legislation, interdisciplinary interaction between primary health care facilities and anti-tuberculosis institutions are highlighted. Answers to the most frequently asked questions on the screening for TB in paediatric practice are provided.

Keywords: children, adolescents, preventive screening, tuberculosis, legal framework, recombinant tuberculosis allergen

For citation: Baryshnikova LA, Kudlay DA, Doktorova NP. Legal framework for immunodiagnosis of tuberculosis in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):169–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-452>.

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

*Надо не только лечить больных, но и выращивать здоровых детей и делать это с самого рождения.
Г.Н. Сперанский, 1905 г. [1]*

ВВЕДЕНИЕ

Охрана материнства и детства является относительно молодым направлением отечественной системы здравоохранения. Немногим более 100 лет назад в январе 1918 г. при Наркомате государственного призрения организован Отдел охраны материнства и младенчества [2] – после образования СССР одной из первоочередных задач была поставлена организация медицинской помощи детскому населению.

К этому времени уже существовали предпосылки для реализации создания государственной системы охраны здоровья матери и ребенка [2]. Открытие в конце 18 века Императорских воспитательных домов в Москве и Петербурге и создание Приказов общественного призрения стали фундаментом для дальнейшего развития социальной помощи детям. Открытие кафедр педиатрии и гигиены, исследования земских врачей и первых врачей-педиатров во второй половине 19 века заложили теоретические и научные основы для развития медицинской помощи детям – I Всероссийский съезд детских врачей состоялся в 1912 г. в Петербурге [1]. В работе А.А. Баранова и соавт. проанализированы успехи, проблемы и уроки первого

столетия советской системы охраны здоровья матери и ребенка [2]: проблема детского туберкулеза к началу 20 века обозначена как «пожар социальной патологии», и одним из уроков, доказанных историей педиатрии, является то, что «система охраны здоровья матери и ребенка должна опираться на законодательную базу, соответствующую нынешним реалиям и будущим запросам» [2]. Примечательно, что теоретические основы государственной системы охраны здоровья матери и ребенка, сформулированные в начале 20 века, не только отвечали реалиям того времени и сохранили актуальность сегодня, но и в полной мере имеют прогностическое долгосрочное значение – «ведущими принципами организации медицинской помощи детям были провозглашены оказание первичной медицинской помощи врачом-педиатром; профилактика; диспансеризация; активное участие общественности и широких слоев населения в сохранении жизни и здоровья ребенка» [3].

Началом нормативно-правового регулирования иммунодиагностики туберкулезной инфекции в педиатрической практике в нашей стране является 1923 год, когда состоялись Второй Всероссийский туберкулезный съезд и Второй Всесоюзный съезд детских врачей, на которых была утверждена инструкция к первому препарату для диагностики туберкулезной инфекции – альт-туберкулину Коха [4, 5]. Препарат совершенствовался, методика туберкулинодиагностики менялась [6].

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОМА МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ИММУНОДИАГНОСТИКА

В 1998 г. была завершена расшифровка генома микобактерии туберкулеза (МБТ) [7]. Секвенирование цельного генома МБТ оказало непосредственное влияние на понимание биологии данного возбудителя. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* [8] и сравнительный анализ *M. tuberculosis H37Rv* и *M. bovis BCG* [9, 10] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующих во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее полно описанных антигенов, используемых в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне RD1. Было установлено, что против этих белков формируется длительный иммунный ответ, а это важно для диагностики туберкулеза. Исходя из этого, были разработаны современные диагностические тесты для иммунодиагностики туберкулезной инфекции: лабораторные (на основе платформы Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон-гамма (T-SPOT.TB; ТиграТест.ТБ) и тест на платформе ИФА для измерения антигенспецифичной продукции интерферона-гамма циркулирующими Т-клетками цельной крови) и внутрикожные (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест). ВОЗ провела оценку и в 2022 г. признала точными, приемлемыми, выполнимыми и экономически эффективными новые кожные тесты на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10), в том числе у детей и людей с ВИЧ, выделив их в новую группу принципиально нового класса кожных проб для раннего выявления туберкулезной инфекции – TBST (*Mycobacterium tuberculosis* antigen-based skin tests)¹. Один из трех тестов этой группы – Диаскинтест (АО «Генериум», Россия), который доказал свою эффективность по результатам 15 лет применения в клинической практике [11–20].

КРИТЕРИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ

С 2017 г. в России определены профилактические медицинские осмотры детского населения в целях выявления туберкулеза с использованием различных аллергенов туберкулезных в зависимости от возраста²: а) дети в возрасте от 1 до 7 лет (включительно) обследуются при помощи иммунодиагностики с применением аллергена бактерий с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении; б) дети в возрасте от 8 до 14 лет (включительно) обследуются при помощи иммунодиагностики с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (АТР); в) дети в возрасте от 15 до 17 лет (включительно)

обследуются при помощи иммунодиагностики с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или рентгенологического флюорографического исследования органов грудной клетки (легких) (п. 8 Приложения к приказу).

Порядок проведения профилактических медицинских осмотров на туберкулез предусматривает:

- их проведение в медицинских организациях по месту жительства, работы, службы, учебы...;
- наличие в медицинской организации уполномоченного должностного лица в целях организации профилактических медицинских осмотров на туберкулез;
- контроль динамически уточняющихся поименных списков граждан, подлежащих профилактическому осмотру в очередном календарном году, из числа находящихся у них на медицинском обслуживании;
- составление календарного плана проведения профилактических осмотров граждан с указанием дат и мест их проведения, количества необходимых исследований, числа граждан по каждой возрастной группе;
- информирование граждан и проведение разъяснительной работы;
- организацию обследования гражданина при выявлении патологических состояний, свидетельствующих о наличии туберкулеза, в течение 2 календарных дней со дня завершения профилактического осмотра³.

Под наблюдением участкового врача-педиатра находятся дети из групп повышенного риска заболевания туберкулезом, подлежащие проведению профилактических медицинских осмотров в целях выявления туберкулеза 2 раза в год⁴ (табл. 1).

Действующим законодательством Российской Федерации закреплены проведение профилактических медицинских осмотров детей и профилактика инфекционных заболеваний у детей, в том числе иммунопрофилактика при организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям. Как одна из основных функций кабинета врача-педиатра участкового выделены профилактика и раннее выявление у детей гепатита В и С, ВИЧ-инфекции и туберкулеза и регламентировано направление при наличии медицинских показаний детей к врачам-специалистам по специальностям, предусмотренным номенклатурой специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование⁵.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. №514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (п. 4 Приложения №1) профилактические осмотры несовершеннолетних в целях выявления туберкулеза проводятся в порядке, установленном приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения

¹ WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. 92 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>.

² Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза: Приказ Минздрава России от 21 марта 2017 г. №124н (зарег. в Минюсте России 31 мая 2017 г. №46909). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201706010044>.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Об утверждении положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям: Приказ Минздрава России от 7 марта 2018 г. №92н (зарег. в Минюсте России 17 апр. 2018 г. №50801). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201804180005>.

- **Таблица 1.** Группы повышенного риска заболевания туберкулезом, находящиеся под наблюдением участкового врача-педиатра
- **Table 1.** Groups at high risk for developing TB followed by a local paediatrician

Порядковый номер	Характеристика групп
1	Дети в возрасте от 1 до 17 лет включительно, не вакцинированные против туберкулеза
2	Дети в возрасте от 1 до 17 лет включительно, больные сахарным диабетом
3	Дети в возрасте от 1 до 17 лет включительно, больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания
4	Дети в возрасте от 1 до 17 лет включительно, больные хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта
5	Дети в возрасте от 1 до 17 лет включительно, больные хроническими заболеваниями мочеполовой системы
6	Дети в возрасте от 1 до 17 лет включительно, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, генноинженерные иммунобиологические препараты
7	Дети в возрасте от 1 до 17 лет включительно из числа мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев
8	Дети в возрасте от 1 до 17 лет включительно, проживающие в организациях социального обслуживания
9	Дети в возрасте от 1 до 17 лет с ВИЧ-инфекцией
10	Лица, состоящие на диспансерном наблюдении (в том числе профилактическом наблюдении) в наркологических и психиатрических специализированных медицинских организациях
11	Лица, снятые с диспансерного наблюдения в специализированных противотуберкулезных медицинских организациях в связи с выздоровлением от туберкулеза, – в течение первых 3 лет после снятия с диспансерного наблюдения

профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза»⁶.

Необходимо отметить, что медицинское обеспечение подросткового населения в возрасте 15–17 лет включительно в 1999 г. передано из амбулаторно-поликлинических учреждений общей сети в детские амбулаторно-поликлинические учреждения⁷ с целью обеспечения гарантий прав ребенка в Российской Федерации⁸.

Таким образом, нормативно-правовое регулирование предусматривает проведение профилактических медицинских осмотров детского населения в возрасте до 17 лет включительно на туберкулез при оказании первичной медико-санитарной помощи детям с последующим направлением ребенка к врачу-фтизиатру при наличии медицинских показаний.

⁶ О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних: Приказ Минздрава России от 10 авг. 2017 г. №514н (зарег. в Минюсте России 18 авг. 2017 г. №47855). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201708210001>.

⁷ О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста: Приказ Минздрава России от 5 мая 1999 г. №154 (утратил силу). Режим доступа: <https://base.garant.ru/4175902/>.

⁸ Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации: Федеральный закон РФ от 24 июля 1998 г. №124-ФЗ. Режим доступа: <https://base.garant.ru/179146/>.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Врачом-фтизиатром осуществляется диспансерное наблюдение в соответствии с установленными требованиями⁹. Диспансерное наблюдение представляет собой проводимое с определенной периодичностью необходимое обследование лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц (п. 5 ст. 46)¹⁰. Больные туберкулезом наблюдаются в I, II и III диспансерных группах. Пациенты 0, IV и VI групп диспансерного наблюдения у врача-фтизиатра не имеют заболевания туберкулезом, относятся к группам риска заболевания под наблюдением врача-фтизиатра (табл. 2).

Таким образом, организация работы врача-педиатра и врача-фтизиатра предполагает согласованное междисциплинарное взаимодействие, предусматривающее, во-первых, четкое разграничение подлежащих контингентов для профилактического осмотра и для диспансерного наблюдения; во-вторых, преемственность при обмене информацией между медицинскими организациями первичной медико-санитарной помощи и противотуберкулезными учреждениями (отделениями, кабинетами); в-третьих, при оказании организационно-методической помощи противотуберкулезными учреждениями учреждениям первичной медико-санитарной помощи. Следует подчеркнуть, что обмен информацией предусматривает со стороны учреждений первичной медико-санитарной помощи своевременное направление всех показанных детей к врачу-фтизиатру по результатам профилактического осмотра, со стороны противотуберкулезных медицинских организаций – своевременную передачу информации о наличии очагов туберкулезной инфекции с целью максимально полного охвата диспансерным наблюдением всех лиц, контактных с больными туберкулезом, с особым вниманием к группам риска на участке врача-педиатра (табл. 1), проживающих в очагах туберкулезной инфекции. Лица, контактные с больными туберкулезом, состоят на диспансерном наблюдении у врача-фтизиатра и подлежат проведению иммунодиагностики два раза в год при помощи пробы с АТР в совокупности с остальными методами обследования (общеклиническими, рентгенологическими, микробиологическими и др.)¹¹.

⁹ Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16–17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н: Приказ Минздрава России от 13 марта 2019 г. №127н (зарег. в Минюсте России 19 июня 2019 г. №54975). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201906200019>.

¹⁰ Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон РФ от 21 нояб. 2011 г. №323-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/.

¹¹ Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16–17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н: Приказ Минздрава России от 13 марта 2019 г. №127н (зарег. в Минюсте России 19 июня 2019 г. №54975). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201906200019>.

● **Таблица 2.** Группы повышенного риска заболевания туберкулезом, находящиеся под наблюдением участкового врача-фтизиатра*

● **Table 2.** Groups at high risk for developing TB followed by a local tuberculothapist*

Порядковый номер	Характеристика групп
1	Лица с подозрением на туберкулез – лица, у которых при оказании медицинской помощи или проведении медицинского осмотра, диспансеризации выявлены признаки возможного заболевания туберкулезом, при наличии которых требуется проведение дополнительного обследования указанных лиц и (или) установление диспансерного наблюдения
2	Дети с подозрением на туберкулез, установленным на основании иммунодиагностики
3	Дети, перенесшие туберкулез, с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями
4	Дети в возрасте от 1 до 17 лет, находящиеся или находившиеся в контакте с источником туберкулеза, – лица, которые по месту жительства, месту пребывания (нахождения), месту работы или учебы состоят или состояли в контакте с пациентом с туберкулезом или с больным туберкулезом сельскохозяйственным животным

*Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признаниями утратившими силу пунктов 16–17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н; Приказ Минздрава России от 13 марта 2019 г. №127н (зарег. в Минюсте России 19 июня 2019 г. №54975). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201906200019>.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

В 2013 г. санитарным законодательством Российской Федерации введена обязательность обследования на туберкулез. Дети, иммунодиагностика которым не проводилась, допускаются в детскую организацию при наличии заключения врача-фтизиатра об отсутствии заболевания (п. 5.7)¹². В связи с тем, что Федеральным законом Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ определено право на отказ от медицинского вмешательства (п. 5 ст. 19), наблюдалось увеличение количества обращений граждан, отказывающихся от «профилактических противотуберкулезных мероприятий», в том числе от профилактических медицинских осмотров при помощи иммунодиагностики.

В связи с необходимостью урегулирования вопроса обращений граждан и допуска детей в детскую организацию в 2017 г. подготовлены клинические рекомендации «Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях» [21], в которых представлены модели пациента в зависимости от наличия/отсутствия профилактического медицинского осмотра на туберкулез, показаний для направления к врачу-фтизиатру, метода обследования

ребенка, флюорографического обследования взрослого окружения ребенка.

Изучение нормативных требований в сфере образования показывает следующее¹³. К компетенции образовательной организации в установленной сфере деятельности относится создание необходимых условий для охраны и укрепления здоровья. Образовательная организация обязана осуществлять свою деятельность в соответствии с законодательством об образовании, в том числе: создавать безопасные условия обучения, воспитания обучающихся, присмотра и ухода за обучающимися, их содержания в соответствии с установленными нормами, обеспечивающими жизнь и здоровье обучающихся, работников образовательной организации; соблюдать права и свободы обучающихся, родителей (законных представителей) несовершеннолетних обучающихся, работников образовательной организации (п. 6). С целью обеспечения права ребенка на образование предусмотрены различные формы получения образования и формы обучения (ст. 17). Предусмотрены формы обучения как в организациях, осуществляющих образовательную деятельность (в очной, очно-заочной или заочной форме), так и вне организаций, осуществляющих образовательную деятельность (в форме семейного образования и самообразования).

Таким образом, при условии обязательности обследования и обеспечения права ребенка на образование урегулированы различные формы обучения и образования с возложением ответственности за безопасные условия пребывания в образовательной организации на руководителя образовательной организации.

Актуальностью вопроса обязательности обследования и отказов от него обусловлены работы, посвященные изучению материалов судебной практики, последствий отказов и выработке рекомендации по совершенствованию российского законодательства в рассматриваемой сфере [22–24]. В исследовании О.А. Ивановой проведен анализ судебной практики, выяснены предпосылки конфликта субъектов правоотношений (гражданин, медицинский работник, юристконсульт) – носителей различного специального образования (медицинское, юридическое и иное у пациента). В работе изучены аспекты правового регулирования и реализации норм в сфере иммунодиагностики туберкулеза в России. Сформированы модели диагностики с выделением трех критериев: обязательность обследования, возможность использования альтернативных методов и полнота обследования. Автор приходит к выводу о необходимости компромисса между интересами сторон. Обязательность диагностики должна быть обеспечена, но может смягчиться благодаря применению альтернативных методов при государственном финансировании [24].

Обновление санитарного законодательства в 2021 г. привело к повышению требований к обязательности обследования на туберкулез. Дети, которым не проводилась иммунодиагностика, допускаются в дошкольные образовательные организации и общеобразовательные организации, организации отдыха детей и их оздоровления,

¹² Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 окт. 2013 г. №60 (ред. от 14 сент. 2020 г.) (зарег. в Минюсте России 6 мая 2014 г. №32182). Режим доступа: <https://base.garant.ru/400342149/>.

¹³ Об образовании в Российской Федерации: Федеральный закон РФ от 29 дек. 2012 г. №273-ФЗ. Режим доступа: <https://base.garant.ru/70291362/>.

а также госпитализируются в плановом порядке в медицинские организации при наличии заключения врача-фтизиатра об отсутствии у ребенка заболевания туберкулезом (п. 823)¹⁴.

По данным клинической практики, результатам работы по рассмотрению обращений граждан можно выделить наиболее частые вопросы.

Необходима ли консультация врача-фтизиатра при проведении профилактического осмотра на туберкулез при помощи альтернативного метода и полученном отрицательном результате?

При отрицательных результатах на пробу с АТФ, альтернативных тестов in vitro при отсутствии клинических и эпидемиологических показаний консультация врача-фтизиатра не требуется [25].

Если подросток обследован при помощи флюорографии грудной клетки, показано ли ему обследование при помощи иммунодиагностики?

Обследование при помощи флюорографии позволяет исключить заболевание туберкулезом органов дыхания и не предусматривает оказания противотуберкулезной медицинской помощи при нормальной рентгенологической картине [26]. Иммунодиагностика выявляет состояние инфицирования МБТ при отсутствии признаков туберкулеза, регламентирует диспансерное наблюдение у врача-фтизиатра в группе риска заболевания с проведением комплекса профилактических противотуберкулезных мероприятий, что отвечает одному из основных принципов охраны здоровья граждан в Российской Федерации – обеспечению приоритета профилактики¹⁵.

Почему при отказе от иммунодиагностики и посещения врача-фтизиатра при условии дальнейшего отказа от каких-либо методов обследования выдача врачом-фтизиатром заключения об отсутствии у ребенка заболевания туберкулезом не представляется возможной?

Заболевание туберкулезом развивается постепенно, на начальных этапах не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. Выявление туберкулеза при наличии жалоб является несвоевременным и свидетельствует о распространенной форме заболевания [27]. Своевременным является выявление туберкулеза при проведении скрининговых профилактических осмотров здорового населения¹⁶.

Если при обследовании различными методами (кожные и лабораторные тесты) получены разные результаты (положительный и отрицательный), какой результат будет учитываться?

Для принятия решения по дальнейшей тактике ведения ребенка, объема профилактических противотуберкулезных мероприятий учитывается весь комплекс данных (анамнез, данные объективного осмотра

и дополнительных методов обследования, консультации врачей-специалистов) с рассмотрением медицинских документов ребенка на заседании врачебной комиссии в установленном порядке¹⁷.

Почему при проведении анализа крови, иных биологических жидкостей на МБТ методом ПЦР и бактериоскопии с получением отрицательного результата выдача врачом-фтизиатром заключения об отсутствии у ребенка заболевания туберкулезом не представляется возможной?

Анализ на микобактерии туберкулеза методами ПЦР и бактериоскопии имеют клиническую значимость при наличии непосредственного гнойного очага воспаления (лимфадениты, оститы, свищи, очаги в легких и др.) для проведения дифференциальной диагностики туберкулеза с другими гнойно-воспалительными заболеваниями. Методом ПЦР обнаруживаются фрагменты микобактерии туберкулеза. При отсутствии признаков явного воспаления данное исследование для диагностики туберкулеза клинической значимости не имеет. Анализ крови на микобактерии туберкулеза имеет значение для диагностики генерализованных распространенных форм активного туберкулеза (милиарный туберкулез), сопровождающихся выраженными клиническими симптомами и тяжелым общим состоянием пациента. Таким образом, анализы на обнаружение непосредственно микобактерий туберкулеза относятся к диагностическим методам обследования пациентов, имеющих различные клинические проявления, с целью установления диагноза активного туберкулеза и не относятся к методам профилактического осмотра¹⁸.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Становление педиатрической практики как отдельного направления сферы здравоохранения в России сопровождалось решением вопросов организации и нормативного регулирования системы противотуберкулезных мероприятий. Порядок профилактических медицинских осмотров детей при помощи иммунодиагностики был рассмотрен и утвержден одним из первых. Основными компонентами противотуберкулезной помощи детям являются иммунопрофилактика и иммунодиагностика. На сегодняшний день в результате развития генетики, молекулярной биологии и геномной инженерии созданы современные диагностические высокочувствительные и высокоспецифичные препараты и тесты. Успехи работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза неоспоримы: детский туберкулез из тяжелых форм, имеющих неблагоприятный прогноз для выздоровления и жизни, трансформировался в заболевание «малых форм». В настоящее время в подавляющем большинстве случаев заболевание туберкулезом детей заканчивается стойким клиническим излечением с благоприятным прогнозом для дальнейшей жизни. Случаи

¹⁴ Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»;

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 янв. 2021 г. №4. Режим доступа: <https://base.garant.ru/400342149/>.

¹⁵ Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон РФ от 21 нояб. 2011 г. №323-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/.

¹⁶ Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза: Приказ Минздрава России от 21 марта 2017 г. №124н (зарег. в Минюсте России 31 мая 2017 г. №46909). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201706010044>.

¹⁷ Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации: Приказ Минздрава России от 5 мая 2012 г. №502н (ред. от 2 дек. 2013 г.) (зарег. в Минюсте России 9 июня 2012 г. №24516). Режим доступа: <https://base.garant.ru/70190416/>.

¹⁸ Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза: Приказ Минздрава России от 21 марта 2017 г. №124н (зарег. в Минюсте России 31 мая 2017 г. №46909). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201706010044>.

туберкулезных менингитов как наиболее неблагоприятного течения заболевания и летальных исходов по причине туберкулеза являются единичными в стране. Структура заболеваемости и показатели смертности являются прямыми результатами государственного контроля и нормативного регулирования. Результаты противотуберкулезной помощи детям в России были высоко оценены мировым

сообществом, о чем свидетельствует включение ВОЗ регулярного скрининга детей на туберкулез в Российской Федерации в сборник лучших практик по борьбе с туберкулезом у детей и подростков [28].



Поступила / Received 19.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.10.2024
Принята в печать / Accepted 07.10.2024

Список литературы / References

1. Баранов АА, Шер СА. Вклад Г.Н. Сперанского в развитие отечественной педиатрии (к 150-летию со дня рождения). *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(1):77–80. <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2532>.
Baranov AA, Sher SA. G.N. Speransky's Contribution to the Development of Russian Pediatrics (to the 150th Anniversary of His Birth). *Current Pediatrics*. 2023;22(1):77–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2532>.
2. Баранов АА, Альбицкий ВЮ. 100 лет советской системе охраны здоровья матери и ребенка: успехи, проблемы, уроки. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(1):11–15. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1851>.
Baranov AA, Albitsky VYu. 100th Anniversary of the Soviet Maternal and Child Healthcare System: Successes, Problems, and Lessons. *Current Pediatrics*. 2018;17(1):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1851>.
3. Альбицкий ВЮ, Шер СА. Исторические истоки советской системы охраны материнства и младенчества. В: Поддубный МВ, Глянец СП, Балалыкин ДА, Бородулин ВИ, Пашков КА, Сорокина ТС, Чиж НВ (ред.). *OPERA MEDICA HISTORICA. Труды по истории медицины: альманах РОИМ*. Вып. 2. М.: Магистраль; 2017. С. 236–242. Режим доступа: <https://www.historymed.ru/upload/iblock/f77/f77d48fc479d2c66c30b0dc744da304c.pdf>.
4. Модель ЛМ, Сидельникова ЕФ. К вопросу о клиническом значении кожных туберкулиновых реакций. *Вопросы туберкулеза*. 1923;1(3–4).
Model LM, Sidelnikova EF. On the question of the clinical significance of skin tuberculin reactions. *Voprosy Tuberkuleza*. 1923;1(3–4). (In Russ.)
5. Модель ЛМ, Сидельникова ЕФ. *Туберкулинодиагностика*. М.; 1926. 98 с.
6. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевню НИ, Кудлай ДА. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
7. Cole S, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*. 1998;393(6685):537–544. <https://doi.org/10.1038/31159>.
8. Mahairas G, Sabo P, Hickey M, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis. *J Bacteriol*. 1996;178(5):1274–1282. <https://doi.org/10.1128/jb.178.5.1274-1282.1996>.
9. Behr M, Wilson M, Gill W, Salamon H, Schoolnik GK, Rane S, Small PM. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science*. 1999;284(5419):1520–1523. <https://doi.org/10.1126/science.284.5419.1520>.
10. Dillon D, Alderson M, Day H, Bement T, Campos-Neto A, Skeiky YA et al. Molecular and immunological characterization of Mycobacterium tuberculosis CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in Mycobacterium bovis BCG. *J Clin Microbiol*. 2000;38(9):3285–3290. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.9.3285-3290.2000>.
11. Аксенова ВА, Васильева ИА, Клевню НИ, Казаков АВ, Докторова НП. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):43–49. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
Aksenova VA, Vasilyeva IA, Klevno NI, Kazakov AV, Doktorova NP. Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
12. 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*. 2023;10:1042461. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1042461>.
13. Аксенова ВА, Гордина АВ, Стерликов СА, Кудлай ДА, Кучерявая ДА, Докторова НП. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7–15 лет). *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(1):26–32. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32>.
Aksenova VA, Gordina AV, Sterlikov SA, Kudlay DA, Kucheryavaya DA, Doktorova NP. Impact of Active Case Finding on Clinical Structure and Severity of Tuberculosis in School-Aged Children (7–15 Years Old). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(1):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32>.
14. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Кудлай ДА, Докторова НП. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):47–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
Poddubnaya LV, Shilova EP, Kudlay DA, Doktorova NP. Immunodiagnostic Tests in the Assessment of Specific Sensitization to *M. tuberculosis* in Children under the Current Epidemic Situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
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 Respir J*. 2018;52(Suppl. 62):PA2733. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2733>.
16. Аксенова ВА, Клевню НИ, Барышникова ЛА, Кудлай ДА, Николенко НЮ, Курилла АА. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®. М.: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова; 2011. 12 с.
17. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевню НИ, Сокольская ЕА, Долженко ЕН, Шустер АМ и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):16–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-diaagnostiki-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-i-podrostkov-v-rossii>.
Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Sokolskaya EA, Dolzhenko EN, Shuster AM et al. New screening and diagnostic options of various traits of TB infection among children and adolescents in Russia. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):16–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-diaagnostiki-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-i-podrostkov-v-rossii>.
18. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Долженко ЕН, Кудлай ДА. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;76(8):27–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-massovogo-obsledovaniya-detskogo-naseleniya-na-tuberkulez-v-sovremennyh-usloviyah>.
Aksenova VA, Baryshnikova LA, Dolzhenko EN, Kudlay DA. Tuberculosis Screening in Children Today: Important Issues. *Doktor.Ru*. 2012;76(8):27–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-massovogo-obsledovaniya-detskogo-naseleniya-na-tuberkulez-v-sovremennyh-usloviyah>.
19. Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(2):S65. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
20. Старшинова АА, Кудлай ДА, Довгальук ИФ, Басанцова НЮ, Зинченко ЮС, Яблонский ПК. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(4):229–235. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235>.
Starshinova AA, Kudlay DA, Dovgalyuk IF, Basantsova NYu, Zinchenko YuS, Yablonsky PK. Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnoses in the Russian Federation. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;98(4):229–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235>.
21. Аксенова ВА, Клевню НИ, Барышникова ЛА. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: клинические рекомендации. М.; 2017. 34 с. Режим доступа: https://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_4.pdf.
22. Моисеева ЕЮ. Реализация принципа социального государства в процессе предупреждения и терапии социально значимых заболеваний в РФ: на основе практики национальной борьбы с ВИЧ / СПИД и туберкулезом. *Юридическая наука и практика*. 2020;16(4):12–23. Режим доступа: <https://judpract.elpub.ru/jour/article/view/150>.
Moiseeva EYu. The Implementation of the Social State's Principle in the Process of Prevention and Therapy of SSD in the Russian Federation: On

- the Basis of the Practice of the National Struggle Against HIV / AIDS and Tuberculosis. *Juridical Science and Practice*. 2020;16(4):12–23. (In Russ.) Available at: <https://judpract.elpub.ru/jour/article/view/150>.
23. Габай ПГ, Дронова СА. Допуск в образовательные организации при отказе от вакцинации. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(5):379–385. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i5.2214>. Gabay PG, Dronova SA. Admission to Educational Organizations in Case of Refusal to Vaccinate. *Current Pediatrics*. 2020;19(5):379–385. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i5.2214>.
24. Иванова ОА. Правовые аспекты иммунодиагностики и иммунопрофилактики некоторых заболеваний. *Вестник Пермского университета. Юридические науки*. 2020;(50):650–677. <https://doi.org/10.17072/1995-4190-2020-50-650-677>. Ivanova OA. Legal Aspects of Immunodiagnosics and Immunoprophylaxis of Certain Diseases. *Perm University Herald. Juridical Sciences*. 2020;(50):650–677. (In Russ.) <https://doi.org/10.17072/1995-4190-2020-50-650-677>.
25. Аксенова ВА, Баронова ОД, Барышникова ЛА, Казаков АВ, Клевно НИ. *Латентная туберкулезная инфекция у детей: клинические рекомендации*. М.: РООИ «Здоровье человека»; 2024. 76 с. Режим доступа: https://rooknd.ru/uploads/userfiles/organization_1200/documents/clinic-recommended/tyberkylez-latent-deti-2024.pdf.
26. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ. *Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции*. М.; 2018. 47 с. Режим доступа: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/MP101/>.
27. Аксенова ВА. *Туберкулез у детей и подростков*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 272 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970404027.html>.
28. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kazakov AV, Vasilieva LA, Baronova OD, Moiseeva NN. Regular screening of children for TB in the Russian Federation. In: Kasaeva T, Verkuij S, Grzemska M, Brands A. *Best practices in child and adolescent tuberculosis care*. Geneva: World Health Organization; 2018, pp. 60–61. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/274373/9789241514651-eng.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.А. Кудлай
 Концепция и дизайн исследования – Л.А. Барышникова
 Написание текста – Л.А. Барышникова
 Сбор и обработка материала – Л.А. Барышникова
 Обзор литературы – Н.П. Докторова
 Анализ материала – Л.А. Барышникова, Н.П. Докторова
 Редактирование – Н.П. Докторова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.А. Кудлай

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry A. Kudlay
 Study concept and design – Lada A. Baryshnikova
 Text development – Lada A. Baryshnikova
 Collection and processing of material – Lada A. Baryshnikova
 Literature review – Natalia P. Doktorova
 Material analysis – Lada A. Baryshnikova, Natalia P. Doktorova
 Editing – Natalia P. Doktorova
 Approval of the final version of the article – Dmitry A. Kudlay

Информация об авторах:

Барышникова Лада Анатольевна, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154; доцент кафедры педиатрии, Институт профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; barishnikovalada@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24; D624254@gmail.com

Докторова Наталья Петровна, к.м.н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2; drndok@mail.ru

Information about the authors:

Lada A. Baryshnikova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Postnikov Samara Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 154, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; barishnikovalada@yandex.ru

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

Natalia P. Doktorova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Scientific Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Comorbid Infections, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; drndok@mail.ru

Коморбидные состояния во фтизиатрии – основы междисциплинарного взаимодействия педиатров и фтизиатров (обзор литературы и комментариев)

Е.С. Овсянкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvocniit@mail.ru

Л.В. Панова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

И.Н. Захарова², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

О.А. Пискунова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3389-4488>, o.a.piskunova@mail.ru

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

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

Резюме

Коморбидные состояния во фтизиатрии детского и подросткового возраста определяют необходимость междисциплинарного взаимодействия специалистов разного профиля как на этапе диагностики заболевания, так и в период лечения туберкулеза. Цель настоящего обзора – систематизировать знания педиатров разного профиля о коморбидных состояниях при туберкулезе (причины, факторы риска их развития, возможности своевременной диагностики, влияние вынужденной полипрагмазии на развитие лекарственных осложнений). Систематизированы материалы действующих методических документов, опубликованных статей по проблеме. Представлены группы риска по развитию туберкулеза у пациентов с соматической патологией, возможности современной диагностики на основе комплексного обследования с учетом алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Сформулирован обязательный диагностический минимум в группах риска при подозрении на туберкулез в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и перед назначением препаратов с иммуносупрессивным действием. Обозначена значимость основных методов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков, в том числе с иммунокомпрометированными заболеваниями: кожные иммунологические тесты (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диагностические тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* ИФН-γ, при выборочном скрининге), компьютерная томография, исследование любого диагностического материала на микобактерии туберкулеза. Уделено внимание влиянию вынужденной полипрагмазии на развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении у пациентов с коморбидной патологией, что требует совместных усилий специалистов разного профиля для адекватного подбора противотуберкулезной терапии с учетом сопутствующей патологии. Такой подход к ведению пациентов с хронической соматической патологией позволяет обеспечить профилактику туберкулеза или его раннее выявление.

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

Благодарности: Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» №122041100210-4 «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Для цитирования: Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Захарова ИН, Пискунова ОА. Коморбидные состояния во фтизиатрии – основы междисциплинарного взаимодействия педиатров и фтизиатров (обзор литературы и комментариев). *Медицинский совет*. 2024;18(19):178–186. <https://doi.org/10.21518/ms2024-412>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid conditions in phthisiology: The basis of interdisciplinary collaboration between pediatricians and phthisiologists (literature review and commentaries)

Elena S. Ovsyankina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvocniit@mail.ru

Lyudmila V. Panova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

Irina N. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Olga A. Piskunova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3389-4488>, o.a.piskunova@mail.ru

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

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

Abstract

Comorbid conditions in pediatric and adolescent phthisiology determine the need for interdisciplinary collaboration between healthcare professionals in different areas of expertise both at the stage of disease diagnosis and during tuberculosis treatment. This review is aimed to systematize the knowledge of pediatricians in different areas of expertise about comorbid conditions in tuberculosis (causes, risk factors for their development, options for timely diagnosis, impact of forced polypharmacy on the development of drug complications). The data of available methodological documents and published articles on the issue are systematized. The article presents groups at high risk for developing TB disease among patients with somatic pathology, the possibilities of modern diagnostic techniques based on a comprehensive medical examination with due account for the diagnostic algorithm and treatment regimen for a particular disease. If there is a reason to suspect tuberculosis in primary health care facilities and prior to prescribing immunosuppressive drugs, the minimum mandatory diagnostic examination in risk groups is set forth. The importance of key techniques for the detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents including those with immunocompromised diseases is emphasized: Mantoux test using 5 tuberculin units (TU) of purified protein derivative (PPD)-L, a test with recombinant tuberculosis allergen (RTA), diagnostic tests assessing release of interferon gamma by T-lymphocytes in vitro during selective screening), computed tomography, detection of *Mycobacterium tuberculosis* in any diagnostic samples. Attention is paid to the impact of forced polypharmacy on the drug complications and treatment failures in patients with comorbidities, which requires collaboration between healthcare professionals in different areas of expertise to provide adequate selection of anti-tuberculosis therapy taking into account comorbidities. This approach to the management of patients with chronic somatic pathology allows for the prevention or early detection of tuberculosis.

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

Acknowledgments: The work has been state-subsidized as part of Central TB Research Institute Research Project No. 122041100210-4 "Comprehensive approach to the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis in children and adolescents."

For citation: Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN, Piskunova OA. Comorbid conditions in phthisiology: The basis of interdisciplinary collaboration between pediatricians and phthisiologists (literature review and commentaries). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):178–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-412>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «коморбидность» появилось в 1970 г. Alvan Feinstein, выдающийся американский врач, исследователь и эпидемиолог, предложил понятие «коморбидность» (лат. со – вместе, morbus – болезнь). Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [1]. Врачи зачастую занимаются профилактикой, диагностикой и лечением заболевания, возникшего у пациента изолированно, уделяя мало внимания заболеваниям, перенесенным человеком, а также сопутствующим заболеваниям. Накопленный за прошедшие десятилетия клинический опыт свидетельствует о том, что все коморбидные болезни влияют на течение и исход друг друга, однако степень этого влияния, вероятно, может быть различной. Правильнее было бы рассматривать текущее состояние и искать подходы к нему вместе с анализом прошлых заболеваний, имеющих у пациента факторов риска и предикторов, а также с распознаванием потенциальных осложнений [2, 3]. Коморбидность – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. Это определение не ставит индексное (основное, ведущее) заболевание в «привилегированное» положение и подчеркивает принципиально важное положение: коморбидные заболевания возникают вследствие сходства или единства отдельных звеньев их этиопатогенеза [4].

Туберкулез легких часто развивается на фоне заболеваний, которые приводят к нарушению функции органов и систем, а при совместном течении оказывают взаимно отягщающее взаимодействие. Это затрудняет своевременную диагностику туберкулеза, а при лечении влечет за собой вынужденную полипрагмазию (одновременное назначение множества лекарственных средств или лечебных процедур), развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении [5, 6]. Данные литературы показывают, что туберкулез все чаще присоединяется к другим заболеваниям, в то же время фоновая патология может способствовать развитию туберкулеза. При этом отмечается взаимное более тяжелое течение заболеваний. Индивидуальный подход к больному диктует необходимость разностороннего изучения клиники основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний, а также их комплексной диагностики и рационального лечения [1]. Коморбидные состояния определяют необходимость междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей.

Цель обзора и комментариев – систематизировать знания фтизиатров и педиатров о коморбидных состояниях при туберкулезе: представить причины и факторы риска их развития, возможности своевременной диагностики, влияние вынужденной полипрагмазии на развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении.

В условно сложившейся классификации выделяют следующие варианты коморбидности [7, 8]:

■ Причинная коморбидность – поражение различных органов и систем, обусловленное единым патологическим агентом.

■ Осложненная коморбидность – результат основного заболевания, обычно проявляется последовательно через некоторое время после его дестабилизации в виде поражения органов-мишеней.

■ Ятрогенная коморбидность проявляется при вынужденном медикаментозном воздействии, при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры.

■ Неуточненная коморбидность предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, но требует проведения ряда тестов, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста.

■ «Случайная» коморбидность – имеется комбинация заболеваний, которые не связаны между собой, но протекают у пациента в одно и то же время.

В соответствии с представленной классификацией во фтизиатрии имеют наибольшее значение 2 варианта – причинная и ятрогенная коморбидность (развитие туберкулеза у иммунокомпрометированных пациентов и при использовании иммуносупрессивной терапии), прежде всего при наличии эпидемиологического фактора риска (латентная туберкулезная инфекция и/или контакт с больным туберкулезом). Независимо от формы коморбидности фоновое заболевание (неспецифические заболевания органов дыхания, аллергопатология, заболевания почек, печени, органов зрения, слуха и т.д.) может вносить свой отрицательный вклад в течение туберкулеза: может препятствовать назначению отдельных противотуберкулезных препаратов, может являться предиктором развития нежелательных побочных реакций, может препятствовать своевременной диагностике туберкулеза, маскируя развившийся симптомокомплекс под другую нетуберкулезную патологию.

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Основные причины развития коморбидных заболеваний можно разделить на две группы: внутренние и внешние. К внутренним причинам относится генетическая предрасположенность, сходный этиопатогенез ряда заболеваний, роль одной болезни как фактора риска другой болезни и причина патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях. Среди внешних причин основными являются: состояние экологии, сходный образ жизни и социально-психологический статус, единый антигенный состав микробиома пациента, лекарственная коморбидность [4].

Наибольшую значимость во фтизиатрии детей и подростков, с нашей точки зрения, имеет сочетание внутренних и внешних причин как факторов риска развития коморбидных состояний и усиливающих друг друга: сходный этиопатогенез ряда заболеваний; роль одной болезни как фактора риска другой болезни; сходный образ жизни, включая отношение к медицинской помощи; социальный статус семьи, прежде всего определяющий наличие источника инфекции в окружении ребенка/подростка, лекарственная (ятрогенная) коморбидность (назначение гормонов, ГИБП, иммуносупрессивной терапии).

Основные факторы, которые способствуют развитию туберкулезной инфекции у пациентов с соматической патологией и которые важно учитывать для профилактики и выявления туберкулеза:

■ Контакт с больным туберкулезом, в том числе частые контакты с медицинской средой, что обусловлено диагностикой, профилактикой обострений и лечением соматической патологии [9, 10]. Контакт с больным туберкулезом – основной фактор риска развития туберкулеза у пациентов с первичным и вторичным иммунодефицитом, поэтому его выявление необходимо рассматривать как важную составляющую при сборе анамнеза не только фтизиатрами, но также врачами общего профиля и узкими специалистами.

■ Длительное, торпидное, волнообразное течение заболевания – как результат ослабления иммунитета при врожденном иммунодефиците, у лиц с различными вторичными иммунодефицитами (инфекция ВИЧ, онкологические заболевания, пациенты с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и органов, больные серповидно-клеточной анемией, асплениями и гипоспленизмом, пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями, пациенты с аутоиммунной патологией и некоторые другие) [11].

■ Лечение с использованием гормонов, иммуносупрессивная терапия, применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Это факторы подавления иммунной защиты, не только как результат основного заболевания, но и применяемой для их лечения иммуносупрессивной терапии (онкологические больные, пациенты с трансплантацией, пациенты с аутоиммунной патологией) [12–14].

■ Необоснованные медицинские отводы от иммунодиагностики туберкулеза, субъективный фактор, усугубляющий риск развития туберкулеза в этих группах. Нередко врачи общей практики и узкие специалисты, в результате недостаточной осведомленности, считают состояние таких пациентов противопоказанием для вакцинопрофилактики [10, 15–18, 19], включая кожные иммунологические тесты.

■ Отказ родителей от постановки иммунологических тестов и применения превентивной химиотерапии (ПХТ), прежде всего при латентной туберкулезной инфекции у детей с соматической патологией [19].

■ Недостаточный уровень информационной преемственности между врачами-педиатрами амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения и фтизиатрической службой [19].

Значимость развития туберкулеза у пациентов с соматической патологией определена действующими директивными документами. Это хронические соматические заболевания, которые создают риск развития туберкулеза у детей и подростков из-за ослабления иммунитета: хронические неспецифические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, сахарный диабет [11].

Так, характерными особенностями течения туберкулеза у детей и подростков, страдающих хроническими или часто повторяющимися неспецифическими заболеваниями легких, являются бессимптомное или подострое начало заболевания, распад легочной ткани, бактериовыделение,

катаральный неспецифический эндобронхит и замедленное течение заболевания. Проведение комплекса противотуберкулезных мероприятий среди данной группы лиц возможно при наличии тесной взаимосвязи противотуберкулезных учреждений и учреждений общей лечебной сети [20]. В случае присоединения туберкулеза к уже имеющейся у пациента бронхиальной астме нарастает тяжесть ее течения, а сам туберкулезный процесс имеет скрытое начало, что затрудняет своевременную диагностику туберкулеза и снижает эффективность лечения [1, 2]. Больные сахарным диабетом заболевают туберкулезом в 2–6 раз чаще, чем лица с нормальным обменом веществ. Особенно подвержены туберкулезу пациенты с тяжелым декомпенсированным диабетом и с осложнениями этого заболевания [19]. В 50% случаев дети с туберкулезом мочевой системы имели заболевания мочеполовой системы неспецифического характера. Это определяет необходимость исследовать мочу у этой группы пациентов на кислотоустойчивые микроорганизмы каждые 6 месяцев трехкратно в условиях общей лечебной сети [21]. Периодическое обследование пациентов с хронической соматической патологией на туберкулез в соответствии с директивными документами – основная мера профилактики и раннего выявления заболевания у этой группы лиц.

Большое значение в развитии туберкулеза имеют вирусные, иммунокомпрометированные заболевания (онкология, аутоиммунная патология, муковисцидоз, ВИЧ-инфекция и др.). Иммуносупрессия, обусловленная многими заболеваниями и/или необходимыми средствами лечения, приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, более тяжелому их течению. В медицинском аспекте таких людей включают в группу риска, в том числе развития инфекционных заболеваний [10]. Персистенция иммуносупрессивных вирусов (герпеса, Эпштейна – Барр, ВИЧ) – один из факторов, способствующих развитию туберкулезной инфекции, прежде всего в условиях контакта с больным туберкулезом. Существует возможность перехода выявляемой иммунологическими тестами латентной инфекции (ЛТИ) в «манифестную» (активную) у пациентов с иммунокомпрометированными заболеваниями и в период проведения иммуносупрессивной терапии [12, 22].

Работа с этой группой риска требует особого внимания и фтизиатров, и педиатров/инфекционистов.

Особое место среди иммуносупрессивных вирусов занимает ВИЧ. У детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, часто регистрируются туберкулез, анемия, болезни желудочно-кишечного тракта, болезни глаз, а также отклонения в росте и нервно-психическом развитии по сравнению с детьми, не подвергавшимися воздействию ВИЧ, что необходимо учитывать при организации помощи детям, живущим с ВИЧ-инфекцией [23].

Несмотря на широкое внедрение антиретровирусной терапии, дети с ВИЧ-инфекцией по-прежнему подвержены высокому риску инфицирования микобактерией туберкулеза, даже при нормальном количестве CD4⁺ Т-лимфоцитов и наличии вирусной супрессии [24].

Требуют внимания педиатров острые вирусные инфекции, такие как ветряная оспа и корь, так как снижение

иммунитета в период болезни тоже может быть причиной перехода выявляемой иммунологическими тестами латентной инфекции (ЛТИ) в «манифестную» (активную). Наличие контакта с больным туберкулезом у этих пациентов должно рассматриваться как дополнительная вероятность развития туберкулеза. В этой связи после перенесенных указанных инфекций необходим мониторинг туберкулезной инфекции при наличии клинико-рентгенологических признаков заболевания, сходных с таковыми при туберкулезе.

ВОЗМОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз «туберкулез» подтверждается или отвергается на основании комплексного обследования. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Для данной категории пациентов необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе маловыраженного, симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины [2].

Обязательный диагностический минимум в группах риска и при подозрении на туберкулез в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и перед назначением лечения ГИБП

Информация об обследовании детей и подростков из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом, не подлежащих диспансерному учету у фтизиатра, в том числе получающих иммуносупрессивную терапию, представлена в Постановлении Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 (ред. от 11.02.2022), методическом руководстве «Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции» 2018 г.), клинических рекомендациях «Латентная туберкулезная инфекция» Москва, 2024 [25], клинических рекомендациях по аутоиммунным заболеваниям [26]:

1. Анамнез жизни и соматического заболевания, выявление и детализация жалоб, осмотр больного и физикальное исследование. Изучение особенностей течения заболевания. При оценке клинических проявлений параспецифических реакций, особенно проявлений, составляющих «наиболее характерную паратуберкулезную тетраду», к которым относятся серозиты с поражением синовиальных оболочек, плевриты, узловатая эритема, геморрагический васкулит, следует проявлять настороженность и включать туберкулез в диагностический ряд, равно как обследовать на туберкулез перед планируемым назначением длительной иммуносупрессивной терапии. Снижение настороженности врачей общей практики по отношению к туберкулезу имеет место у 94% врачей первичного звена здравоохранения, блокирование или даже отторжение знаний по фтизиатрии врачами других специальностей на фоне недостаточной теоретической подготовки по фтизиатрии имеет место в 40,3% случаев, в том числе на фоне недостаточной осведомленности врачей-интернистов о существовании и характере параспецифических реакций, маскирующих туберкулез [19, 27, 28].

2. Фтизиатрический анамнез. При сборе анамнеза должны быть в обязательном порядке установлены наличие или отсутствие в прошлом у больного активного туберкулеза любой локализации или прохождение им обследования в противотуберкулезных учреждениях, наличие контакта с больными любыми формами туберкулеза (дома, на работе, в кругу друзей и знакомых; в прошлом или в настоящее время), наличие туберкулеза в семье и у родственников. При отсутствии указаний на контакт с больным туберкулезом требуют внимания предикторы высокой вероятности контакта: проживание пациента с лицами, находившимися в учреждении пенитенциарной системы; социально-проблемные семьи, прежде всего с девиантным поведением родителей; семьи беженцев и переселенцев из регионов, не благополучных по туберкулезу [29]. При контакте с больным-бактериовыделителем следует уточнить лекарственную чувствительность выделяемых им МБТ.

3. Иммунологические кожные тесты (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР (Диаскинтест, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия). Нужно помнить, что туберкулез может начинаться и протекать под маской заболеваний различных органов и систем, прежде всего тех, которыми страдает пациент, исходя из понятия «орган-мишень» [6, 30]. Для профилактики и выявления туберкулеза у пациентов из групп риска предусмотрен скрининг с использованием кожных иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л / проба с АТР (Диаскинтест)), который проводится 2 раза в год. Изменение результатов кожных иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с АТР) в динамике – важный предиктор туберкулеза, который определяет необходимость наблюдения у фтизиатра [31, 32].

Могут быть применены индивидуальные показания для проведения иммунодиагностики в случаях торпидного, волнообразного течения хронического соматического заболевания при наблюдении у узких специалистов, при отсутствии эффекта на проводимую терапию. Важно использование пробы с АТР (Диаскинтест) для исключения туберкулезной инфекции при назначении ГИБП [13, 26]. Проба с АТР является методом мониторинга латентной туберкулезной инфекции, поскольку адекватно отражает риск клинической манифестации туберкулеза [5, 14, 33–35].

Диагностическая точность пробы с АТР в клинической практике изучена многими учеными [36–40], эффективность и безопасность оценена как российскими, так и международными экспертами. В 2022 г. ВОЗ рекомендовала для раннего выявления туберкулезной инфекции новый класс кожных проб на антигены Mtb (TBST), к которым относится и российская проба с АТР (Диаскинтест®), подтвердив тем самым, что на современном этапе данный диагностический тест является ведущим методом массового скрининга туберкулезной инфекции не только в России, но и в мире¹ [41, 42].

Несмотря на проводимую пациентам иммуносупрессивную терапию, оценка состояния латентной

туберкулезной инфекции (ЛТИ) возможна тоже лишь с помощью иммунологических методов – туберкулинодиагностики и проб со специфическими туберкулезными антигенами. Для дифференциальной диагностики туберкулеза можно использовать одновременно оба теста с постановкой на разных руках. Такой подход позволяет с большей точностью определить направление диагностического поиска, используется по назначению фтизиатра, с его участием в оценке и интерпретации результатов, позволяет своевременно выявлять туберкулез, в том числе и его внелегочную локализацию [13].

Кроме того, в настоящее время существуют лабораторные диагностические тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* ИФН-γ. Одни из них – на основе платформы ELISPOT, определяют количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих ИФН-γ (T-SPOT.TB, ТигрТест®ТВ). У пациентов с ВИЧ-инфекцией снижение уровня CD4⁺ Т-клеток объясняет недостаточно высокую эффективность иммунологических тестов и кожных диагностических проб. Анализы крови на туберкулезную инфекцию набором реагентов для *in vitro* диагностики туберкулезной инфекции методикой ELISPOT (ТиграТест®ТВ, T-SPOT.TB) имеют доказанные преимущества перед остальными тестами у лиц с иммунодефицитными заболеваниями и состояниями [25]. Может использоваться в диагностическом комплексе наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией как скрининг-метод, позволяющий в последующем не только верифицировать диагноз, но и выявить пациентов с ЛТИ как группу риска по развитию активного туберкулеза любой локализации для проведения профилактических мероприятий [43]. Другие используют твердофазный иммуносorbентный анализ для измерения антигенспецифической продукции ИФН-γ циркулирующими Т-клетками в цельной крови (под влиянием антигенов ESAT-6, CFP-10 и TB7.7) (QuantiFERON®-TB Gold).

4. Лучевая диагностика (рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК)). Обязательными показаниями к КТ ОГК являются любые выявленные при рентгенографии изменения органов дыхания, анамнестические указания на перенесенный ранее туберкулез или обследование у фтизиатра по поводу выража туберкулиновой реакции или ее нарастающего или гиперергического результата, а также впервые выявленные положительные проба с АТР или проба на высвобождение ИФН-γ, либо гиперергическая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ. При выявлении участков затемнения легочной ткани, инфильтратов, округлых образований, полостных образований, диссеминированных процессов в легких, очагов невысокой и средней плотности, увеличения в размерах внутригрудных лимфатических узлов, жидкости в плевральной полости необходимо исключение активного туберкулеза, и больной должен быть срочно направлен в противотуберкулезный диспансер.

5. Общий, биохимический анализ крови, мочи. При наличии симптомов интоксикации в общем (клиническом) анализе крови могут быть умеренные воспалительные проявления в виде снижения уровня гемоглобина,

¹ WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022.

повышения уровня лейкоцитов, снижения уровня лимфоцитов. В общем (клиническом) анализе мочи может определяться повышение уровня общего белка, повышенное содержание уровня лейкоцитов и эритроцитов, что является основанием для дополнительного обследования с целью исключения туберкулеза мочеполовой системы. С целью контроля в дальнейшем переносимости химиотерапии необходимо определить исходный уровень общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови [11].

6. Исследование любого диагностического материала на МБТ (мокрота, смыв с ротоглотки, материал, полученный при эндоскопическом исследовании, плевральная жидкость, промывные воды желудка, моча, кал, менструальная кровь и т.д.) [11].

В целом необходим индивидуальный подход к больному на основе разностороннего изучения клиники основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний. Это важно для комплексной диагностики во избежание позднего выявления туберкулеза при коморбидном состоянии и для проведения рационального лечения.

ВЛИЯНИЕ ВЫНУЖДЕННОЙ ПОЛИПРАГМАЗИИ НА РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НЕУДАЧ В ЛЕЧЕНИИ

Проблема побочного действия лекарств, в том числе и противотуберкулезных, выходит далеко за рамки отдельных клинических специальностей и является междисциплинарной проблемой, в которой должны принимать участие врачи разных специальностей (фармакологи, аллергологи, иммунологи, морфологи, генетики и др.) [44]. Необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность лечению). Кроме того, полипрагмазия способствует резкому росту вероятности развития местных и системных нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Эти побочные действия не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку расцениваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг» [2].

При возникновении нежелательных реакций на проводимую противотуберкулезную терапию нередко возникает необходимость междисциплинарного взаимодействия с педиатрами, в том числе с узкими специалистами (гепатологи, аллергологи, неврологи, гастроэнтерологи, отоларингологи, нефрологи и др.), для решения вопроса о купировании нежелательных реакций и продолжения противотуберкулезной терапии с учетом возникших реакций непереносимости. Нередко в силу клинко-лабораторного разнообразия, тяжести течения осложнения антибактериальной терапии неправильно интерпретируются и становятся опасными для жизни больного, затрудняют проведение полноценной медикаментозной

противотуберкулезной терапии, заставляют прерывать, а иногда и отказываться от нее, что отражается на результатах и сроках лечения больных [45].

Дети с соматической патологией перед назначением противотуберкулезной терапии нуждаются в консультации специалистов по профилю заболевания.

Так, детям с жалобами на снижение слуха и перенесенным отитом в анамнезе перед включением в схему химиотерапии (ХТ) инъекционных препаратов рекомендуется осмотр врача-оториноларинголога с проведением тональной и/или речевой аудиометрии с целью возможности или невозможности их назначения. Перед включением в схему ХТ этамбутола детям рекомендуется осмотр врача-офтальмолога с целью исключения патологии со стороны глаз и отсутствия противопоказаний для его назначения [11]. При наблюдении у невролога консультация необходима пациентам при назначении изониазида, циклосерина. При назначении препаратов с нефротоксическим действием необходима консультация пациентам с патологией мочевыделительной системы. Лекарственные гепатиты являются одной из главных причин недостаточной эффективности лечения туберкулеза, так как из-за них приходится не только изменять режим химиотерапии, но и во многих случаях отменять прием самых эффективных противотуберкулезных препаратов, что снижает эффективность лечения больных туберкулезом легких по основным показателям – срокам прекращения бактериовыделения и частоте закрытия каверн. Фтизиатры на практике сталкиваются со значительными трудностями при диагностике и дифференциальной диагностике поражений печени, оценке активности и прогноза, выборе рациональных методов лечения лекарственных гепатитов у детей, больных туберкулезом [43]. Полный перечень возможных побочных эффектов у пациентов с коморбидной патологией и ятрогенная коморбидность представлены в клинических рекомендациях [11].

Следствием измененного иммунного ответа организма может быть развитие целого ряда нежелательных побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов: токсического гепатита, гематологической реакции в виде нейтропении, тяжелых проявлений полинейропатии [27].

ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Нарастание доли больных туберкулезом, отягощенных высокой степенью коморбидности, негативно отражается на диагностике заболевания, течении специфического процесса и эффективности лечения. Наличие коморбидной патологии приводит к снижению эффективности лечения туберкулеза. Коморбидная патология определяет необходимость своевременной диагностики, профилактики и длительного лечения обоих заболеваний. Это возможно только в условиях преемственности в работе учреждений противотуберкулезной службы и общей лечебной сети [7, 19, 46–48]. Своевременное выявление туберкулеза у коморбидных пациентов позволяет обеспечить его адекватное эффективное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидные состояния во фтизиатрии детского и подросткового возраста определяют необходимость междисциплинарного взаимодействия фтизиатров, педиатров и узких специалистов. Эта проблема требует взаимного участия специалистов разного профиля как на этапе выявления и диагностики заболевания, так и в период лечения туберкулеза. Повышение настороженности врачей общей практики в отношении туберкулеза, знание основных положений директивных документов по профилактике и раннему выявлению заболевания у пациентов с хронической соматической патологией – основа успешной работы в этом направлении. Полипрагмазия, которая

неизбежно проявляется на этапе лечения коморбидных пациентов, также требует совместных усилий специалистов разного профиля, с одной стороны, с целью адекватного подбора противотуберкулезной терапии с учетом сопутствующей патологии для профилактики нежелательных реакций на ее проведение, с другой – для обеспечения профилактики рецидива сопутствующей патологии. Такой подход к ведению пациентов с хронической соматической патологией позволяет обеспечить профилактику туберкулеза или его раннее выявление с эффективным лечением.



Поступила / Received 20.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024

Принята в печать / Accepted 18.09.2024

Список литературы / References

1. Нургазизова АК. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность». *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(2):292–296. <https://doi.org/10.17816/KMJ2084>. Nurgazizova AK. The origin, development and current concepts of «comorbidity» and «polymorbidity». *Kazan Medical Journal*. 2014;95(2):292–296. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2084>.
2. Вёрткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2011;(1):16–20. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/8>. Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity in clinical practice. Part 1. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2011;(1):16–20. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/8>.
3. Тарловская ЕИ. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9S):29–38. <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>. Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya*. 2018;58(9S):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.
4. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Болдуева СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkoy VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
5. Фролова КС, Борисов СЕ, Слуцкая ОМ. Туберкулез у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(2):31–41. Frolova KS, Borisov SE, Slutskaya OM. Tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases during treatment with TNF-α inhibitors. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2018;(2):31–41. (In Russ.)
6. Кавтарашвили СМ, Борзакова СН, Харитоновна ЛА, Аксёнова ВА, Скопин МС. Случай болезни Крона у ребёнка с очаговым туберкулёзом лёгких. *Архив внутренней медицины*. 2016; 6(2):70–77. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-70-77>. Kavtarashvili SM, Borzakova SN, Kharitonova LA, Aksenova VA, Scopin MS. Case of Crohn's disease in a child with nodular pulmonary tuberculosis. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(2):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-70-77>.
7. Шарабчиев ЮТ, Антипов ВВ, Антипова СИ. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века. *Медицинские новости*. 2014;(8):6–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-aktualnaya-nauchnaya-i-nauchno-prakticheskaya-problema-medititsiny-hhi-veka>. Sharabchiev YuT, Antipov VV, Antipova SI. Comorbidity is an actual scientific and practical problem of the 21st century medicine. *Meditsinskie Novosti*. 2014;(8):6–11. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-aktualnaya-nauchnaya-i-nauchno-prakticheskaya-problema-medititsiny-hhi-veka>.
8. Вёрткин АЛ, Скотников АС, Румянцев МА, Ларюшкина ЕД, Соколова И, Фельдман МА и др. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать. *Врач скорой помощи*. 2011;(7):4–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oxikep>. Vyortkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS, Laryushkina ED, Sokolova IV, Feldman MA et al. Comorbidity: from the start of development up to modern conception. How to estimate and prognosticate? *Ambulance Doctor*. 2011;(7):4–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/oxikep>.
9. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):857–869. <https://doi.org/10.1086/313823>.
10. Каральник БВ, Рамм АН. Иммуносупрессия: необходимость и возможности защиты пациентов от инфекций вакцинацией. *Вестник гематологии*. 2019;15(1):48–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunosupressiya-neobhodimost-i-vozmozhnost-zaschity-patsientov-ot-infektsiy-vaktsinatsiyey>. Karalnik BV, Ramm AN. Immunosuppression: the need and opportunity to protect patients against infections by vaccination. *Bulletin of Hematology*. 2019;15(1):48–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunosupressiya-neobhodimost-i-vozmozhnost-zaschity-patsientov-ot-infektsiy-vaktsinatsiyey>.
11. Аксёнова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Довгало ИФ и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. 2022. 111 с. Режим доступа: <https://rumedo.ru/uploads/materials/11f3bd94d26753121ae24ec1fe6b1c59.pdf>.
12. Аксёнова ВА, Казаков АВ, Клевню НИ, Деметиева ЕК, Севостьянова ТА. Современные подходы к профилактике туберкулеза детей и подростков, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):314. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-podhody-k-profilaktike-tuberkuleza-detey-i-podrostkov-poluchayuschih-genno-inzhenernyye-biologicheskie-preparaty>. Aksenova VA, Kazakov AV, Klevny NI, Dementieva EK, Sevostyanova TA. Modern approaches to the prevention of tuberculosis in children and adolescents receiving genetically engineered biological drugs. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):314. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-podhody-k-profilaktike-tuberkuleza-detey-i-podrostkov-poluchayuschih-genno-inzhenernyye-biologicheskie-preparaty>.
13. Ураксина МВ, Амосова ЕА, Бородулин БЕ. Анализ результатов пробы манти с 2 ТЕ у детей с ревматоидным артритом при назначении генно-инженерных препаратов. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020;60(1):44–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rezultatov-proby-mantu-s-2-te-u-detey-s-revmatoidnym-artritom-pri-naznachenii-genno-inzhenernyh-preparatov>. Uraksina MV, Amosova EA, Borodulin BE. Analysis of the results of the Mantoux test with 2 TE in children with rheumatoid arthritis when prescribing genetically engineered drugs. *Allergy and Immunology in Paediatrics*. 2020;(1):44–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rezultatov-proby-mantu-s-2-te-u-detey-s-revmatoidnym-artritom-pri-naznachenii-genno-inzhenernyh-preparatov>.
14. Фролова КС, Борисов СЕ. Риск развития туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ИФНОα. *Колонпроктология*. 2018;63(1):49–56. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-1-49-56>. Frolova KS, Borisov SE. Risk of developing active TB in IBD patients treated with atni-TNF. *Koloproktologiya*. 2018;(1):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-1-49-56>.
15. Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and review of the evidence. *Rheumatology*. 2002;41(8):937–941. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.937>.
16. Bridges MJ, Coady D, Kelly CA, Hamilton J, Heycock C. Factors influencing uptake of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):680–681. <https://doi.org/10.1136/ard.62.7.685>.
17. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable

- illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1834–1840. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00646.x>.
18. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>.
 19. Челнокова ОГ, Голованова МН, Сенин ИГ. Особенности восприятия проблемы туберкулеза врачами первичного звена здравоохранения. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):41–44. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-41-45>.
 - Chelnokova OG, Golovanova MN, Senin IG. Specific perception of the problem of tuberculosis by physicians from primary medical care. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-41-45>.
 20. Салахутдинова НА, Медведева НВ, Раимова РА. Особенности течения туберкулеза у детей и подростков, страдающих неспецифической патологией органов дыхания. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2014;(4):87–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zddexl>.
 - Salakhutdinova NA, Medvedeva NV, Raimova RA. Features of the course of tuberculosis in children and adolescents suffering from nonspecific pathology of the respiratory system. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. 2014;(4):87–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zddexl>.
 21. Астахова ОН, Жулева ЕС. Клинические проявления туберкулеза мочевой системы у детей. В: Пьянзюва ТВ (ред.). *Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика: материалы межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием. Кемерово, 27 мая 2022 г.* Кемерово: КеГМУ; 2022. С. 14–17. Режим доступа: https://kemsu.ru/science/sci_events/Сборник%20Междисциплинарные%20аспекты%20фтизиатрии%20и%20инфекционных%20заболеваний_27.05.22.pdf.
 22. Литвинов ВИ. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(6):3–9.
 - Litvinov VI. Latent tuberculosis infection – myth or reality? *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(6):3–9. (In Russ.)
 23. Манаенкова ТЛ, Байрова ТА, Самбялова АЮ, Парамонов АИ, Беляева ЕВ, Бугун ОВ, Рычкова ЛВ. Коморбидная патология у детей и подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией: пилотное исследование. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5-2):74–85. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7-5-2.8>.
 - Manaenkova TL, Bairova TA, Sambyalova AYU, Paramonov AI, Belyaeva EV, Bugun OV, Rychkova LV. Comorbid disease in children and adolescents with perinatal HIV infection: A pilot study. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5-2):74–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7-5-2.8>.
 24. Kay AW, Rabie H, Maleche-Obimbo E, Sekadde MP, Cotton MF, Mandalakas AM. HIV-associated tuberculosis in children and adolescents: Evolving epidemiology, screening, prevention and management strategies. *Pathogens*. 2021;1(11):33. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010033>.
 25. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Валиев РШ и др. *Латентная туберкулезная инфекция: клинические рекомендации*. М.; 2024. 68 с. Режим доступа: https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/LTI%20-6%20versiya%2025.01.%202024g%20v4.pdf.
 26. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Шилкворт ИЮ, Валиева СИ, Сурков АГ, Костик ММ. и др. *Юношеский артрит с системным началом: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/26_2.
 27. Кобулашвили МГ, Севостьянова ТА. «Маски» туберкулеза. Лекция для врачей общего профиля и фтизиатров с клинической демонстрацией. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2020;(1):53–60.
 - Kobulashvili MG, Sevostyanova TA. «Masks» of tuberculosis. Lecture for general practitioners and TB specialists with clinical demonstration. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2020;(1):53–60. (In Russ.)
 28. Мясикова ТВ, Рашкевич ЕЕ, Трун ЕВ, Гуденков МА. Информированность врачей-педиатров первичного звена здравоохранения по проблемам туберкулеза. *Смоленский медицинский альманах*. 2020;(4):63–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-vrachey-pediatrov-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya-po-problemam-tuberkuleza>.
 - Myakisheva TV, Rashkevich EE, Trun EV, Gudenkov MA. Awareness of primary health care pediatricians on the problems of tuberculosis. *Smolensk Medical Almanac*. 2020;(4):63–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-vrachey-pediatrov-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya-po-problemam-tuberkuleza>.
 29. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Захарова ИН. Вопросы междисциплинарного взаимодействия при выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков (обзор литературы и комментариев). *Медицинский совет*. 2023;17(17):54–61. <https://doi.org/10.21518/ms2023-262>.
 - Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN. Issues of interdisciplinary interaction during detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: a literature review and comments. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-262>.
 30. Князев ОВ, Кagramanova AV, Fadeeva NA, Pelipas IG, Lishchinskaya AA, Zvyaglova MY, Parfenov AI. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза кишечника и болезни Крона. Клиническое наблюдение. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):287–290. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201760>.
 - Knyazev OV, Kagramanova AV, Fadeeva NA, Pelipas IG, Lishchinskaya AA, Zvyaglova MY, Parfenov AI. Difficulties in differential diagnosis tuberculosis and Crohn's disease. Case report. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):287–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201760>.
 31. Кудлай ДА, Старшинова АА, Довгальчук ИФ. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
 - Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
 32. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ, Сокольская ЕА, Долженко ЕН, Шустер АМ и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):16–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-dagnostiki-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-i-podrostkov-v-rossii>.
 - Aksenova VA, Barishnikova LA, Klevno NI, Sokolskaya EA, Dolzhenko EN, Shuster AM et al. New screening and diagnostic options of various traits of TB infection among children and adolescents in Russia. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):16–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-dagnostiki-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-i-podrostkov-v-rossii>.
 33. Пальцев МА (ред.). *Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции*. 2-е изд. М.: Шико; 2011. 256 с.
 34. Слогодская ЛВ, Синицын МВ, Кудлай ДА. Возможности иммунологического теста в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):46–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
 - Slogotskaya LV, Sinityn M, Kudlay DA. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
 35. Кудлай ДА, Докторов Н.П. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. возможности применения в медицине. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):439–449. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
 - Kudlay DA, Doktorova NP. c ESAT-6 and CFP-10 antigens as a biotechnology molecule substrate. applications in medicine. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):439–449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
 36. Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Respir J*. 2018;52:PA2733. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2733>.
 37. Старшинова АА, Кудлай ДА, Довгальчук ИФ, Басанцова НЮ, Зинченко ЮС, Ялоский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия*. 2019;98(4):229–235. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235>.
 - Starshinova AA, Kudlay DA, Dovgalyuk IF, Basantsova NYu, Zinchenko YuS, Yablonsky PK. Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnosics in the Russian Federation. *Pediatrriya*. 2019;98(4):229–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235>.
 38. Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(2):S65. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
 39. Аксенова ВА, Васильева ИА, Клевно НИ, Казаков АВ, Докторов Н.П. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):43–49. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
 - Aksenova VA, Vasilyeva IA, Klevno NI, Kazakov AV, Doktorova NP. Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
 40. 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*. 2023;10:104246. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.104246>.
 41. Krutikov M, Faust L, Nikolayevskiy V, Hamada Y, Gupta RK, Cirillo D et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon-γ release assays: a systematic

- review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(2):250–264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).
42. Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Докторова НР, Сысоев ПГ. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике. *Пульмонология.* 2023;33(4):559–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>.
Russikh 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>.
 43. Бородулина ЕА, Кудлай ДА, Кузнецова АН, Гладунова ЕП, Калашникова ЕВ. Использование технологической платформы ELISPTOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология.* 2021;42(4):395–402. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>.
Borodulina EA, Kudlay DA, Kuznetsova AN, Gladunova EP, Kalashnikova EV. The use of the ELISPTOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya.* 2021;42(4):395–402. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>.
 44. Борзакова СН, Аксёнова ВА, Рейзис АР. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких.* 2010;87(8):3–12.
Borzakova SN, Aksyonova VA, Reizis AR. Drug-induced liver damage in children with tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2010;87(8):3–12. (In Russ.)
 45. Колпакова ТА. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2011;2(78):48–51. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-komorbidnosti-v-klinike-legochnogo-tuberkuleza>.
 - Kolpakova TA. The problem of comorbidity in the clinic of lung tuberculosis. *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2011;2(78):48–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-komorbidnosti-v-klinike-legochnogo-tuberkuleza>.
 46. Аксёнова АА, Кулясова ОВ. Туберкулез и соматические заболевания: особенности коморбидности. *Студенческий форум.* 2019;(30):5–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ptvnks>.
Aksenova AA, Kulyasova OV. Tuberculosis and somatic diseases: features of comorbidity. *Student Forum.* 2019;(30):5–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ptvnks>.
 47. Романова МА, Мордык АВ. Влияние возраста и сопутствующей патологии на структуру клинических форм туберкулеза, метод его выявления и результаты кожных иммунологических тестов. *Забайкальский медицинский вестник.* 2015;(3):67–72.
Romanova MA, Mordyk AV. The influence of age and concomitant pathology on the structure of clinical forms of tuberculosis, the method of its detection and the results of skin immunological tests. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2015;(3):67–72. (In Russ.)
 48. Наконечная СЛ, Аксёнова ВА, Мизерницкий ЮЛ. Взаимное влияние туберкулезного воспаления и хронического неспецифического процесса у детей, больных туберкулезом, и детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Российский педиатрический журнал.* 2021;24(5):40.
Nakonechnaya SL, Aksenova VA, Mizernitsky YL. Mutual influence of tuberculosis inflammation and chronic nonspecific process in children with tuberculosis and children with chronic nonspecific lung diseases. *Russian Pediatric Journal.* 2021;24(5):40.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.С. Овсянкина, И.Н. Захарова
 Концепция и дизайн исследования – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова
 Написание текста – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова
 Сбор и обработка материала – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, О.А. Пискунова
 Обзор литературы – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова
 Анализ материала – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, О.А. Пискунова
 Редактирование – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, И.Н. Захарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.С. Овсянкина, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena S. Ovsyankina, Irina N. Zakharova
 Study concept and design – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova
 Text development – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova
 Collection and processing of material – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova, Olga A. Piskunova
 Literature review – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova
 Material analysis – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova, Olga A. Piskunova
 Editing – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova, Irina N. Zakharova
 Approval of the final version of the article – Elena S. Ovsyankina, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; detstsvocniit@mail.ru
Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; averbakh2013@yandex.ru
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru
Пискунова Ольга Андреевна, врач детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; o.a.piskunova@mail.ru

Information about the authors:

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Children and Adolescents Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; detstsvocniit@mail.ru
Lyudmila V. Panova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department of Pediatric & Adolescent Medicine, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; averbakh2013@yandex.ru
Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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
Olga A. Piskunova, Physician, Department of Pediatric & Adolescent Medicine, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; o.a.piskunova@mail.ru

Грудное и искусственное вскармливание: как происходит становление иммунитета у младенцев?

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

Н.Г. Сугян^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

Я.В. Оробинская^{1,3}, <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 областная больница; 141400, Россия, Московская область, Химки, ул. Родионова, д. 1

Резюме

Грудное вскармливание оказывает влияние на здоровье младенца как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе. Компоненты грудного молока, такие как иммунные клетки, цитокины, хемокины, липиды, гормоны и ферменты, играют важную роль в защите новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, а также участвуют в формировании иммунной системы. Одним из ключевых факторов в развитии иммунитета является микробиом кишечника, на формирование которого влияет множество факторов, однако грудное вскармливание считается одним из наиболее значимых. Различия в составе микробиома кишечника у детей, находящихся на грудном вскармливании, и у детей, вскармливаемых искусственно, выражены отчетливо. Они могут объяснить снижение риска многих инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей раннего возраста, вскармливаемых грудью. Главная задача производителей искусственных смесей – обеспечить не только полноценное физическое развитие младенцев, но и такие же показатели когнитивного развития, а также защиту от инфекций, как и на грудном вскармливании. При выборе искусственной смеси по причине невозможности кормления грудью важно подобрать качественный продукт, который оказывает стимулирующие действия на созревание иммунитета и формирование микробиоты младенца. Смеси на основе козьего молока становятся популярными в мире в качестве альтернативы смесям на основе коровьего молока и могут быть первым выбором в качестве оптимального питания. Данный обзор сравнивает различные эффекты, влияющие на формирование иммунитета младенцев, в зависимости от питания грудным молоком и смесями на основе козьего молока.

Ключевые слова: грудное вскармливание, грудное молоко, дети, β -казеин, олигосахариды, микробиом кишечника, *Bifidobacterium*, иммунитет

Для цитирования: Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ, Оробинская ЯВ. Грудное и искусственное вскармливание: как происходит становление иммунитета у младенцев? *Медицинский совет*. 2024;18(19):189–197. <https://doi.org/10.21518/ms2024-511>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Breastfeeding vs. formula feeding: How infant's immune system develops?

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

Narine G. Sugian^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

Yana V. Orobinskaya^{1,3}, <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 Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Khimki Regional Hospital; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia

Abstract

Breastfeeding affects infant's health over the short- and long-term horizon. Components of breast milk such as immune cells, cytokines, chemokines, lipids, hormones and enzymes play an important role in protecting breastfed infants and contribute to the development of the immune system. The gut microbiome is one of the important role-players in the development of immunity. Its formation is influenced by many factors, and breastfeeding is considered one of the most significant. The gut microbiota composition significantly differs in breastfed and formula-fed infants. It may explain the reduced risk of many infectious and non-infectious diseases in breastfed infants. The main goal of formula manufacturers is to ensure not only healthy physical development of infants, but the same indicators of cognitive development, as well as protection from infections, which are

observed in breastfed infants. When choosing a baby formula due to failure to breastfeed, it is important to choose a quality product that has a stimulating effect on the maturation of immunity and the formation of the infant's microbiota. Goat milk-based infant formulas are becoming popular in the world as an alternative to cow's milk-based infant formulas and can be the first choice for optimal nutrition. This review compares the various effects of breast milk and goat milk-based formulas on the formation of infant's immunity.

Keywords: breastfeeding, breast milk, children, β -casein, oligosaccharides, gut microbiome, *Bifidobacterium*, immunity

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugian NG, Orobinskaya YaV. Breastfeeding vs. formula feeding: How infant's immune system develops? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):189–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-511>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Исключительное грудное вскармливание (ГВ) рекомендуется младенцам как минимум в течение первых 6 мес. жизни. Триада «мать – грудное молоко – младенец» представляет собой единый механизм, где грудное молоко (ГМ) выступает биологически активной системой, которая, как известно, помогает новорожденному удовлетворить его потребности не только в пищевом обеспечении, но и предоставить иммунологическую защиту в критический период созревания иммунной системы, а также способствует развитию и формированию здорового микробиома кишечника [1, 2].

Состав грудного молока динамичен и меняется на каждом этапе лактации. На ранних стадиях биологические и иммунологические активные соединения в большем количестве оказывают дополнительную поддержку формированию иммунной системы новорожденного. Далее, состав ГМ продолжает обеспечивать необходимую энергию и питательные вещества в соответствии с потребностями младенца, чтобы защитить иммунную систему и поддерживать развитие и рост [3]. Во многих исследованиях показано, что вскармливание исключительно ГМ защищает ребенка от развития диареи и инфекций нижних дыхательных путей, в то время как эффект даже от смешанного вскармливания гораздо слабее [4]. В исследовании A. Riskin et al. авторы предположили, что инфекции дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у грудного ребенка на самом деле «заражают» и мать, провоцируя воспалительную реакцию в ее организме, благодаря чему увеличивается количество лейкоцитов в крови; кроме того, они привлекают больше клеток к молочной железе, что вызывает повышенную секрецию лейкоцитов и цитокинов в ГМ [5]. При отсутствии исключительно ГВ возникает дефицит этой «петли обратной связи», поэтому врачу-педиатру необходимо корректно подходить к выбору детской молочной смеси, учитывая наличие всех необходимых современных компонентов, которые обеспечат здоровый рост и развитие младенца. В настоящее время линейкой первого выбора могут стать смеси на основе козьего молока, которые не только обеспечивают адекватный рост, но и хорошо переносятся у здоровых детей без признаков пищевой аллергии, показывая существенное снижение жалоб на метеоризм, нерегулярный стул и высыпания на кожных покровах (рис. 1) [6]. Газы определялись как отрыжка,

выделение газов, вздутие живота и/или боль в животе. Кожные симптомы определялись как сыпь и/или наличие экземы. Жалобы на стул основывались на консистенции стула и сообщались как водянистый стул или твердый стул; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Казеин козьего молока переваривается быстрее и легче, чем казеин коровьего молока. Это происходит благодаря более низкому содержанию $\alpha s1$ -казеина и более высокому содержанию β -казеина, что способствует образованию более рыхлого и легче перевариваемого коагулята (рис. 2) [7, 8]. Более рыхлый коагулят козьего белка облегчает доступ желудочных ферментов к белкам с целью их дальнейшего расщепления, что является предпочтительным для младенцев (рис. 3) [9].

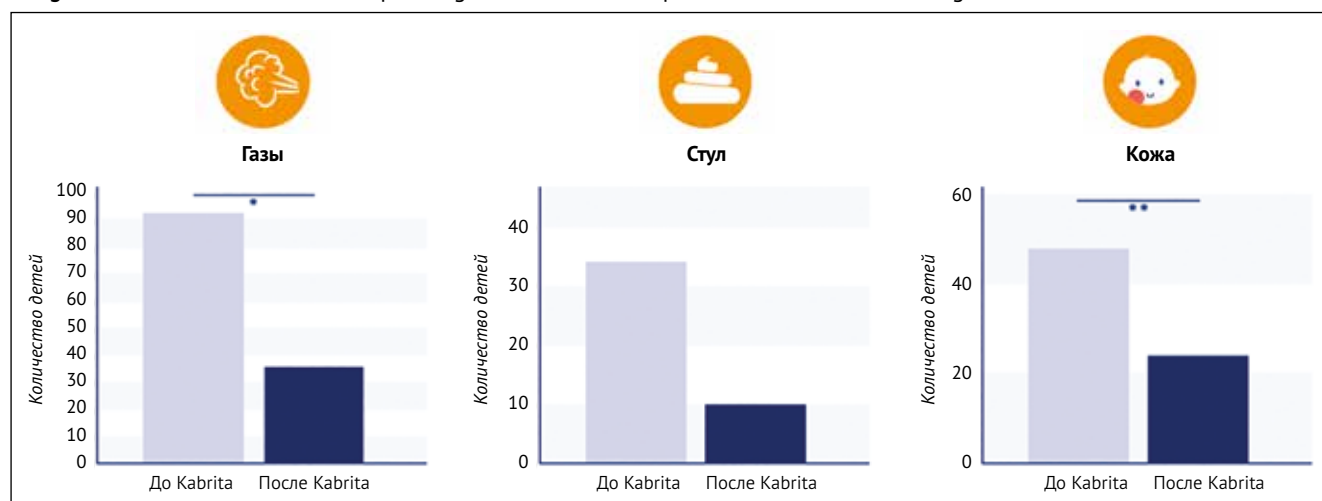
Исследование T. He et al. подтвердило, что не только само козье молоко, но и смесь Kabrita® образует в желудке более рыхлый коагулят по сравнению со смесью на основе коровьего молока. Это исследование показало, что когда смесь в желудке ребенка распадается на две фазы – жидкую и пастообразную, то содержание белков в жидкой фазе выше у смеси Kabrita®, чем у смеси из коровьего молока. Белки из жидкой фазы легче высвобождаются из желудка для дальнейшего всасывания, что обеспечивает их более быстрое переваривание [10, 11]. В контролируемом рандомизированном исследовании, которое проводила компания Ausnutria, сравнивались параметры и темпы роста младенцев на козьей и коровьей смесях. Было показано, что темпы роста младенцев на смеси Kabrita® были сравнимы с темпами роста младенцев на ГВ [12, 13].

Преимущества ГВ в формировании иммунитета младенцев хорошо изучены. ГМ содержит большое количество антител и белков, которые могут как обеспечивать временную защиту от инфекции, так и «обучать» иммунную систему младенца готовиться к более долгосрочной защите [14].

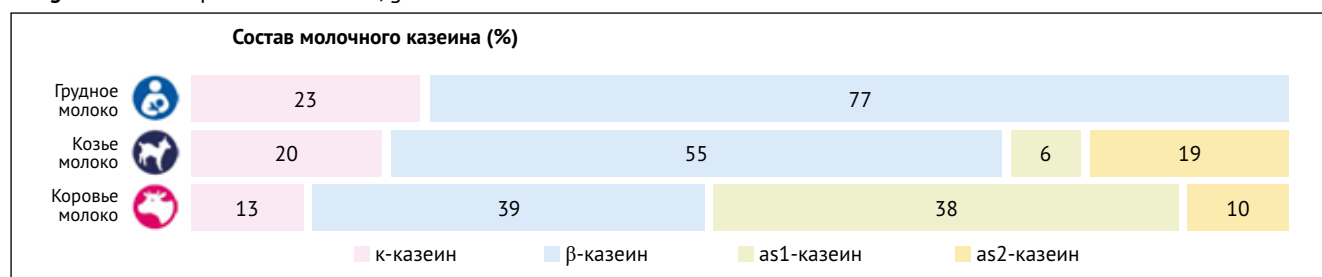
Антитела в грудном молоке были обнаружены еще в 1903 г. австралийским врачом Эрнстом Моро. Он показал, что материнские антитела действительно оказывают иммуномодулирующее действие на потомство. Сегодня показано, что их доступность во время беременности гарантируется транспортировкой через плаценту неонатальными Fc-рецепторами, и вскоре после родов образуется молекулярный синергизм между врожденной иммунной системой и составом молока, поэтому после рождения

¹ <https://ausnutria-nutrition-institute.com/kabrita-can-reduce-gi-discomfort>.

- **Рисунок 1.** Количество младенцев с определенными жалобами на ЖКТ до и после использования смеси Kabrita²
 ● **Figure 1.** Number of infants with specific gastrointestinal complaints before and after using Kabrita formula²



- **Рисунок 2.** Казеиновый профиль грудного, козьего и коровьего молока³
 ● **Figure 2.** Casein profile for human, goat and cow milk³



- **Рисунок 3.** Коагулят козьего и коровьего молока⁴
 ● **Figure 3.** Coagulate of goat and cow milk⁴



иммунные клетки составляют относительную долю клеток в ГМ в здоровой диаде «мать – младенец» [15–17].

В ГМ сегодня активно изучаются функции ранее обнаруженных белков. Например, исследование E. Tsakali et al. показало, что лактоферрин в ГМ убивает бактерии, непосредственно взаимодействуя с поверхностью бактериальных клеток, способствуя развитию здорового микробиома [18]. Эксперимент на мышинной модели ярко показывает, что введение лактоферрина увеличивает уровни *Bifidobacterium* как в кишечнике, так и в кале, что указывает на то, что лактоферрин обладает бифидогенной

активностью. Низкие же уровни лактоферрина в раннем возрасте могут привести к аномальному развитию микробиома кишечника, сепсису, некротическому энтероколиту (НЭК) и кишечным инфекциям, а также к диабету и ожирению в более позднем возрасте [19, 20].

ГМ богато иммуноглобулинами, которые также обеспечивают местную барьерную защиту. Иммуноглобулины (Ig), включая IgA, растворимый IgA [SIgA], IgG, IgM, IgE и IgD, присутствуют в ГМ, где они выступают защитными компонентами в ЖКТ у младенцев и поддерживают иммунную функцию [21]. Эти функции особенно важны в раннем неонатальном периоде, поскольку клетки-хозяева, содержащие и продуцирующие Ig, отсутствуют при рождении; они появляются только в возрасте от 10 дней до восьми недель жизни. Таким образом, младенцы полагаются на врожденные иммунные структуры (например, физические барьеры, врожденные иммунные клетки) и антитела ГМ, чтобы избежать инфекции. Иммуноглобулины, передаваемые с молоком, могут поддерживать врожденные структуры, выполняя ту же функцию, что и иммуноглобулины, вырабатываемые хозяином (т. е. обеспечивая «пассивный» иммунитет), и косвенно влияя на развитие микробиома кишечника [22, 23].

Не стоит забывать про группу метаболитов, состоящих из небелковых молекул, включающих креатин, карнитин, свободные аминокислоты, нуклеиновые кислоты, мочевину, мочевую кислоту, полиамины и нуклеотиды. Особый интерес представляют именно нуклеотиды, которые

² <https://ausnutria-nutrition-institute.com/kabrita-can-reduce-gi-discomfort>.

³ <https://www.kabrita.ru/upload/iblock/82e/82ea11838ae20a959b9a523e55ad830c.pdf>.

⁴ Там же.

являются внутриклеточными соединениями. Они участвуют во многих клеточных функциях и метаболизме, что важно для роста и развития младенцев. Нуклеотиды являются мономерными предшественниками нуклеиновых кислот, обеспечивая строительные блоки для ДНК и РНК, которые необходимы для экспрессии, передачи и хранения генетической информации [24]. Биологические функции отдельных нуклеотидов и их комбинации были показаны в ряде исследований на мышинной модели *in vitro*, где сообщалось об их иммуномодулирующих и нейротропных функциях [25]. Также клинические исследования показали, что добавление нуклеотидов в молочную смесь для детского питания может способствовать ряду биологических активностей, включая иммунную функцию, и именно козье молоко известно своим высоким содержанием природных нуклеотидов. В смесях на козьем молоке (Kabrita) их содержание в 4–5 раз выше, чем в смесях на коровьем молоке [26]. Установлено, что нуклеотиды способствуют нормализации сна [27], созреванию пищеварительной системы [28], увеличивают уровень IgA, помогая созреванию иммунных клеток, и способствуют укреплению иммунной защиты организма. Установлено, что смеси, обогащенные нуклеотидами, так же как и ГМ, способствуют предотвращению развития диареи в раннем возрасте [29, 30].

Возвращаясь к клеточному разнообразию ГМ, нельзя не сказать о материнских лейкоцитах и биомолекулах, обладающих антимикробной, противовоспалительной, антиоксидантной и пребиотической активностью [31]. После родов концентрация и эффекторная функция иммунных клеток наиболее высоки в молозиве и постепенно снижаются по мере созревания молока. Молозиво с низким содержанием жира, но высоким содержанием белка относительно богато иммунопротекторными компонентами [32, 33]. Высокая буферная способность ГМ защищает эти клетки от ферментативного переваривания, осуществляемого слюной младенца, и позволяет им выживать в пищеварительном тракте младенца. Попав в кишечник, иммунные клетки ГМ могут проникнуть через проницаемый барьер новорожденного, что позволяет им активироваться [34]. Лейкоциты, присутствующие в ГМ, в основном состоят из дендритных клеток, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, врожденных лимфоидных клеток и лимфоцитов (Т- и В-клеток). В своем исследовании A. Cabinian et al. показали, что большинство клеток, перенесенных в кишечник во время физиологического сосания, были Т-клетками, несмотря на гораздо большее количество других типов клеток в молоке. В их результатах Т-клетки составляли около 80% переносимых клеток, и их пропорции были определены как ~25% CD4+ и ~75% CD8+ [35, 36]. Их цитотоксические эффекты и способность к секреции IgG у младенца может компенсировать сниженную активность незрелых иммунных клеток [37].

Оставшееся число В-клеток плазмы грудного молока также вырабатывает иммуноглобулины, которые, в свою очередь, играют роль в блокировании патогенной инфекции, регулировании воспаления кишечника и повышении толерантности к антигенам [38]. В модели на мышах

A.P. Matson et al. подтверждают роль иммуноглобулинов грудного молока и/или В-клеток в развитии иммунной системы [39]. В дополнение к этому ГМ содержит различные цитокины, хемокины, факторы роста и рецепторы, включая трансформирующий фактор роста-β1 (TGF-β1), TGF-β2, интерлейкины IL-10, IL-6, IL-1β, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), IL-7 и фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Интересно, что уровень TNF-α при ДПОМ повышается, когда у младенца формируется иммунный ответ на инфекцию – динамическая функция, которая невозможна при вскармливании искусственными смесями [40–42]. Кроме того, в грудном молоке присутствуют образ-распознающие рецепторы, которые являются решающими факторами в распознавании микроорганизмов в дыхательных путях и кишечнике новорожденного. Такие факторы, как Toll-подобные рецепторы (TLR-2 и TLR-4), обеспечивают эффективное распознавание микроорганизмов, работая в синергии с корецептором CD14 и растворимым CD14, которые в большом количестве содержатся в грудном молоке [43].

В контрверсии вышесказанному выступает исследование R. Doerfler et al., где показано, что большинство иммунных клеток все же погибает во время переваривания. Вместо этого иммунитет повышается за счет антител, белков и симбиотных бактерий, которые легче переносят переваривание, замораживание и хранение. Это открытие может свидетельствовать о том, что младенцы, употребляющие замороженное ГМ, по-прежнему будут получать иммунные преимущества ГВ. Авторы также предположили, что младенцам не требуются живые материнские иммунные клетки для достижения кишечника, чтобы получить иммунные преимущества от молока, что наводит на мысль о дальнейших исследованиях иммунологических функций ГМ [44].

ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНИТЕТА У МЛАДЕНЦЕВ

Кишечник изначально колонизируется при рождении и со временем развивается в плане разнообразия и обилия микробов. На этот процесс влияют такие факторы, как способ родоразрешения, вид вскармливания, воздействие антибиотиков, географическое положение места жительства и др. Многие исследования последовательно показывают, что кормление грудью является наиболее сильным предиктором состава микробиоты кишечника в первые месяцы жизни [45]. ГМ содержит питательные компоненты, способствующие росту младенцев, и биоактивные компоненты, такие как олигосахариды грудного молока (ОГМ), лактоферрин и иммуноглобулины, способствующие иммунологическому развитию. В попытке стимулировать формирование здорового кишечного микробиома, сравнимого с микробиомом младенца на ГВ, производители искусственных смесей часто добавляют в них пребиотики, обладающие бифидогенным действием, и пробиотики, которые могут модулировать иммунную систему [46]. Было показано, что компоненты комплемента в ГМ напрямую лизируют представителей грамположительной кишечной

комменсальной микробиоты, что приводит к отложению комплекса, атакующего мембрану, и последующему бактериальному лизису. Избирательно устраняя представителей сообщества кишечных комменсалов, компоненты комплемента из ГМ формируют микробный состав кишечника новорожденных и младенцев, защищая их от патогенов окружающей среды [47]. Изменение состава и функций кишечной микробиоты может изменить проницаемость кишечника, пищеварение и метаболизм, а также иммунные реакции. Провоспалительное состояние, вызванное нарушением баланса кишечной микробиоты, приводит к возникновению многих заболеваний, начиная от желудочно-кишечных и метаболических до иммунологических и нервно-психических проявлений [48].

Демонстрируя биоактивность ГМ, исследование выделяемых эпителиальных клеток в фекалиях младенцев показало, что на экспрессию генов в ЖКТ новорожденных влияет ГВ, при этом у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, обнаружена дифференциальная экспрессия генов, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и барьерную функцию клеток кишечника [49]. Смеси на основе козьего молока в исследовании D.G. Infante et al. показали, что родители замечали улучшение в самочувствии и, соответственно, поведении детей уже на 3–5-й день после перевода на эти смеси. Согласно другим исследованиям у детей на смесях на основе козьего молока улучшались некоторые параметры – длительность ночного сна, сокращение частоты пробуждений [50]. При этом изучался кишечный микробиом, и было установлено, что микробиота младенцев, получавших смесь на основе козьего молока, на 94,6% соответствовала микробиоте младенцев на ГВ [51]. Кроме того, после 6 мес. наблюдения группа на смесях Kabrita® показала самый высокий рост колонизации *Bifidobacterium*.

Недостаток *Bifidobacterium*, и в частности истощение генов, необходимых для утилизации ОГМ, связан с системным воспалением и нарушением иммунной регуляции в раннем возрасте [52]. ОГМ были признаны важной функциональной биомолекулой в материнском молоке. Они признаны третьим по распространенности компонентом ГМ, их содержание составляет от 10–15 г/л в зрелом молоке и до 20 г/л и более – в молозиве [53]. Практически все ОГМ содержат лактозное ядро (Lac), к которому присоединяется множество различных моносахаридных «строительных блоков», включая галактозу (Gal), глюкозу (Glc), фукозу (Fuc), сиаловую кислоту (Neu5Ac) и N-ацетилглюкозамин (GlcNAc). ОГМ классифицированы как нейтральные, фукозилированные или сиалилированные. Нейтральные ОГМ обладают структурами, подобными галактоолигосахаридам (ГОС), содержащими как Glc, так и Gal, а также могут содержать несколько единиц GlcNAc, присоединенных через β 1-3- и β 1-6-связи. На данном этапе звенья Fuc могут быть ферментативно присоединены через α 1-2, α 1-3 или α 1-4-связи, образующие фукозилированные ОГМ. Далее, одна или несколько молекул Neu5Ac может быть присоединена через α 2-3- или α 2-6-связи в присутствии сиалилтрансфераз, генерирующих сиалилированные ОГМ,

что дает обобщенный обзор сложности и структурного разнообразия ОГМ [54].

Ранние исследования показали, что ОГМ влияют на состав микробиоты кишечника посредством бифидогенных эффектов и потенциально взаимодействуют с эпителием кишечника, изменяя физические взаимодействия между микробами и их хозяевами [55]. ГВ, благодаря поступлению ОГМ в кишечник, способствует росту специфических видов *Bifidobacterium*, использующих ОГМ, которые составляют почти 50–90% от общей популяции бактерий, обнаруживаемых в кале новорожденных [56]. В первые 1000 дней жизни в кишечной микробиоте здоровых младенцев, находящихся на ГВ, обычно преобладают бифидобактерии «младенческого типа», включая *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, *B. bifidum* и *B. breve* [57]. Некоторые представители рода *Bifidobacterium* способны метаболизировать ОГМ, но не все из них вызывают одинаковые изменения в составе и/или активности кишечной микробиоты и оказывают одинаковое воздействие на самочувствие и здоровье хозяина. *Bifidobacterium bifidum* и *B. longum subsp. infantis*, два заядлых потребителя ОГМ, доминируют благодаря ингибирующему эффекту, при котором рано прибывающие виды, по-видимому, истощают ресурсы для более поздних прибывающих видов [58].

ОГМ также могут действовать как растворимые приманки, предотвращая адгезию патогенных бактерий к рецепторам на поверхности клеток из-за их сходства с гликанами, обнаруженными на поверхности эпителиальных клеток в кишечном тракте [59]. Кроме того, образование бутирата, ацетата и пропионата короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в результате сахаролитического брожения играет жизненно важную роль в активации и дифференцировке иммунных клеток, а также может снижать риск инфекций и аллергии [60]. J.M. Natividad et al. использовали модели *in vitro*, которые воспроизводят микробную экологию и кишечный эпителий, чтобы оценить влияние 2'-FL, LNnT и смеси шести ОГМ (2'-FL, LNnT, DFLac, LNT, 3'-SL и 6'-SL) на микробиоту кишечника новорожденных и целостность кишечного барьера. Хотя уровни КЦЖК были выше и бифидогенный потенциал присутствовал во всех исследованных продуктах, только ферментированная среда из полного спектра ОГМ обеспечивала защиту от воспалительного разрушения кишечного барьера [61]. В настоящее время большинство молочных смесей содержат только два ОГМ: 2'-фукозиллактозу (2'-FL) и лакто-N-неотетраозу (LNnT), которые, как предполагалось, столь же эффективны, как и грудное молоко человека, в поддержании микробного роста [62]. В данном контексте выбор молочной смеси на основе козьего молока еще раз показывает свое преимущество, ведь высокое содержание и разнообразие природных молочных олигосахаридов (МОС) в 4–10 раз больше, чем в молоке других животных. Для сравнения: козье молоко содержит 0,25–0,3 г/л, коровье – 0,03–0,06 г/л, грудное – 5–15 г/л [63]. Известно, что синтез олигосахаридов, особенно во всем многообразии его структур, – крайне сложный процесс, поэтому козье молоко дает возможность обогатить питание младенца природными МОС. Оно не только прекрасный источник

МОС, но и демонстрирует достаточно широкую палитру структур, которая наиболее приближена к таковой в ГМ (рис. 4, 5) [64]. Таким образом, многообразие структур МОС в детской смеси оказывает благоприятное воздействие на здоровье младенца [65].

В настоящее время изучены 14 МОС козьего молока [67]. Интересно, что 5 из 14 изученных МОС, а именно 3'-SL, 6'-SL, 2'-FL, LNH, LNT, идентичны ОГМ. Важно отметить, что они не разрушаются под воздействием термической обработки молока в процессе производства смесей. При исследовании смесей Kabrita® 1 и Kabrita® 2 в них были обнаружены все 14 разновидностей олигосахаридов. Это означает, что нагревание в процессе производства смесей не влияет на наличие ОС в конечном продукте (рис. 6) [68].

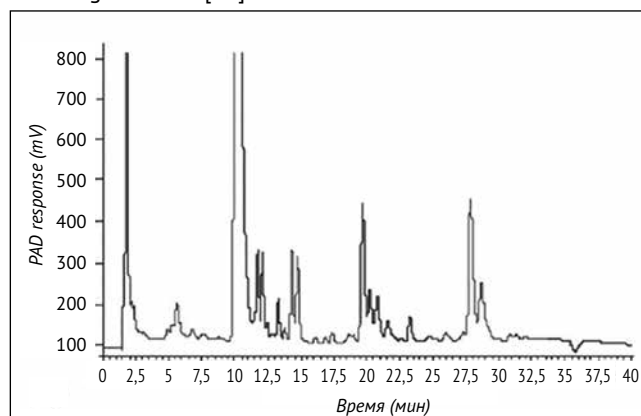
Смеси Kabrita® были исследованы на предмет наличия в них природных олигосахаридов. Лабораторным путем установлено наличие следующих олигосахаридов в смесях Kabrita® [69].

Полезные свойства МОС связаны со снижением распространенности диареи, общих инфекций и заболеваемости [70]. Было обнаружено, что у младенцев с диареей, вызванной инфекцией *E. coli*, среднее соотношение фукозилированных ОГМ было значительно ниже, чем у неинфицированных младенцев. Кроме того, более низкие соотношения ОГМ были связаны с более тяжелым течением диарейных заболеваний [71]. Другие популяционные исследования показывают значительно более высокие уровни LNH, 2'-FL и 6'-SL в молоке матерей ротавирус-положительных новорожденных с желудочно-кишечными симптомами [72]. ОГМ действуют как растворимые рецепторы-приманки, которые блокируют прикрепление специфических вирусных, бактериальных или простейших патогенов-паразитов к поверхности эпителиальных клеток [73]. Была выдвинута гипотеза, что ОГМ влияют на реакции эпителиальных и иммунных клеток, изменяя клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, а также клеточные сигнальные пути и гликозилирование клеточной поверхности, модулируя, таким образом, иммунологические функции. ОГМ различной структуры могут непосредственно воздействовать на клетки кишечного эпителиального барьера. Прямые взаимодействия между ОГМ и эпителиальными клетками кишечника младенцев влияют на экспрессию их генов, клеточный цикл и гликозилирование клеточной поверхности и регулируют их рост, дифференцировку и апоптоз [74].

Что касается других инфекционных заболеваний, то доказательства были также убедительными: в одном исследовании сообщалось, что повышенный уровень фукозилированных ОГМ у матери был связан со снижением риска инфекций дыхательных путей в возрасте 6 и 12 нед. В других исследованиях были представлены доказательства связи между высокой концентрацией ОГМ и исходами при ВИЧ. У младенцев от ВИЧ-положительной матери ОГМ были в более высокой концентрации и снижали риск заражения ВИЧ [75]. Растущее число данных, полученных в ходе исследований *in vitro*, свидетельствует о том, что ОГМ напрямую контролируют

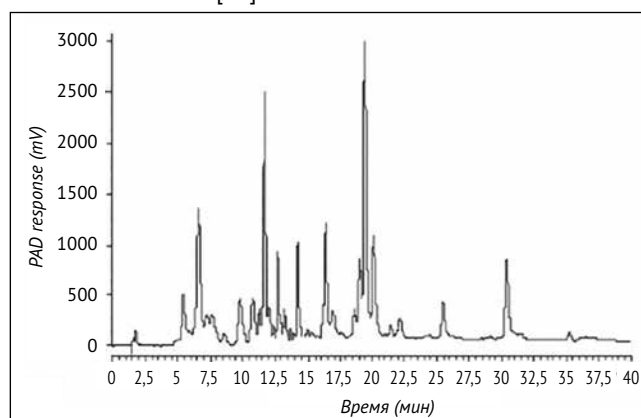
● **Рисунок 4.** Хроматограмма олигосахаридов зрелого козьего молока [66]

● **Figure 4.** Chromatogram of oligosaccharides extracted from mature goats' milk [66]



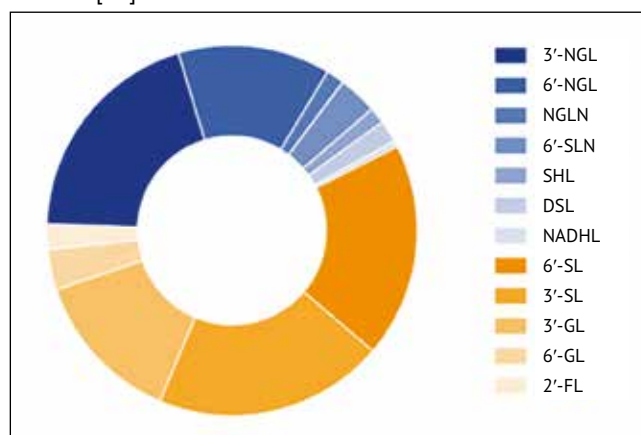
● **Рисунок 5.** Хроматограмма олигосахаридов зрелого грудного молока [66]

● **Figure 5.** Chromatogram of oligosaccharides extracted from mature human milk [66]



● **Рисунок 6.** Наличие природных олигосахаридов в составе смеси Kabrita® [69]

● **Figure 6.** Presence of natural oligosaccharides in Kabrita® formula [69]



иммунные реакции, изменяя популяции иммунных клеток и высвобождение цитокинов у младенцев, а также оказывают косвенное воздействие на иммунную систему посредством изменений в микробиоте кишечника [76]. ОГМ содержат факторы, влияющие на дендритные клетки,

происходящие из моноцитов человека, и повышают уровень интерлейкина IL-10, IL-27 и IL-6, но не IL-12p70 и фактор некроза опухоли альфа [77], а 2'-FL, например, может повысить врожденный и адаптивный иммунитет, специфичный к гриппу, и снизить количество респираторных вирусных инфекций [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод, что молочные смеси на основе козьего молока, обогащенные природными МОС, могут принести много

пользы младенцам, особенно тем, которые никогда не находились на ГВ. Смеси компании Kabrita обогащены молочной сывороткой, жировым комплексом с высоким содержанием β -пальмитата, пребиотиками и пробиотиками *Bifidobacterium BB-12*, жирными омега-кислотами ω -3 и ω -6, нуклеотидами козьего молока, что позволяет ребенку расти и развиваться в соответствии с нормативами на ГВ, а также формировать иммунитет и кишечный микробиом.



Поступила / Received 10.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2024

Принята в печать / Accepted 01.11.2024

Список литературы / References

- Verduci E, Gianni ML, Vizzari G, Vizzuso S, Cerasani J, Mosca F, Zuccotti GV. The Triad Mother-Breast Milk-Infant as Predictor of Future Health: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(2):486. <https://doi.org/10.3390/nu13020486>.
- Christian P, Smith ER, Lee SE, Vargas AJ, Bremer AA, Raiten DJ. The need to study human milk as a biological system. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(5):1063–1072. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab075>.
- He X, Parenti M, Grip T, Lönnerdal B, Timby N, Domellöf M et al. Fecal microbiome and metabolome of infants fed bovine MFGM supplemented formula or standard formula with breast-fed infants as reference: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):11589. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47953-4>.
- Quigley MA, Kelly YJ, Sackner A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics*. 2007;119(4):e837–842. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2256>.
- Riskin A, Almog M, Peri R, Halasz K, Srugo I, Kessel A. Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant. *Pediatr Res*. 2012;71(2):220–225. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.34>.
- Van Lee L, Boon H, Xie KEA. *Growth of Chinese infants fed goat milk based infant formula*. 2019.
- Park YW, Haenlein GFW, Wendorff WL (eds.). *Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals*. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2017. 712 p. Available at: <https://www.wiley.com/en-us/Handbook+of+Milk+of+Non-Bovine+Mammals+%2C+2nd+Edition-p-9781119110279>.
- Ceballos LS, Morales ER, de la Torre Adarve G, Castro JD, Martinez LP, Sampelayo MRS. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology. *J Food Compos Anal*. 2009;22(4):322–329. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.10.020>.
- Curro S, Manuelian CL, De Marchi M, De Palo P, Claps S, Maggiolino A et al. Autochthonous dairy goat breeds showed better milk quality than Saanen under the same environmental conditions. *Arch Anim Breed*. 2019;62(1):83–89. <https://doi.org/10.5194/aab-62-83-2019>.
- He T, Rombouts W, Einerhand AWC, Hotrum N, van de Velde F. Gastric protein digestion of goat and cow milk infant formula and human milk under simulated infant conditions. *Int J Food Sci Nutr*. 2022;73(1):28–38. <https://doi.org/10.1080/09637486.2021.1921705>.
- Golding M, Wooster TJ. The influence of emulsion structure and stability on lipid digestion. *Cur Opin Colloid Interface Sci*. 2010;15(1-2):90–101. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2009.11.00>.
- Wang JX, Ma H. Growth comparison of infants fed with breast milk, goat or cow milk infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72:1181.
- 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/nrp.2011.5.4.308>.
- Laouar A. Maternal Leukocytes and Infant Immune Programming during Breastfeeding. *Trends Immunol*. 2020;41(3):225–239. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.01.005>.
- M'Rabet L, Vos AP, Boehm G, Garssen J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. *J Nutr*. 2008;138(9):1782S–1790S. <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1782S>.
- Vorbach C, Capocchi MR, Penninger JM. Evolution of the mammary gland from the innate immune system? *Bioessays*. 2006;28(6):606–616. <https://doi.org/10.1002/bies.20423>.
- Trend S, de Jong E, Lloyd ML, Kok CH, Richmond P, Doherty DA et al. Leukocyte Populations in Human Preterm and Term Breast Milk Identified by Multicolour Flow Cytometry. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135580>.
- Tsakali E, Aggarwal R, Houhoula D, Konteles S, Batrinou A, Verheyen D et al. Lactoferrin in breast milk-based powders. *J Dairy Res*. 2023;90(4):409–412. <https://doi.org/10.1017/S0022029923000778>.
- Oda H, Wakabayashi H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin and bifidobacteria. *Biometals*. 2014;27(5):915–922. <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9741-8>.
- Vega-Bautista A, de la Garza M, Carrero JC, CamposRodríguez R, Godínez-Victoria M, Drago-Serrano ME. The Impact of Lactoferrin on the Growth of Intestinal Inhabitant Bacteria. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4707. <https://doi.org/10.3390/ijms20194707>.
- Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(6):584–593. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.584>.
- Granato A, Chen Y, Wesemann DR. Primary immune-globulin repertoire development: time and space matter. *Curr Opin Immunol*. 2015;33:126–131. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.02.011>.
- Rio-Aige K, Azagra-Boronat I, Castell M, Selma-Royo M, Collado MC, Rodríguez-Lagunas MJ, Pérez-Cano FJ. The Breast Milk Immunoglobulinome. *Nutrients*. 2021;13(6):1810. <https://doi.org/10.3390/nu13061810>.
- Tressler RL, Ramstack MB, White NR, Molitor BE, Chen NR, Alarcon P et al. Determination of total potentially available nucleosides in human milk from Asian women. *Nutrition*. 2003;19(1):16–20. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00843-2](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00843-2).
- Hodgkinson A, Wall C, Wang W, Szeto IM, Ye W, Day L. Nucleotides: an updated review of their concentration in breast milk. *Nutr Res*. 2022;99:13–24. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.09.004>.
- Pellis L, He T, Boon H. *Naturally high content of nucleotides in goat milk based infant formula*. 2018. Available at: https://professionals.kabrita.com/media/1404/180612-nucleotiden-publicatie_lr.pdf.
- Sánchez CL, Cubero J, Sánchez J, Chancón B, Rivero M, Rodríguez AB, Barriga C. The possible role of human milk nucleotides as sleep inducers. *Nutr Neurosci*. 2009;12(1):2–8. <https://doi.org/10.1179/147683009X388922>.
- Hess JR, Greenberg NA. The role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems: potential clinical applications. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):281–294. <https://doi.org/10.1177/0884533611434933>.
- Buck RH, Thomas DL, Winship TR, Cordle CT, Kuchan MJ, Baggs GE et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development. *Pediatr Res*. 2004;56(6):891–900. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000145577.03287.FA>.
- Yau KI, Huang CB, Chen W, Chen SJ, Chou YH, Huang FY et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(1):37–43. <https://doi.org/10.1097/00005176-200301000-00009>.
- Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr*. 2015;6(3):267–275. <https://doi.org/10.3945/an.114.007377>.
- Ahlberg E, Martí M, Govindaraj D, Severin E, Duchén K, Jenmalm MC et al. Immune-related microRNAs in breast milk and their relation to regulatory T cells in breastfed children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(4):e13952. <https://doi.org/10.1111/pai.13952>.
- Kim SY, Yi DY. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(8):301–309. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00059>.
- Lokossou GAG, Kouakanou L, Schumacher A, Zencussen AC. Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers. *Front Immunol*. 2022;13:849012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.849012>.

35. Cabinian A, Sinsimer D, Tang M, Zumba O, Mehta H, Toma A et al. Transfer of Maternal Immune Cells by Breastfeeding: Maternal Cytotoxic T Lymphocytes Present in Breast Milk Localize in the Peyer's Patches of the Nursed Infant. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156762>.
36. Zheng Y, Corrêa-Silva S, de Souza EC, Maria Rodrigues R, da Fonseca FAM, Gilio AE et al. Macrophage profile and homing into breast milk in response to ongoing respiratory infections in the nursing infant. *Cytokine*. 2020;129:155045. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2020.155045>.
37. Atyeo C, Alter G. The multifaceted roles of breast milk antibodies. *Cell*. 2021;184(6):1486–1499. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.031>.
38. Parigi SM, Eldh M, Larssen P, Gabrielsson S, Villablanca EJ. Breast Milk and Solid Food Shaping Intestinal Immunity. *Front Immunol*. 2015;6:415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00415>.
39. Matson AP, Thrall RS, Rafti E, Puddington L. Breastmilk from allergic mothers can protect offspring from allergic airway inflammation. *Breastfeed Med*. 2009;4(3):167–174. <https://doi.org/10.1089/bfm.2008.0130>.
40. Ruan WY, Bi MY, Feng WW, Wang YJ, Bu WQ, Lu L. Effect of Human Breast Milk on the Expression of Proinflammatory Cytokines in Caco-2 Cells after Hypoxia/Re-Oxygenation. *Rev Invest Clin*. 2016;68(3):105–111. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27408996>.
41. Jones-Hall YL, Nakatsu CH. The Intersection of TNF, IBD and the Microbiome. *Gut Microbes*. 2016;7(1):58–62. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1121364>.
42. Dawod B, Marshall JS. Cytokines and Soluble Receptors in Breast Milk as Enhancers of Oral Tolerance Development. *Front Immunol*. 2019;10:16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00016>.
43. Labêta MO, Vidal K, Norez JE, Arias M, Vita N, Morgan BP et al. Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD14. *J Exp Med*. 2000;191(10):1807–1812. <https://doi.org/10.1084/jem.191.10.1807>.
44. Doerfler R, Melamed JR, Whitehead KA. The Effect of Infant Gastric Digestion on Human Maternal Milk Cells. *Mol Nutr Food Res*. 2022;66(19):e2200090. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200090>.
45. Hassiotou F, Hepworth AR, Metzger P, Tat Lai C, Trengove N, Hartmann PE, Filgueira L. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. *Clin Transl Immunology*. 2013;2(4):e3. <https://doi.org/10.1038/cti.2013.1>.
46. Chong HY, Tan LT, Law JW, Hong KW, Ratnasingam V, Ab Mutalib NS et al. Exploring the Potential of Human Milk and Formula Milk on Infants' Gut and Health. *Nutrients*. 2022;14(17):3554. <https://doi.org/10.3390/nu14173554>.
47. Xu D, Zhou S, Liu Y, Scott AL, Yang J, Wan F. Complement in breast milk modifies offspring gut microbiota to promote infant health. *Cell*. 2024;187(3):750–763. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.019>.
48. Goma E. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019–2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>.
49. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):629–635. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013>.
50. Infante D, Prosser G, Tormo R. Constipated Patients Fed Goat Milk Protein Formula: A Case Series Study. *J Nutr Health Sci*. 2018;5(2):1–6.
51. 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.
52. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoamand A et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*. 2021;184(15):3884–3898. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>.
53. van Leeuwen SS. Challenges and Pitfalls in Human Milk Oligosaccharide Analysis. *Nutrients*. 2019;11(11):2684. <https://doi.org/10.3390/nu11112684>.
54. Jackson PPJ, Wijeyesekera A, Rastall RA. Determining the metabolic fate of human milk oligosaccharides: it may just be more complex than you think? *Gut Microbiome*. 2022;3:e9. <https://doi.org/10.1017/gmb.2022.8>.
55. Kaur H, Ali SA, Yan F. Interactions between the gut microbiota-derived functional factors and intestinal epithelial cells – implication in the microbiota-host mutualism. *Front Immunol*. 2022;13:1006081. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1006081>.
56. Dinleyici M, Barbier J, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes*. 2023;15(1):2186115. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2186115>.
57. Lin C, Lin Y, Zhang H, Wang G, Zhao J, Zhang H et al. Intestinal 'Infant-Type' Bifidobacteria Mediate Immune System Development in the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2022;14(7):1498. <https://doi.org/10.3390/nu14071498>.
58. Lou YC, Rubin BE, Schoelmerich MC, DiMarco KS, Borges AL, Rovinsky R et al. Infant microbiome cultivation and metagenomic analysis reveal Bifidobacterium 2-fucosyllactose utilization can be facilitated by coexisting species. *Nat Commun*. 2023;14(1):7417. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43279-y>.
59. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 2020;12(1):266. <https://doi.org/10.3390/nu12010266>.
60. Ayechu-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, Willemsen LEM, Stahl B, Garssen J, Van't Land B. Diversity of Human Milk Oligosaccharides and Effects on Early Life Immune Development. *Front Pediatr*. 2018;6:239. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00239>.
61. Natividad JM, Marsaux B, Rodenas CLG, Rytz A, Vandevijver G, Marzorati M et al. Human Milk Oligosaccharides and Lactose Differentially Affect Infant Gut Microbiota and Intestinal Barrier In Vitro. *Nutrients*. 2022;14(12):2546. <https://doi.org/10.3390/nu14122546>.
62. Giorgetti A, Paganini D, Nyilima S, Kottler R, Frick M, Karanja S et al. The effects of 2-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose, galacto-oligosaccharides, and maternal human milk oligosaccharide profile on iron absorption in Kenyan infants. *Am J Clin Nutr*. 2023;117(1):64–72. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2022.10.005>.
63. Martinez-Ferez A, Rudloff S, Guadix A. Goats' milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. *Int Dairy J*. 2006;16(2):173–181. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.02.003>.
64. Crisà A, Ferrè F, Chillemi G, Moio B. RNA-Sequencing for profiling goat milk transcriptome in colostrum and mature milk. *BMC Vet Res*. 2016;12(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0881-7>.
65. Zuurveld M, van Witzenburg NP, Garssen J, Folkerts G, Stahl B, Van't Land B, Willemsen LEM. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:801. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00801>.
66. Martinez-Ferez A, Rudloff S, Guadix A. Goats' milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. *Int Dairy J*. 2006;16(2):173–181. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.02.003>.
67. Sousa YRF, Araújo DFS, Pulido JO, Pintado MME, Martínez-Férez A, Queiroga RC. Composition and isolation of goat cheese whey oligosaccharides by membrane technology. *Int J Biol Macromol*. 2019;139:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.181>.
68. Leong A, Liu Z, Almsawit H, Zisu B, Pillidge C, Rochfort S et al. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. *Br J Nutr*. 2019;122(4):441–449. <https://doi.org/10.1017/S000711451900134X>.
69. Chatziioannou 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>.
70. Hamer DH, Solomon H, Das G, Knabe T, Beard J, Simon J et al. Importance of breastfeeding and complementary feeding for management and prevention of childhood diarrhoea in low- and middle-income countries. *J Glob Health*. 2022;12:10011. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.10011>.
71. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, Chaturvedi P, Meinzen-Derr J, Guerrero Mde L et al. Innate protection conferred by fucosylated oligosaccharides of human milk against diarrhea in breastfed infants. *Glycobiology*. 2004;14(3):253–263. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwh020>.
72. Ramani S, Stewart CJ, Laucirica DR, Ajami NJ, Robertson B, Autran CA et al. Human milk oligosaccharides, milk microbiome and infant gut microbiome modulate neonatal rotavirus infection. *Nat Commun*. 2018;9(1):5010. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07476-4>.
73. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(Suppl. 2):42–51. <https://doi.org/10.1159/000452818>.
74. Rousseaux A, Brosseau C, Le Gall S, Piloquet H, Barbarot S, Bodinier M. Human Milk Oligosaccharides: Their Effects on the Host and Their Potential as Therapeutic Agents. *Front Immunol*. 2021;12:680911. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680911>.
75. Doherty AM, Lodge CJ, Dharmage SC, Dai X, Bode L, Lowe AJ. Human Milk Oligosaccharides and Associations With Immune-Mediated Disease and Infection in Childhood: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2018;6:91. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00091>.
76. Jantscher-Krenn E, Lauwaet T, Bliss LA, Reed SL, Gillin FD, Bode L. Human milk oligosaccharides reduce Entamoeba histolytica attachment and cytotoxicity in vitro. *Br J Nutr*. 2012;108(10):1839–1846. <https://doi.org/10.1017/S0007114511007392>.
77. Xiao L, van De Worp WR, Stassen R, van Maastri C, Kettlerij N, Stahl B et al. Human milk oligosaccharides promote immune tolerance via direct interactions with human dendritic cells. *Eur J Immunol*. 2019;49(7):1001–1014. <https://doi.org/10.1002/eji.201847971>.
78. Xiao L, Leusink-Muis T, Kettlerij N, van Ark I, Blijenberg B, Hesen NA et al. Human Milk Oligosaccharide 2-Fucosyllactose Improves Innate and Adaptive Immunity in an Influenza-Specific Murine Vaccination Model. *Front Immunol*. 2018;9:452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00452>.

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-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заместитель главного врача, Химкинская областная больница; 141400, Россия, Московская область, Химки, ул. Родионова, д. 1; 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 областная больница; 141400, Россия, Московская область, Химки, ул. Родионова, д. 1; yanashbook@mail.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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Chief Physician for Children, Khimki Regional Hospital; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia; narine6969@mail.ru

Yana V. Orobinskaya, Clinical Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Khimki Regional Hospital; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia; yanashbook@mail.ru

Ситостеролемиа (фитостеролемиа): выявление, лечение и прогноз

И.И. Пшеничникова^{1,2}, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, И.Н. Захарова¹, Ю.В. Корчагина¹, В.В. Пупыкина¹, О.А. Окулова², Н.Д. Тележникова², П.А. Васильев³, О.Н. Иванова³, П.В. Баранова³, Е.Ю. Захарова³, М.В. Ежов⁴

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

³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Ситостеролемиа (фитостеролемиа) представляет собой наследственное нарушение обмена веществ, характеризующееся накоплением растительных стеролов (фитостеролов). Заболевание вызвано генетическими мутациями с потерей функции белков-стеролинов, которые играют важную роль в избирательном выведении растительных стеролов. У больных наблюдается повышение фитостеролов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, что сопровождается риском раннего развития атеросклероза. При тяжелом течении заболевания уже в младенческом возрасте может формироваться ксантоматоз. У пациентов с ситостеролемией описаны гематологические расстройства в виде макротромбоцитопении, стоматоцитоза, эпизодов гемолиза, которые могут быть единственным проявлением болезни и зачастую трактуются как проявление иммунной тромбоцитопении или первичной гемолитической анемии. Описаны гепато- и спленомегалия, острая печеночная недостаточность, артралгии. Из-за сходства клинических фенотипов ситостеролемиа может ошибочно диагностироваться как семейная гиперхолестеринемия. В алгоритм дифференциальной диагностики должны быть включены такие заболевания, как дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, болезнь Танжера, церебросухожильный ксантоматоз, семейная дисбеталипопротеинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, первичный билиарный цирроз, болезни накопления. В терапии ситостеролемии у детей применяются ингибитор кишечной абсорбции холестерина и фитостеролов – эзетимиб и секвестрант желчных кислот – холестирамин. Описано эффективное применение комбинации данных препаратов. В тяжелых случаях может быть использован метод частичного шунтирования дистального отрезка подвздошной кишки, где преимущественно происходит всасывание холестерина, фитостеролов, а также реабсорбция желчных кислот. Пациентам с выраженным атеросклерозом сосудов и резистентностью к стандартным методам лечения можно рассмотреть возможность афереза ХС ЛНП. В публикации приведено описание собственного клинического наблюдения пациента пяти лет, страдающего ситостеролемией.

Ключевые слова: ситостеролемиа, фитостеролемиа, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, дети, фитостеролы, эзетимиб, секвестранты желчных кислот

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Корчагина ЮВ, Пупыкина ВВ, Окулова ОА, Тележникова НД, Васильев ПА, Иванова ОН, Баранова ПВ, Захарова ЕЮ, Ежов МВ. Ситостеролемиа (фитостеролемиа): выявление, лечение и прогноз. *Медицинский совет*. 2024;18(19):198–205. <https://doi.org/10.21518/ms2024-432>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sitosterolemia (phytosterolemia): Diagnosis, treatment and prognosis

Irina I. Pshenichnikova^{1,2}, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, Irina N. Zakharova¹, Yulia V. Korchagina¹, Viktoria V. Pupykina¹, Olga A. Okulova², Natalia D. Telezhnikova², Peter A. Vasiluev³, Olga N. Ivanova³, Polina V. Baranova³, Ekaterina Yu. Zakharova³, Marat V. Ezhov⁴

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, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

⁴ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Sitosterolemia (phytosterolemia) is an inherited metabolic disorder characterized by the accumulation of plant sterols (phytosterols). The disease is caused by loss-of-function genetic mutations in sterolin proteins, which play an important role in selective excretion of plant sterols. Patients exhibit increased serum levels of phytosterols, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol, which is accompanied by the risk of pre-mature atherosclerosis. Patients can have severe sitosterol-

emia when xanthomatosis develops as early as in infancy. Hematological disorders in the form of macrothrombocytopenia, stomatocytosis, episodes of hemolysis are reported in patients with sitosterolemia, which can be the only manifestation of the disease and are often interpreted as a manifestation of immune thrombocytopenia or primary hemolytic anemia. Hepato- and splenomegaly, acute liver failure, arthralgia may also be seen. Due to the similarity of clinical phenotypes, sitosterolemia can be misdiagnosed as familial hypercholesterolemia. It is vitally important to perform differential diagnosis to distinguish it from such diseases as lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency, Tangier disease, cerebrotendinous xanthomatosis, familial dysbetalipoproteinemia, lysosomal acid lipase deficiency, primary biliary cirrhosis, storage diseases. The treatment of sitosterolemia in children includes the use of the intestinal cholesterol/phytosterol absorption inhibitor ezetimibe and bile acid sequestrant cholestyramine. The effective use of the combination of these drugs is described. The partial bypass of the distal ileum where the absorption of cholesterol, phytosterols, and reabsorption of bile acids mainly occurs can be used in severe cases. For patients with advanced vascular atherosclerosis and resistance to the standard treatments, LDL-C apheresis could be considered. The article describes our own clinical observation of a five-year-old patient suffering from sitosterolemia.

Keywords: sitosterolemia, phytosterolemia, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, children, phytosterols, ezetimibe, bile acid sequestrants

For citation: Pshenichnikova II, Zakharova IN, Korchagina YuV, Pupykina VV, Okulova OA, Telezhnikova ND, Vasiluev PA, Ivanova ON, Baranova PV, Zakharova EYu, Ezhov MV. Sitosterolemia (phytosterolemia): Diagnosis, treatment and prognosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):198–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-432>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ситостеролемиа (ОМIM №210250 и №618666), также известная как болезнь накопления растительных эфиров, представляет собой редкую генетически обусловленную патологию, наследуемую по аутосомно-рецессивному типу. В ее патогенезе главную роль играют кишечная гиперабсорбция и сниженная билиарная экскреция фитостеролов (β -ситостерола, кампестерола, стигмастерола, холестеранола, сиостанола и др.) [1].

Фитостеролы и их насыщенные формы фитостанолы являются компонентами растительных мембран и имеют структурное сходство с холестерином, различаясь только строением боковой цепи, отходящей от стерольного кольца. Синтезируются исключительно растительными клетками. Большое количество фитостеролов содержится в масличных культурах: орехах, злаках и бобовых. Вместе с молекулами холестерина молекулы фитостеролов в просвете кишечника организуются в мицеллы, содержащие соли желчных кислот, жирные кислоты, фосфолипиды и моноацилглицеролы. Будучи более гидрофобными и имея более высокую аффинность к мицеллам, фитостеролы эффективно конкурируют с холестерином за включение в мицеллы, приводя к уменьшению его абсорбции в кишечнике [2]. Названное свойство позволяет использовать растительные стеролы в качестве безопасного и эффективного гиполипидемического агента у пациентов, страдающих гиперлипидемиями.

В энтероциты холестерин и фитостеролы попадают при помощи переносчика, который носит название «белок, подобный белку Ниманна – Пика типа C1» (Niemann – Pick C1-Like 1 – NPC1L1). Проникший внутрь энтероцита холестерин этерифицируется посредством ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы, встраивается в хиломикроны и в их составе поступает вначале в лимфатическое русло, а затем в системный кровоток.

Фитостеролы не используются организмом. При помощи гетеродимера G5G8, который формируется из двух

аденозинтрифосфат-связывающих кассетных транспортеров ABCG5 и ABCG8 (другое название «стеролин 1» и «стеролин 2»), они эвакуируются обратно в просвет кишечника [3]. За один прием пищи человек может потребить до 400 мг фитостеролов, при этом в кровоток поступает не более 5%. В дальнейшем при помощи гетеродимера G5G8, который экспрессируется не только в кишечной стенке, но и в гепатоцитах, фитостеролы выделяются в желчь и эвакуируются из организма [4].

ЭТИОЛОГИЯ СИТОСТЕРОЛЕМИИ

В основе ситостеролемии находятся биаллельные (гомозиготные/компаунд-гетерозиготные) мутации в генах ABCG5 и/или ABCG8, вызывающие потерю функции белков-стеролинов [5]. На этом фоне возрастает всасывание растительных стеролов в кишечнике и снижается их секреция гепатоцитами.

Вторично повышается активность ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы, что способствует усилению процессов этерификации экзогенного холестерина. Падает активность ферментов биосинтеза эндогенного холестерина, в том числе ГМГ-КоА-редуктазы. Поскольку комплекс G5G8 участвует в выведении в желчь не только фитостеролов, но и холестерина, данный процесс также нарушается, приводя к изменению состава и функций желчи [6]. Нарушение эвакуации холестерина из печеночных клеток по принципу обратной связи приводит к подавлению экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности (РЛНП), их количество на мембране гепатоцитов сокращается, что значительно снижает захват холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) из кровотока.

На фоне гиперабсорбции фитостеролов в кишечнике, нарушения экскреции холестерина и фитостеролов в желчь, усиления этерификации потребленного холестерина у пациента развивается чистая гиперхолестеринемия в виде повышения общего холестерина (ОХС) за счет фракции ХС ЛНП. Выраженные изменения липидного

профиля приводят к атеросклеротическому повреждению сосудов с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Признаки атеросклероза часто выявляются в ходе обследования даже у детей [8]. На 75–80% фитостеролы транспортируются внутри ХС ЛНП. Избыток липидов может откладываться внутрикожно, в синовиальных оболочках суставов, сухожилиях, приводя к развитию кожных и сухожильных ксантом, не менее чем на 25% состоящих из фитостеролов [9].

Установлено, что даже у гетерозиготных носителей мутантного аллеля ABCG5 выявляется чистая гиперхолестеринемия, и, как следствие, высок риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11].

Накопление фитостеролов в мембране клеток крови приводит к аномалиям их морфологии и функции [12]. На фоне гематологических нарушений у пациентов могут выявляться гепато- и спленомегалия. Неясно при этом, какой вклад в их развитие вносит накопление липидов.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Длительное время ситостеролемия считалась крайне редким заболеванием. Авторы указывают различные данные о ее распространенности: от 1 случая на миллион до 1:360 тысяч [13, 14].

Согласно данным Консорциума по агрегации экзозом, гетерозиготная мутация с потерей функции ABCG5 или ABCG8 встречается у 1 из 220 человек. Таким образом, примерная частота встречаемости гомозиготных или компаунд-гетерозиготных пациентов может составлять 1:200 тысяч [15].

Из-за сходства клинических фенотипов ситостеролемия может ошибочно диагностироваться как семейная гиперхолестеринемия [6]. С одной стороны, это приводит к недооценке истинной распространенности заболевания, а с другой – к проведению ненадлежащего лечения [16].

Бразильские исследователи из 443 индексных пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией выделили 260 больных, имеющих отрицательные результаты генетического тестирования. У восьми (3,1%) из них были обнаружены гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации генов ABCG5/ABCG8, ответственные за развитие ситостеролемии. Каскадный скрининг в семьях индексных пациентов позволил выявить еще шесть новых случаев заболевания и 18 гетерозиготных носителей [17].

Согласно данным крупного американского исследования (n = 207926), около 4,3% пациентов (8 940 человек) имели гиперхолестеринемия с повышением уровня ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л. У 4,3% (384 человека) было зарегистрировано диагностически значимое ($\geq 15,0$ мг/л) повышение уровня β -ситостерола сыворотки, что указывает на распространенность ситостеролемии – 1:541 [18].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Клиническое течение ситостеролемии определяется глубиной потери функции белков-стеролинов. В наиболее тяжелых случаях болезнь манифестирует в младенческом

возрасте. Типичным проявлением тяжелого течения ситостеролемии являются кожные, сухожильные, планарные (ладонные) ксантомы, ксантелазмы, утолщение ахиллова сухожилия [19, 20].

Ксантоматоз может развиваться уже на первом году жизни даже при условии грудного вскармливания [6]. В случае, когда пациент получает искусственную смесь с высоким содержанием растительных жировых компонентов, может наблюдаться более стремительное прогрессирование заболевания [21]. Однако при наличии частичного дефицита функции стеролинов ксантоматоз может отсутствовать.

Характерным, но неспецифическим лабораторным признаком ситостеролемии является повышение общего холестерина, уровень которого зависит от глубины генетического дефекта, а также от приверженности пациента к определенному типу питания [22].

Уровень общего холестерина повышается за счет холестерина ЛНП, который, согласно опубликованным данным, может колебаться у разных больных в пределах от 6,2 до 19 ммоль/л [8]. Обследование детей (n = 18) с подтвержденной ситостеролемией показало, что уровень ХС ЛНП коррелирует с выраженностью ксантоматоза, размерами ахиллова сухожилия и степенью утолщения комплекса интима-медиа [8]. Сочетание тяжелой гиперхолестеринемии, раннего ксантоматоза может быть ошибочно расценено как гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии [23].

У пациентов уже на первом десятилетии жизни может быть выявлен атеросклероз сосудов [8], приводящий к развитию ишемической болезни сердца и острому инфаркту миокарда в молодом возрасте [7]. Описаны случаи атеросклеротического поражения аортального клапана [24].

У нескольких детей, страдающих ситостеролемией, описана задержка роста, однако в большинстве своем пациенты демонстрируют нормальные показатели физического развития. Независимо от возраста у больных могут наблюдаться повышение печеночных трансаминаз, гепато- и спленомегалия, диффузные изменения печени [24]. Имеется сообщение о развитии криптогенного цирроза печени с летальным исходом в возрасте 21 года у больного, страдавшего ситостеролемией [25]. Опубликован случай цирроза печени с развитием печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени у девятинадцатилетнего больного с ситостеролемией [26].

В спектр клинических проявлений ситостеролемии некоторые авторы включают также артралгии и артриты. Чаще всего вовлекаются коленный и голеностопный суставы [27].

Патогномоничной особенностью ситостеролемии являются изменения в гемограмме, характерные для гемолитической анемии и макроцитопении, регистрируемые в 25–35% случаев [22]. Так, в мазке периферической крови выявляются гигантские тромбоциты и стоматоциты [28]. Данные изменения могут объясняться включением растительных стеролов в мембраны эритроцитов и тромбоцитов, которые приводят к их гиперактивации, повышая степень гидратации, вызывая осмотическую нестабильность и эпизоды гемолиза [29, 30].

Гематологические аномалии, которые могут быть единственным проявлением ситостеролемии, зачастую трактуются как проявление иммунной тромбоцитопении или первичной гемолитической анемии, в результате чего больные рискуют получить ненадлежащую и бесполезную терапию [31].

При ситостеролемии концентрация растительных стеролов может повышаться в сыворотке крови более чем в 100 раз и достигать 10–65 мг/дл, тогда как нормальные значения не должны превышать $0,21 \pm 0,7$ мг/дл [27]. Стойкие, характерные для ситостеролемии лабораторные изменения отмечаются у гомозиготных пациентов, тогда как у носителей одного патогенного варианта может не наблюдаться патологического повышения фитостеролов в крови [32].

Как показывает практика, ситостеролемия у пациента с гиперхолестеринемией может быть заподозрена при отсутствии ответа на терапию статинами [23]. В случае ситостеролемии статины не могут быть эффективны, поскольку их терапевтической мишенью является подавление активности ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, играющего ключевую роль в данном процессе.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ситостеролемия часто остается нераспознанным заболеванием, особенно при мягком течении заболевания, когда клиническая картина длительно остается латентной.

Особенное внимание требуется пациентам с выраженной гиперхолестеринемией в отсутствие мутаций генов, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии [33].

В алгоритм *дифференциальной диагностики* должны быть включены такие заболевания, как дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, болезнь Танжера, церебросухожильный ксантома, семейная дисбеталипопротеинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, первичный билиарный цирроз, болезни накопления [27, 34].

При подозрении на наличие ситостеролемии показано исследование липидного профиля. Уровни фитостеролов крови определяются с помощью газожидкостной хроматографии, газовой хромато-масс-спектрометрии или высокоэффективной жидкостной хроматографии, ранее называвшейся жидкостной хроматографией высокого давления. Следует иметь в виду, что у пациентов младенческого возраста, получающих искусственные смеси, а также у больных на парентеральном питании уровни фитостеролов могут быть повышены [27].

Китайскими авторами [21] были разработаны возрастные референсные значения сывороточных фитостеролов здоровых детей ($n = 510$) для метода газовой хромато-масс-спектрометрии (*таблица*).

Пациентам рекомендуется контроль общего анализа крови, исследование биохимических параметров крови с обязательным определением уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы. Показано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости с оценкой состояния печени и селезенки,

выполнение эластографии печени. С целью оценки состояния сосудистой стенки рекомендуется проведение ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа. Для исключения атеросклеротических изменений аортального клапана рекомендовано проведение эхокардиографии. В отдельных случаях, преимущественно у взрослых пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца, может быть полезно проведение коронарографии.

ТЕРАПИЯ

Главным элементом немедикаментозного лечения ситостеролемии является диетотерапия, основанная на ограничении потребления природных и промышленных продуктов, содержащих фитостеролы [32].

Следует категорически избегать употребления продуктов, являющихся рекордсменами по содержанию фитостеролов, к которым относятся: амарантовое масло, масло рисовых отрубей, зародышей пшеницы, горчица, кунжутное и льняное масла, соевые бобы, семена кунжута, авокадо. Рекомендуется исключить маргарин, спреды, шортенинг.

Следует строго ограничить потребление орехов, семечек, бобовых, зародышей пшеницы, оливок, моллюсков, водорослей, растительных масел, шоколада [35]. Вместо цельного зерна лучше отдавать предпочтение обработанному и безоболочечному [36].

● **Таблица.** Референсные значения концентрации фитостеролов сыворотки у детей разного возраста; адаптировано по [21]

● **Table.** Age-related reference intervals for serum phytosterols in children; adapted from [21]

Вещество	Возрастная группа	Среднее значение	97,5 перцентиль
β-ситостерол, мкг/мл	0–2 года	2,24	5,05
	3–6 лет	2,4	4,85
	7–18 лет	2,15	5,14
Кампестерол, мкг/мл	0–2 года	1,32	3,76
	3–6 лет	1,93	4,01
	7–18 лет	1,74	3,98
Холестанол, мкг/мл	0–2 года	3,3	4,77
	3–6 лет	2,47	4,54
	7–18 лет	2,3	4,74
Стигмастерол, мкг/мл	0–2 года	0,62	1,35
	3–6 лет	0,57	1,26
	7–18 лет	0,52	1,38
Сиостанол, мкг/мл	0–2 года	0,27	0,74
	3–6 лет	0,34	0,76
	7–18 лет	0,28	0,75

Примечание. Коэффициент пересчета из мкг/мл в ммоль/л для β-ситостерола, кампестерола, холестеранола, стигмастерола и сиостанола составляет 2,41; 2,50; 2,57; 2,42 и 2,40 соответственно.

В рационе следует ограничить также животные продукты, богатые холестерином: мозг и печень животных, сливочное масло, яйца, креветки.

Относительно безопасны для употребления ввиду небольшого содержания фитостеролов: картофель, томаты, морковь, яблоки, апельсины [37].

Тем не менее полностью исключить поступление фитостеролов в организм невозможно, так как они входят в состав всех продуктов растительного происхождения. Установлено, что соблюдение диетических рекомендаций помогает снизить уровень растительных стеролов в крови не более чем на 30% [38, 39]. Поэтому для достижения наилучшего эффекта контроль в питании сочетают с медикаментозной терапией.

Золотым стандартом фармакотерапии ситостеролемии на сегодняшний день признан эзетимиб. Препарат способен ингибировать белок NPC1L1, который ответственен за первичное всасывание холестерина и растительных стеролов. Эзетимиб подавляет всасывание холестерина и фитостеролов, не влияя при этом на всасывание триглицеридов, жирных и желчных кислот, жирорастворимых витаминов А и Д [40]. На фоне терапии эзетимибом по мере уменьшения циркулирующих фитостеролов наблюдается увеличение размера и количества тромбоцитов [41]. Терапия эзетимибом безопасно и эффективно используется в педиатрической практике начиная с шестилетнего возраста [42]. Препарат назначается в дозе 10 мг в сутки независимо от возраста и веса. Побочные эффекты встречаются редко, наиболее значимые из них включают боль в животе, диарею, метеоризм, снижение аппетита, повышение артериального давления.

У пациентов с недостаточным ответом на ингибитор NPC1L1 имеется возможность применения секвестрантов желчных кислот. В практике используется холистирамин, который путем связывания желчных кислот ингибирует их реабсорбцию в подвздошной кишке, что стимулирует секрецию холестерина и фитостеролов в желчь. В результате уменьшается содержание холестерина в гепатоцитах, что стимулирует экспрессию рецепторов ЛНП и захват ХС ЛНП из кровотока [27]. Показано, что прием холистирамина пациентами с ситостеролемией может привести к снижению уровня фитостеролов сыворотки на 40–60%. Детям холистирамин назначается по 1 грамму 4 раза в день. Сообщается о низкой приверженности педиатрических пациентов к лечению вследствие неприятной текстуры и вкуса препарата [43]. Нежелательные явления на фоне приема холистирамина включают боли в животе, метеоризм, развитие дефицита жирорастворимых витаминов. В Российской Федерации препарат на сегодняшний день не зарегистрирован.

Описано эффективное применение комбинации эзетимиба в дозе 10 мг/сут и холистирамина в дозе 2 мг/сут, которую одиннадцатилетний пациент с ситостеролемией принимал в течение одного года [44].

В наиболее тяжелых случаях используется метод частичного шунтирования дистального отрезка подвздошной кишки, где преимущественно происходит всасывание холестерина, фитостеролов, а также реабсорбция желчных кислот [41].

Сообщалось, что трансплантация печени пациенту с ситостеролемией и циррозом печени привела к значительному снижению уровня фитостеролов сыворотки [26].

Пациентам с выраженным атеросклерозом сосудов и резистентностью к стандартным методам лечения можно рассмотреть возможность афереза ХС ЛНП [6].

Учитывая отсутствие четкой связи между концентрацией фитостеролов сыворотки и частотой развития атеросклеротических заболеваний [45], целесообразно рассматривать гиперхолестеринемию как основной фактор риска атеросклероза у больных ситостеролемией. С этой точки зрения целевой уровень холестерина ЛНП у детей с ситостеролемией может определяться так же, как и у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. До возраста 10 лет – менее 4 ммоль/л, в возрасте старше 10 лет – менее 3,5 ммоль/л [46].

Прогноз при условии ранней диагностики и адекватной терапии благоприятный.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим собственное наблюдение пациента с ситостеролемией. Впервые повышение уровня общего холестерина до 7 ммоль/л было выявлено у больного в возрасте 4 лет и 6 месяцев в ходе обследования по поводу инфекционного мононуклеоза. По результатам исследования липидного профиля в возрасте 4 лет и 7 месяцев уровень ОХС – 7,62 ммоль/л, ХС ЛНП – 5 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,71 ммоль/л, триглицериды – 1,03 ммоль/л. Уровни гормонов щитовидной железы, биохимические параметры крови – без отклонений от нормы. Семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперхолестеринемии не отягощен. Брак родителей не родственник. По данным объективного обследования обращала внимание умеренная задержка темпов роста. Результаты антропометрии в возрасте 5 лет и 4 месяцев (оценка проводилась при помощи антропометрического калькулятора WHO Antro Plus): окружность живота на уровне пупка – 51,5 см, вес – 16,35 кг, рост – 108,2 см (-1,35 SD), индекс массы тела – 14 кг/м² (-0,93 SD).

Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови пациента проведен анализ кодирующей последовательности 60 ядерных генов, ассоциированных с развитием дислипидемий, в ходе которого выявлены 2 варианта в гетерозиготном состоянии в последовательности гена ABCG5 (NM_022436.3): с. 593G > A (p.Arg198Gln) и с. 1217G > A (p.Arg406Gln).

В сыворотке крови определены повышенные уровни фитостеролов: кампестерол – 6,96 мкмоль/л, ситостерол – 7,59 мкмоль/л, холестеранол – 2,72 мкмоль/л.

Пациенту рекомендована диетотерапия, дотация витамина Д в профилактической дозе. На этом фоне спустя 3 месяца гиполипидемический эффект не прослеживался. В ходе исследования липидного спектра сыворотки уровень ОХС составил 7,42 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,78 ммоль/л, триглицериды – 1,51 ммоль/л. В сыворотке крови определены повышенные уровни ситостеролов: кампестерол – 5,3 мкмоль/л, ситостерол – 7,45 мкмоль/л, холестеранол – 4,58 мкмоль/л.

Ребенок обследован стационарно. По данным электрокардиографии выявлены: миграция водителя ритма, неспецифическое нарушение внутрижелудочкового проведения возбуждения. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости обнаружило признаки гепатоспленомегалии, небольшое ускорение кровотока в печеночной вене с линейной скоростью кровотока 145 см/с и системе воротной вены с линейной скоростью кровотока 52 см/с. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования комплекс интима-медиа общих сонных артерий был не утолщен.

Пациенту назначен ингибитор NPC1L1 эзетимиб в дозе 10 мг в сутки ежедневно. Отмечена удовлетворительная переносимость терапии, нежелательные явления не прослеживались. При контроле спустя 3 месяца получен удовлетворительный гиполипидемический эффект. По результатам исследования липидного профиля сыворотки уровень ОХС составил 4,58 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,12 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,37 ммоль/л, триглицериды – 1,28 ммоль/л. Контроль уровня фитостеролов сыворотки не проводился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ситостеролемия представляет собой моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявлениями которого являются повышение холестерина ЛНП и растительных стеролов в крови, ксантоматоз, раннее развитие атеросклероза сосудов, гематологические нарушения.

Распространенность ситостеролемии может быть существенно недооценена, а схожесть клинико-лабораторных проявлений с семейной гиперхолестеринемией может приводить к ошибочной постановке диагноза и ненадлежащему лечению.

На сегодняшний день лечение ситостеролемии направлено на ограничение поступления в организм фитостеринов посредством диеты с низким содержанием растительных эфиров, а также медикаментозной терапии эзетимибом и холестирамином.



Поступила / Received 02.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2024

Принята в печать / Accepted 01.10.2024

Список литературы / References

1. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(1):7–14. <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.7>.
2. Bitzur R. Фитостеролы: альтернативный путь снижения уровня липопротеинов низкой плотности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2013;1(1):29–34. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2013-1-29-34>.
3. Bitzur R. Phytosterols: another way to reduce LDL cholesterol levels. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2013;1(1):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2013-1-29-34>.
4. Plat J, Nichols JA, Mensink RP. Plant sterols and stanols: effects on mixed micellar composition and LXR (target gene) activation. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2468–2476. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500272-JLR200>.
5. Котляров СН, Котлярова АА. Участие ABC-транспортеров в липидном обмене и патогенезе атеросклероза. *Гены и клетки.* 2020;15(3):22–28. <https://doi.org/10.23868/202011003>.
6. Kotlyarov SN., Kotlyarova AA. Participation of ABC-transporters in lipid metabolism and pathogenesis of atherosclerosis. *Genes and Cells.* 2020;15(3):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.23868/202011003>.
7. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000;290(5497):1771–1775. <https://doi.org/10.1126/science.290.5497.1771>.
8. Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(8):791–801. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17052>.
9. Kawamura R, Saiki H, Tada H, Hata A. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(1):246–249. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.017>.
10. Xu L, Wen W, Yang Y, Xie J, Li R, Wu Y et al. Features of Sitosterolemia in Children. *Am J Cardiol.* 2020;125(9):1312–1316. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.048>.
11. Tada H, Kojima N, Takamura M, Kawashiri MA. Sitosterolemia. *Adv Clin Chem.* 2022;110:145–169. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.06.006>.
12. Lamiqiz-Moneo I, Baila-Rueda L, Bea AM, Mateo-Gallego R, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V et al. ABCG5/G8 gene is associated with hypercholesterolemias without mutation in candidate genes and noncholesterol sterols. *J Clin Lipidol.* 2017;11(6):1432–1440.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.09.005>.
13. Keller S, Prechtel D, Aslanidis C, Ceglarek U, Thiery J, Schmitz G, Jahreis G. Increased plasma plant sterol concentrations and a heterozygous amino acid exchange in ATP binding cassette transporter ABCG5: a case report. *Eur J Med Genet.* 2011;54(4):e458–e460. <https://doi.org/10.1016/j.jemg.2011.05.003>.
14. Goodyer M, Lovey J, Menétray MJ. Peripheral blood features of phytosterolaemia. *Br J Haematol.* 2015;171(5):669. <https://doi.org/10.1111/bjh.13626>.
15. Hooper AJ, Bell DA, Hegele RA, Burnett JR. Clinical utility gene card for: Sitosterolaemia. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(4):512. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.187>.
16. Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Сусеков АВ, Сергиенко ИВ, Семенова АЕ, Горнякова НБ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации (V пересмотр). *Российский кардиологический журнал.* 2012;4(4s1):4–32. Режим доступа: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/issue/view/98?locale=en_US.
17. Kukharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gornyakova NB et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations (V revision). *Russian Journal of Cardiology.* 2012;4(4s1):4–32. (In Russ.) Available at: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/issue/view/98?locale=en_US.
18. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285–291. <https://doi.org/10.1038/nature19057>.
19. Tada H, Okada H, Nomura A, Yashiro S, Nohara A, Ishigaki Y et al. Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circ J.* 2019;83(9):1917–1924. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0317>.
20. Tada MT, Rocha VZ, Lima IR, Oliveira TGM, Chacra AP, Miname MH et al. Screening of ABCG5 and ABCG8 Genes for Sitosterolemia in a Familial Hypercholesterolemia Cascade Screening Program. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(3):e003390. <https://doi.org/10.1161/circgen.121.003390>.
21. Brinton EA, Hopkins PN, Hegele RA, Geller AS, Polisecki EY, Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred. *J Clin Lipidol.* 2018;12(1):152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.013>.
22. Wang Z, Cao L, Su Y, Wang R, Yu Z, Bai X, Ruan C. Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia. *Am J Hematol.* 2014;89(3):320–324. <https://doi.org/10.1002/ajh.23619>.
23. Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest.* 1974;53(4):1033–1043. <https://doi.org/10.1172/JCI107640>.
24. Wu M, Pei Z, Sun W, Wu H, Sun Y, Wu B et al. Age-related reference intervals for serum phytosterols in children by gas chromatography-mass spectrometry and its application in diagnosing sitosterolemia. *Clin Chim Acta.* 2023;540:117234. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117234>.
25. Bastida JM, Girós ML, Benito R, Janusz K, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Sitosterolemia: Diagnosis, Metabolic and Hematological Abnormalities, Cardiovascular Disease and Management. *Curr Med Chem.* 2019;26(37):6766–6775. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180705145900>.
26. Renner C, Connor WE, Steiner RD. Sitosterolemia Presenting as Pseudohomozygous Familial Hypercholesterolemia. *Clin Med Res.* 2016;14(2):103–108. <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1294>.
27. Zhou Z, Su X, Cai Y, Ting TH, Zhang W, Lin Y et al. Features of chinese patients with sitosterolemia. *Lipids Health Dis.* 2022;21(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01619-1>.

25. Bazerbachi F, Conboy EE, Mounajjed T, Watt KD, Babovic-Vuksanovic D, Patel SB, Kamath PS. Cryptogenic Cirrhosis and Sitosterolemia: A Treatable Disease If Identified but Fatal If Missed. *Ann Hepatol*. 2017;16(6):970–978. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5290>.
26. Miettinen TA, Klett EL, Gylling H, Isoniemi H, Patel SB. Liver transplantation in a patient with sitosterolemia and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2006;130(2):542–547. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.022>.
27. Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH et al. (eds.). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131810/>.
28. Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'maricaigh AS, Kendra JR, Jowitt SN et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/ macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *Br J Haematol*. 2005;130(2):297–309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05599.x>.
29. Cloos A-S, Rab MAE, Van Der Smitten P, van Oirschot BA, Mignolet E, van der Net JB et al. Red blood cells from patients with sitosterolemia exhibit impaired membrane lipid composition and distribution and decreased deformability. *Front Hematol*. 2023;2:1055086. <https://doi.org/10.3389/frhem.2023.1055086>.
30. Kanaji T, Kanaji S, Montgomery RR, Patel SB, Newman PJ. Platelet hyperreactivity explains the bleeding abnormality and macrothrombocytopenia in a murine model of sitosterolemia. *Blood*. 2013;122(15):2732–2742. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-510461>.
31. Escolà-Gil JC, Quesada H, Julve J, Martín-Campos JM, Cedó L, Blanco-Vaca F. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):424. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0424-2>.
32. Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(2):141–149. <https://doi.org/10.1097/00041433-200104000-00007>.
33. Veit L, Allegri Machado G, Burer C, Speer O, Häberle J. Sitosterolemia-10 years observation in two sisters. *JIMD Rep*. 2019;48(1):4–10. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12038>.
34. Farzam K, Morgan RT. Sitosterolemia (Phytosterolemia) In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572142/>.
35. Xia Y, Duan Y, Zheng W, Liang L, Zhang H, Luo X et al. Clinical, genetic profile and therapy evaluation of 55 children and 5 adults with sitosterolemia. *J Clin Lipidol*. 2022;16(1):40–51. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.015>.
36. Lütjohann D, von Bergmann K, Sirah W, Macdonell G, Johnson-Levonas AO, Shah A et al. Long-term efficacy and safety of ezetimibe 10 mg in patients with homozygous sitosterolemia: a 2-year, open-label extension study. *Int J Clin Pract*. 2008;62(10):1499–1510. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01841.x>.
37. Moreau RA. Composition of Plant Sterols and Stanols in Supplemented Food Products. *J AOAC Int*. 2015;98(3):685–690. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGEMoreau>.
38. Gregg RE, Connor WE, Lin DS, Brewer HB. Abnormal metabolism of shellfish sterols in a patient with sitosterolemia and xanthomatosis. *J Clin Invest*. 1986;77(6):1864–1872. <https://doi.org/10.1172/JCI112513>.
39. Izar MC, Tegani DM, Kasmas SH, Fonseca FA. Phytosterols and phytosterolemia: gene-diet interactions. *Genes Nutr*. 2011;6(1):17–26. <https://doi.org/10.1007/s12263-010-0182-x>.
40. Сергиенко ИВ. Ингибирование всасывания холестерина в энтероцитах. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;(1):37–47. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/38/37>.
41. Sergienko IV. Inhibition of cholesterol absorption in the enterocytes. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2012;(1):37–47. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/38/37>.
42. Othman RA, Myrie SB, Mymin D, Merken LS, Roulet JB, Steiner RD, Jones PJ. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia. *J Pediatr*. 2015;166(1):125–131. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.069>.
43. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1377–1384.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.043>.
44. Ajagbe BO, Othman RA, Myrie SB. Plant Sterols, Stanols, and Sitosterolemia. *J AOAC Int*. 2015;98(3):716–723. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGEAjagbe>.
45. Salen G, Stårc T, Sisk CM, Patel SB. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1853–1857. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.027>.
46. Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(4):444–451. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr441>.
47. Леонтьева ИВ. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):27–40. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40>.
48. Леонтьева ИВ. Modern strategy of diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):27–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Захарова, М.В. Ежов, И.И. Пшеничникова
 Концепция и дизайн исследования – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов
 Написание текста – И.И. Пшеничникова, Ю.В. Корчагина, В.В. Пупыкина
 Сбор и обработка материала – О.А. Окулова, Н.Д. Тележникова
 Обзор литературы – И.И. Пшеничникова, Ю.В. Корчагина, В.В. Пупыкина, П.А. Васильев, О.Н. Иванова, П.В. Баранова, Е.Ю. Захарова
 Анализ материала – И.И. Пшеничникова, О.А. Окулова, Н.Д. Тележникова
 Редактирование – П.А. Васильев, О.Н. Иванова, П.В. Баранова, Е.Ю. Захарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова, М.В. Ежов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov, Irina I. Pshenichnikova
 Study concept and design – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov
 Text development – Irina I. Pshenichnikova, Yulia V. Korchagina, Viktoria V. Pupykina
 Collection and processing of material – Olga A. Okulova, Natalia D. Telezhnikova
 Literature review – Irina I. Pshenichnikova, Yulia V. Korchagina, Viktoria V. Pupykina, Peter A. Vasiluev, Olga N. Ivanova, Polina V. Baranova, Ekaterina Yu. Zakharova
 Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Olga A. Okulova, Natalia D. Telezhnikova
 Statistical processing – Irina I. Pshenichnikova
 Editing – Peter A. Vasiluev, Olga N. Ivanova, Polina V. Baranova, Ekaterina Yu. Zakharova
 Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, 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; детский кардиолог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; Pshenichnikovall@rmapo.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

Корчагина Юлия Владиславовна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>; yuliakoba777@gmail.com

Пупыкина Виктория Викторовна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Окулова Ольга Анатольевна, врач – детский кардиолог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; olga_okulova@bk.ru

Тележникова Наталья Дмитриевна, врач – детский кардиолог, заведующая отделением кардиологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Васильев Петр Андреевич, врач-генетик, научный сотрудник, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>; Vasiluev1993@yandex.ru

Иванова Ольга Николаевна, к.б.н., научный сотрудник, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>

Баранова Полина Владимировна, научный сотрудник, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6664-7577>

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; ezhov@mail.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Cardiologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; Pshenichnikovall@rmapo.ru

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

Yulia V. Korchagina, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>; yuliakoba777@gmail.com

Viktoria V. Pupykina, Postgraduate Student 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/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Olga A. Okulova, Pediatric Cardiologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; olga_okulova@bk.ru

Natalia D. Telezhnikova, Head of the Department of Cardiology, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Peter A. Vasiluev, Medical Geneticist, Researcher, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>; Vasiluev1993@yandex.ru

Olga N. Ivanova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>

Polina V. Baranova, Researcher, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6664-7577>

Ekaterina Yu. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; ezhov@mail.ru

Прогностические факторы наличия злокачественной лимфаденопатии в области шеи у детей: анализ 217 случаев

Г.А. Полев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>, dr.polev@gmail.com

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

Н.С. Грачев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, nick-grachev@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 обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское Предместье, д. 2, корп. 2

Резюме

Введение. Дифференциальная диагностика шейной лимфаденопатии у детей, имеющих онкогематологические заболевания или иммунопатологические процессы в анамнезе, представляет значительную проблему в клинической практике врачей различных специальностей, что может привести к избыточному объему терапии. Статья освещает комплексный анализ данных дифференциальной ультразвуковой диагностики лимфаденопатии у пациентов данной группы.

Цель. Повысить качество дифференциальной диагностики шейной лимфаденопатии у детей, имеющих онкогематологические заболевания или иммунопатологические процессы в анамнезе.

Материалы и методы. В ходе ретроспективного исследования выполнен комплексный анализ клинико-демографических данных 217 пациентов с выявленной шейной лимфаденопатией и онкогематологическими заболеваниями или иммунопатологическими процессами в анамнезе, перенесших эксцизионную биопсию лимфатического узла (ЛУ) и/или лимфаденэктомию с 2017 по 2022 г. включительно. Пациенты были разделены на группу А (неопухолевая лимфаденопатия; n = 92) и группу Б (злокачественная лимфаденопатия; n = 125).

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что переменные «Индекс конфигурации ЛУ ≤ 2 » (повышение шанса наличия злокачественной лимфаденопатии в 4,4–5,1 раза), «Короткая ось ЛУ > 10 мм» (ОШ 2,5–2,8), «Наличие специфической терапии до удаления ЛУ» (ОШ 6,9–7,2), «Отсутствие дифференцировки ЛУ» (ОШ 2,2–2,4), «Наличие интранодулярных микрокальцинатов» (ОШ 14,1–16,3), «Усиление васкуляризации ЛУ» (ОШ 2,0–2,6), «Общая гипозехогенность ЛУ» (ОШ 2,4), «Формирование конгломерата» (ОШ 3,6) являются значимыми предикторами и входят в состав двух разработанных прогностических моделей повышения вероятности наличия злокачественной лимфаденопатии. Информационная способность моделей составляет 81,1% ($p < 0,001$), чувствительность – 79,3–82,6%, специфичность – 80,0–82,4%. Отсутствуют статистически значимые различия качества данных моделей ($Z = 0,247$; 0,098).

Обсуждение. Проведенный комплексный анализ прогностических факторов наличия злокачественной лимфаденопатии у пациентов, имеющих в анамнезе онкогематологические или иммунологические заболевания, свидетельствует о том, что один выборочный фактор риска УЗ-диагностики не должен выступать в качестве дифференциальной диагностики, что находит подтверждение и в более ранних работах.

Выводы. Разработанные в ходе исследования прогностические модели повышения вероятности злокачественного поражения лимфоузлов шейного коллектора могут быть предложены для использования в клинической практике с целью стандартизации и повышения качества первичной дифференциальной диагностики шейной лимфаденопатии у детей с онкогематологическими заболеваниями или иммунопатологическими процессами в анамнезе.

Ключевые слова: шейная лимфаденопатия, лимфаденит, дети, факторы риска, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Полев ГА, Оганесян РС, Яременко ЕЮ, Грачев НС. Прогностические факторы наличия злокачественной лимфаденопатии в области шеи у детей: анализ 217 случаев. *Медицинский совет.* 2024;18(19):206–213. <https://doi.org/10.21518/ms2024-439>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Predictors of Malignant Lymph Node Involvement in paediatric patients: Analysis of 217 Cases

Georgiy A. Polev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>, dr.polev@gmail.com

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

Nikolai S. Grachev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, nick-grachev@yandex.ru

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

² Ilyinskaya Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestie St., Glukhovo Settlement, Krasnogorsk, 143421, Russia

Abstract

Introduction. Diagnosing cervical lymphadenopathy in children with a history of oncological or immunopathological conditions is challenging, often resulting in overtreatment. This study analyses ultrasound-based differential diagnostics for lymphadenopathy in this patient group.

Aim. To improve diagnostic accuracy for cervical lymphadenopathy in children with a history of oncological or immunopathological conditions.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on clinical and demographic data from 217 paediatric patients diagnosed with cervical lymphadenopathy. These patients underwent excisional lymph node biopsy and/or lymphadenectomy between December 2017 and December 2022. The cohort was divided into Group A (benign lymphadenopathy; $n = 92$) and Group B (malignant lymphadenopathy; $n = 125$).

Results. Significant predictors of malignant lymphadenopathy were identified, including "Lymph Node Configuration Index ≤ 2 " (increasing the odds by 4.4–5.1 times), "Short Axis of Lymph Node > 10 mm" (OR 2.5–2.8), "Specific Therapy Prior to Lymph Node Removal" (OR 6.9–7.2), "Absence of Lymph Node Differentiation" (OR 2.2–2.4), "Presence of Intranodal Microcalcifications" (OR 14.1–16.3), "Increased Vascularisation of the Lymph Node" (OR 2.0–2.6), "Overall Hypoechogenicity" (OR 2.4), and "Formation of Conglomerates" (OR 3.6). Predictive models integrating these factors demonstrated strong accuracy, with an informational capacity of 81.1% ($p < 0.001$), sensitivity between 79.3% and 82.6%, and specificity from 80.0% to 82.4%.

Discussion. The comprehensive analysis of predictive factors for malignant lymphadenopathy in patients with a history of oncological or immunopathological diseases suggests that no single ultrasound risk factor should be the sole basis for differential diagnosis, supporting earlier findings.

Conclusion. The predictive models provide a standardised, robust approach for assessing malignant lymph node involvement, improving diagnostic accuracy in paediatric patients with oncological or immunopathological histories.

Keywords: cervical adenopathy, enlarged lymph nodes, lymphadenopathy, neck mass, paediatric, differential diagnosis, predictors

For citation: Polev GA, Oganessian RS, Yaremenko EYu, Grachev NS. Predictors of Malignant Lymph Node Involvement in paediatric patients: Analysis of 217 Cases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):206–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-439>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение шейных лимфатических узлов – частая жалоба в педиатрической популяции: порядка 62% случаев шейной лимфаденопатии отмечается у детей в возрасте от 3 нед. до 6 мес., 41% – у пациентов от 2 до 5 лет и до 90% у детей в возрасте 4–8 лет [1, 2], что, как правило, может быть объяснено возрастными изменениями объема лимфатической ткани и реактивной лимфаденопатией, обусловленной вирусными и/или бактериальными инфекциями [3]. Практически каждый врач-педиатр сталкивается с увеличенными лимфатическими узлами в области шеи [4]. Для педиатрической популяции наличие метастатического поражения лимфатических узлов шеи является редкостью, составляя от 2,2–2,7 до 4,69% всех случаев шейной лимфаденопатии [3, 5–7]. Однако в условиях референс-центров данный показатель значительно возрастает вместе с онкологической настроженностью специалистов [7–9]. Так, наличие шейной лимфаденопатии (ЛАП) у пациента со злокачественной солидной опухолью, наблюдающегося по месту жительства или проходящего специфическую терапию в условиях референс-центра, несопоставимо с лимфаденопатией у пациента в отсутствие онкогематологического заболевания или иммунопатологического процесса. Все более широкое распространение имеют различные регрессионные модели данных МСКТ, ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ, построенные на основе машинного обучения [10–15]. Несмотря на дискуссионную роль ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике измененных лимфатических узлов, результаты ультразвуковой диагностики (УЗД) включаются в регрессионную модель машинного

обучения и прогностические модели дифференциальной диагностики лимфаденопатии [16, 17]. При этом такие основополагающие параметры, как размер, форма, кровоснабжение и архитектура измененного лимфатического узла, а также наличие кальцинатов и конгломератов и их соотношение не являются стандартизированными в педиатрической популяции. Это значительно затрудняет не только дальнейшее развитие методов диагностики, но и клиническую практику врача-педиатра, детского хирурга и детского онколога.

Цель – повысить качество дифференциальной диагностики шейной лимфаденопатии у детей, имеющих онкогематологические заболевания или иммунопатологические процессы в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье представлены результаты ретроспективного выборочного исследования с количественной методологией описания данных с неслучайным методом включения пациентов. В исследование включено 217 пациентов (от 1 мес. до 17 лет), перенесших эксцизионную биопсию лимфатического узла в области шеи и/или лимфаденэктомию в условиях ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с декабря 2017 г. по декабрь 2022 г. включительно (5 лет). При отборе участников исследования в качестве критериев включения выступали: возраст пациента < 18 лет на момент госпитализации в указанный период; наличие шейной лимфаденопатии; патоморфологически верифицированная природа лимфаденопатии. В качестве критерия не включения принимали отсутствие эксцизионной биопсии или лимфаденэктомии

пораженных лимфатических узлов (ЛУ) шейного коллектора, а также поражение заушных или затылочных лимфатических узлов. В случае отсутствия ключевой информации, такой как данные ультразвуковой диагностики лимфатических узлов шеи, необходимой для анализа прогностических факторов наличия злокачественной лимфаденопатии, пациент исключался из исследования.

В ходе исследования были проанализированы такие данные, как демографические (возраст пациента на момент хирургического вмешательства, пол пациента, диагноз основного заболевания), клинические (наличие специфической терапии, предшествующей изучаемому хирургическому вмешательству, объем операции, данные ультразвуковой диагностики, данные патоморфологического исследования операционного материала, наличие периоперационных осложнений). В качестве злокачественного поражения ЛУ выделяли: лимфопрлиферативное поражение лимфатических узлов (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы), а также метастатическое поражение ЛУ при наличии злокачественного солидного образования головы и шеи или иной локализации. В качестве неопухолевой лимфаденопатии (ЛАП) рассматривали реактивную гиперплазию ЛУ, гранулематозный лимфаденит, некротизирующий гранулематозный лимфаденит, флоридную (фолликулярную) гиперплазию ткани лимфатического узла, некротизирующий лимфаденит.

Согласно дизайну исследования пациенты были разделены на группу А (неопухолевая лимфаденопатия) и группу Б (злокачественная лимфаденопатия).

Статистический анализ

Объем выборочной совокупности определялся с помощью EVP-критерия. Во всех случаях проводилась комплексная проверка соблюдения необходимых условий применения статистических критериев. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05, по показаниям применялся критерий Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ, ROC-анализ, одно- и многофакторный линейный регрессионный анализ. Применялся статистический пакет IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С декабря 2017 г. по декабрь 2022 г. 264 пациента перенесли эксцизионную биопсию шеи и/или лимфаденэктомию. На этапе отбора пациентов в исследование не были включены 19 пациентов с поражением затылочных или заушных лимфатических узлов; были исключены 28 пациентов ввиду отсутствия ключевой информации, необходимой для оценки прогностической ценности факторов риска наличия злокачественной лимфаденопатии. Так, объем изучаемой выборочной совокупности составил 217 пациентов (105 мальчиков и 112 девочек) в возрасте от 1 мес. до 17 лет, перенесших эксцизионную биопсию или шейную лимфаденэктомию (I–VI уровней удаляемых ЛУ, а также надключичных ЛУ). В группу А

(неопухолевая ЛАП) было включено 92 пациента, в то время как в группу Б (злокачественная лимфаденопатия) было включено 125 пациентов. Медиана (Q1; Q3) возраста пациентов на момент хирургического вмешательства составила 11,2 (4,8; 15,2) лет. Возраст пациентов с выявленной опухолевой лимфаденопатией оказался выше, чем у пациентов с неопухолевой ЛАП ($U = 4177,500$; $p = 0,001$), что может быть объяснено высокой долей выявленного метастатического поражения шейных лимфатических узлов при злокачественном новообразовании (ЗНО) щитовидной железы (33/37; 89,2%) преимущественно у пациентов 15–16 лет (табл. 1). Нозологические формы поражения лимфатических узлов представлены на рис. 1.

При наличии злокачественного основного заболевания, установленного до проведения рассматриваемого хирургического вмешательства, статистически значимо чаще были удалены лимфатические узлы с опухолевым поражением (группа Б): 122 против 48 пациентов ($\chi^2_{(1)} = 71,119$; $p < 0,001$). Специфическая терапия (полихимиотерапия и/или лучевая терапия) была проведена в 62 (28,6%) случаях. В качестве наиболее подозрительных лимфоузлов значимо чаще описаны переднешейные (IIA–III, IV, VI уровни); подозрительные относительно опухолевого поражения подчелюстные (IA–IB) лимфоузлы чаще оказывались неопухолевым поражением (32,6% против 18,4%; $\chi^2_{(3)} = 13,107$; $p = 0,004$). Более подробно с клинико-демографическими данными пациентов можно ознакомиться в табл. 1.

Согласно данным, продольный размер наиболее подозрительных лимфатических узлов не зависел от наличия или отсутствия опухолевого поражения ($U = 5471,500$; $p = 0,541$), в то время как короткая ось оказалась статистически значимо выше в группе злокачественной лимфаденопатии ($U = 4248,500$; $p = 0,001$) (табл. 2, рис. 2). Короткая ось лимфоузла ≥ 10 мм статистически значимо чаще отмечалась при злокачественной ЛАП ($\chi^2_{(1)} = 33,618$; $p < 0,001$). Важно отметить, что при дополнительно проведенном анализе размеров подчелюстных лимфатических узлов (IA–IB уровни) короткая ось ≥ 15 мм была выявлена только в 5 (2,3%) случаях; медиана короткой оси составила 7,2 мм (6,0; 9,6), что в совокупности исключает целесообразность применения отдельного параметра «короткая ось ≥ 15 мм» при оценке подчелюстных лимфатических узлов. Важно отметить, что при наличии специфической терапии, предшествующей удалению изучаемых лимфоузлов, отмечалось значимое сокращение продольного (длинная ось) размера лимфатических узлов ($U = 4095,000$; $p = 0,071$), при этом отсутствовали статистически значимые различия ($U = 4095,000$; $p = 0,071$) поперечного размера (короткая ось) удаляемых ЛУ (табл. 2). Так, индексы конфигурации ≤ 2 (или $\geq 0,5$), а также $\leq 1,5$ статистически и клинически значимо чаще отмечались при злокачественном поражении лимфатических узлов. При этом индекс Solbiati был отмечен в более половины 74 (59,2%) случаев злокачественной лимфаденопатии ($\chi^2_{(1)} = 51,148$; $p < 0,001$).

Если говорить об иных ультразвуковых характеристиках злокачественной лимфаденопатии, то преимущественно отмечалось нарушение (64/125; 51,2%) или полное отсутствие (34/125; 27,2%) дифференцировки изучаемых

● **Таблица 1.** Результаты анализа клинико-демографических данных пациентов с шейной лимфаденопатией
 ● **Table 1.** Results of the review of clinical and demographic characteristics of patients with cervical lymphadenopathy

Изучаемый признак		Выборочная совокупность	Группа А (n = 92)	Группа Б (n = 125)	Результаты статистического анализа
Возраст на момент операции, лет Me (Q1; Q3; min-max)		11,2 (4,8; 15,2; 0,5; 17,9)	8,5 (3,7; 13,2; 0,5; 17,9)	12,8 (6,3; 16,1; 0,6; 17,9)	$U = 4177,500$; $p = 0,001$
Гендерное соотношение, n (%)	М	105 (48,4)	41	64	$\chi^2_{(1)} = 0,935$; $p = 0,333$
	Ж	112 (51,6)	51	61	
Основное заболевание на момент операции, n (%)	Доброкачественное, неопределенного или неизвестного характера или иммунодефицитные нарушения	47 (21,7)	44 (47,8)	3 (2,4)	$\chi^2_{(1)} = 71,119$; $p < 0,001$
	Злокачественное	170 (78,3)	48 (52,2)	122 (97,6)	
Наличие специфической терапии по основному заболеванию, n (%)		62 (28,6)	14 (15,2)	48 (38,4)	$\chi^2_{(1)} = 14,683$; $p < 0,001$
Объем операции, n (%)	Биопсия	153 (70,5)	76 (82,6)	77 (61,6)	$\chi^2_{(2)} = 15,235$; $p < 0,001$
	Лимфодиссекция	54 (24,9)	11 (12,0)	43 (34,4)	
	Биопсия + лимфодиссекция	10 (4,6)	5 (5,4)	5 (4,0)	
Локализация наиболее подозрительного описанного ЛУ, n (%)	Подчелюстные (IA-IB)	53 (24,4)	30 (32,6)	23 (18,4)	$\chi^2_{(3)} = 13,107$; $p = 0,004$
	Переднешейные (IIA-III, IV, VI)	138 (63,6)	55 (59,8)	83 (66,4)	
	Заднешейные (VA-VB)	6 (2,8)	4 (4,3)	2 (1,6)	
	Надключичные	20 (9,2)	3 (3,3)	17 (13,6)	

Примечание. Группа А – неопухолевая лимфаденопатия, группа Б – злокачественная лимфаденопатия.

● **Рисунок 1.** Нозологические формы поражения лимфатических узлов шеи
 ● **Figure 1.** Nosological entities for lymphadenopathy in the neck



мтс – метастазы; ЗНО ЩЖ – злокачественное новообразование щитовидной железы; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

лимфатических узлов ($\chi^2_{(2)} = 37,480$; $p < 0,001$). Общая экзогенность ЛУ при невыраженном срединном эхо была преимущественно гипозоногенной ($\chi^2_{(2)} = 21,321$; $p < 0,001$).

В подавляющем большинстве случаев (122/217; 56,2%) отмечалась усиленная васкуляризация пораженного лимфоузла; большая часть случаев приходится на злокачественное поражение ЛУ (87/125; 69,6%; $\chi^2_{(2)} = 30,199$; $p < 0,001$).

Наличие интранодальных микрокальцинатов (26/125; 20,8%; $\chi^2_{(1)} = 24,175$; $p < 0,001$) и образование конгломератов (16/125; 12,8%; $\chi^2_{(1)} = 4,915$; $p = 0,027$) лимфатических узлов значимо чаще встречалось при злокачественной лимфаденопатии. При этом микрокальцинаты преимущественно были характерны для метастатического поражения ЛУ ЗНО щитовидной железы, в то время как формирование конгломерата не было нозология-специфичным.

С целью объективизации анализа дифференциальной диагностики шейной лимфаденопатии у детей был выполнен поиск прогностических факторов повышения шанса злокачественного поражения лимфатических узлов и выявления дополнительно вмешивающихся факторов, влияющих на факторы риска и переменную исхода (конфундеров). Наиболее значимые прогностические модели наличия злокачественной лимфаденопатии представлены в табл. 3.

Согласно данным, представленным в табл. 3, переменные «Индекс конфигурации ≤ 2 », «Короткая ось ЛУ > 10 мм», «Наличие специфической терапии до удаления ЛУ», «Отсутствие дифференцировки ЛУ», «Наличие интранодулярных микрокальцинатов» и «Общая гипозоногенность ЛУ» являются клинически и статистически

● **Таблица 2.** Результаты сравнительного анализа УЗ-данных наиболее подозрительных лимфоузлов в зависимости от природы лимфаденопатии

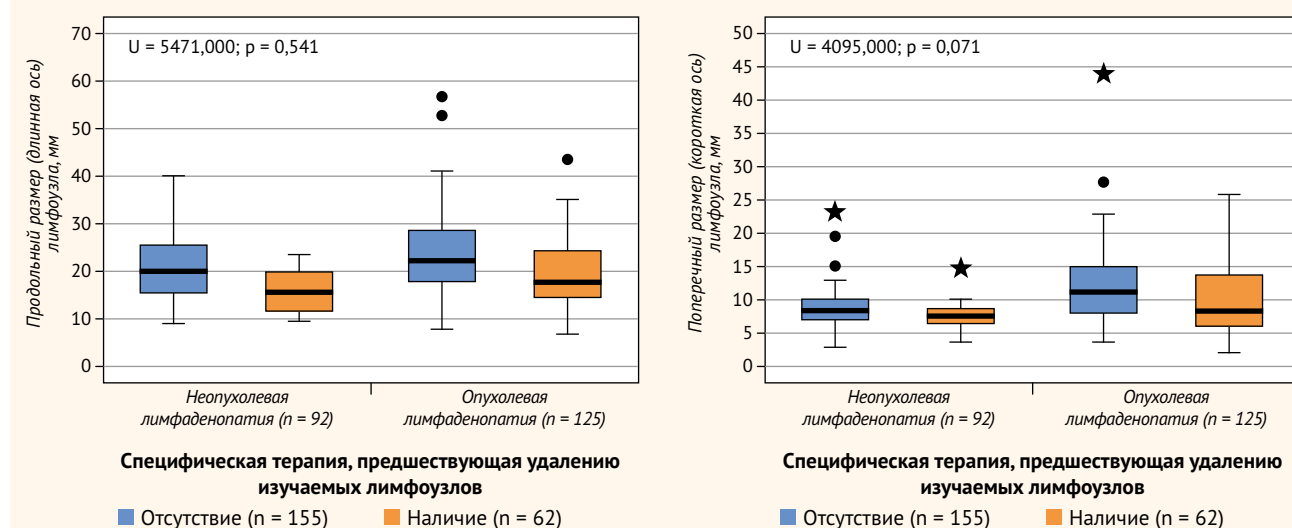
● **Table 2.** Results of the comparative analysis of ultrasound findings for the most suspicious lymph nodes according to the nature of lymphadenopathy

Исследуемый признак		Выборочная совокупность	Группа А (n = 92)	Группа Б (n = 125)	Результаты статистического анализа
Максимальный размер удаляемого лимфатического узла по данным УЗ-диагностики (длинная ось), мм Me (Q1; Q3; min-max)		20,0 (15,0; 26,0; 7,0; 109,0)	20,0 (15,3; 25,0; 9,3; 40,0)	21,0 (15,0; 27,5; 7,0; 109,0)	U = 5471,000; p = 0,541
Максимальный размер удаляемого лимфатического узла по данным УЗ-диагностики (короткая ось), мм Me (Q1; Q3; min-max)		9,0 (7,0; 13,0; 0,5; 44,0)	8,0 (7,0; 10,0; 0,5; 23,0)	10,0 (7,0; 15,0; 2,6; 44,0)	U = 4248,500; p = 0,001
Короткая ось лимфоузла ≥ 10 мм, n (%)		85 39,2%	16 17,4%	69 55,2%	$\chi^2_{(1)} = 33,618$; p < 0,001
Индекс конфигурации* лимфатического узла	≤ 2,0	86 (39,6)	12 (13,0)	74 (59,2)	$\chi^2_{(1)} = 51,148$; p < 0,001
	≤ 1,5	34 (15,7)	4 (4,3)	30 (24,0)	$\chi^2_{(1)} = 17,734$; p < 0,001
Дифференциация составных частей ЛУ, n (%)	Сохранена	76 (35,0)	49 (53,3)	26 (20,8)	$\chi^2_{(2)} = 43,649$; p < 0,001
	Нарушена	104 (47,9)	40 (43,5)	59 (47,2)	
	Отсутствует	37 (17,1)	3 (3,3)	40 (32,0)	
Общая экзогенность узла при невыраженном срединном эхо, n (%)	Гиперэхогенный	10 (4,6)	2 (2,2)	8 (6,4)	$\chi^2_{(2)} = 21,321$; p < 0,001
	Гипоэхогенный	118 (54,4)	36 (39,1)	82 (65,6)	
	Изоэхогенный	89 (41,0)	54 (58,7)	35 (28,0)	
Васкуляризация лимфоузла, n (%)	Норма	87 (40,1)	56 (60,9)	31 (24,8)	$\chi^2_{(2)} = 30,199$; p < 0,001
	Усиление кровотока	122 (56,2)	35 (38,0)	87 (69,6)	
	Снижение кровотока	8 (3,7)	1 (1,1)	7 (5,6)	
Наличие микрокальцинатов, n (%)		27 (12,4)	1 (1,1)	26 (20,8)	$\chi^2_{(1)} = 24,175$; p < 0,001
Наличие конгломерата лимфоузлов, n (%)		20 (9,2)	4 (4,3)	16 (12,8)	$\chi^2_{(1)} = 4,915$; p = 0,027

Примечание. Группа А – неопухолевая лимфаденопатия, группа Б – злокачественная лимфаденопатия; * – индекс конфигурации (Solbiati) – соотношение продольного и поперечного размеров лимфоузла (длинная ось / короткая ось) в норме составляет более 2, более округлая форма характерна для опухолевого поражения лимфатических узлов. Также имеет место индекс конфигурации, при котором рассматривают соотношение короткой и длинной осей, при котором в норме индекс составляет менее 0,5.

● **Рисунок 2.** Влияние наличия специфической терапии на продольный и поперечный размеры удаляемых лимфатических узлов

● **Figure 2.** Effect of the presence of specific therapy on the longitudinal and transverse dimensions of the removable lymph nodes



● **Таблица 3.** Наиболее значимые прогностические модели повышения шанса обнаружения злокачественной шейной лимфаденопатии у детей

● **Table 3.** The most significant prognostic models used to increase the probability of detecting malignant cervical lymphadenopathy in children

Исучаемые переменные	B(SE)*	Exp(B)**	95% ДИ для Exp(B)		p
			нижний	верхний	
Модель 1					
Константа	-2,060(0,366)	0,127	-	-	0,001
Индекс конфигурации ≤ 2	1,487 (0,440)	4,423	1,866	10,485	0,001
Короткая ось ЛУ > 10 мм	0,920 (0,461)	2,509	1,017	6,188	0,046
Наличие специфической терапии до удаления ЛУ	1,969 (0,450)	7,162	2,968	17,284	<0,001
Усиление васкуляризации ЛУ	0,935 (0,389)	2,548	1,189	5,457	0,016
Отсутствие дифференцировки ЛУ	0,888 (0,366)	2,430	1,186	4,981	0,015
Наличие интранодулярных микрокальцинатов	2,793 (1,081)	16,333	1,964	135,816	0,010
Формирование конгломерата	1,285 (0,717)	3,615	1,866	14,750	0,073
Модель 2					
Константа	-2,269(0,398)		-	-	<0,001
Индекс конфигурации ≤ 2	1,631 (0,460)	5,109	2,075	12,580	<0,001
Короткая ось ЛУ > 10 мм	1,020 (0,456)	2,774	1,136	6,777	0,025
Наличие специфической терапии до удаления ЛУ	1,925 (0,451)	6,854	2,834	16,579	<0,001
Усиление васкуляризации ЛУ	0,669 (0,399)	1,953	,893	4,270	0,094
Отсутствие дифференцировки ЛУ	0,798 (0,365)	2,221	1,087	4,538	0,029
Наличие интранодулярных микрокальцинатов	2,645 (1,078)	14,082	1,702	116,522	0,014
Общая гипозохогенность ЛУ	0,861 (0,405)	2,367	1,070	5,236	0,033

* Коэффициент регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам множественного логистического регрессионного анализа и ошибки коэффициента регрессии.

** Коэффициент Exp(B) или ОШ показывает, во сколько раз изменяются шансы возникновения изучаемого события (в данном случае – наличие злокачественной лимфаденопатии).

Примечание. Модель 1: R² = 0,627 (Hosmer & Lemeshow), 0,409 (Cox & Snell), 0,549 (Nagelkerke); Хи-квадрат модели 113,985; p < 0,001. Метод ввода переменных – Backward LR; модель 2: R² = 0,637 (Hosmer & Lemeshow), 0,412 (Cox & Snell), 0,553 (Nagelkerke); Хи-квадрат модели 115,186; p < 0,001. Метод ввода переменных – Backward LR.

значимыми прогностическими факторами повышения вероятности наличия злокачественной лимфаденопатии в 2,4–16,3 раза. Переменная «Формирование конгломерата», несмотря на отсутствие статистической значимости, обусловленной относительно малым количеством представленных случаев формирования конгломерата ЛУ, является значимым конфаундером. Статистическая значимость переменной «Усиление васкуляризации ЛУ» зависит от состава представленной прогностической модели: значимость данной переменной снижается при добавлении в модель переменной «Общая гипозохогенность ЛУ». Данные модели способны объяснить более половины случаев вариабельности дифференциальной диагностики злокачественной лимфаденопатии, если бы они были построены на данных всей популяции, из которой была извлечена изучаемая выборочная совокупность, что отражает высокую репрезентативность моделей. Информационная способность моделей 1 и 2 с целью прогнозирования наличия злокачественной лимфаденопатии составляет 81,1% (p < 0,001). Чувствительность модели 1 незначительно превышает данный параметр для

модели 2 (82,6% против 79,3% соответственно), специфичность модели 1, напротив, несколько ниже (80,0% против 82,4%). Площадь под кривой модели 1 составляет 0,813 (SE 0,031; 95% ДИ 0,753; 0,874; p < 0,001), модели 2 – 0,809 (SE 0,031; 95% ДИ 0,747; 0,870; p < 0,001), отсутствуют статистически значимые различия качества данных моделей (Z = 0,247; 0,098). Это свидетельствует о том, что обе модели могут быть рекомендованы для использования в клинической практике лечебных учреждений.

При анализе послеоперационных осложнений было выявлено 8 (3,7%) случаев наличия осложнений, классифицированных как I стадия Clavien-Dindo: 5/217 (2,3%) случаев гематомы, 1/217 (0,5%) случай транзиторной презентации синдрома Горнера, развившегося после постановки центрального венозного катетера, 1/217 (0,5%) случай жалоб пациента на головную боль при вертикализации и 1/217 (0,5%) случай субфебрильной лихорадки неинфекционного генеза. Это свидетельствует о высокой безопасности выполнения эксцизионной биопсии и/или шейной лимфаденэктомии в условиях специализированного лечебного учреждения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный комплексный анализ прогностических факторов наличия злокачественной лимфаденопатии у пациентов, имеющих в анамнезе онкогематологические или иммунологические заболевания, свидетельствует о том, что один выборочный фактор риска УЗ-диагностики не должен выступать в качестве дифференциальной диагностики, что находит подтверждение и в более ранних работах [18]. Так, в ходе исследования были разработаны и предложены к применению в клинической практике прогностические модели наличия злокачественного поражения лимфатических узлов шеи у детей.

Продольный размер, выявленный по данным УЗД, не должен служить определяющим фактором риска наличия злокачественной лимфаденопатии. Согласно полученным данным, короткая ось обладает меньшей изменчивостью относительно наличия или отсутствия специфической терапии, что требует дополнительного изучения с учетом нозологии лимфаденопатии [19, 20]. При достижении поперечного размера более 10 мм короткая ось служит значимым предиктором наличия злокачественного поражения лимфоузла [21].

Значимым предиктором наличия злокачественного поражения является округлая форма лимфатического узла. Существуют различные индексы конфигурации злокачественно пораженных лимфатических узлов [22–27]. Для изучаемой нами выборочной совокупности для опухолевого поражения ЛУ был характерен индекс конфигурации «длинная ось/короткая ось ≤ 2 » или «короткая ось/длинная ось $\geq 0,5$ ».

Нарушенная или полностью отсутствующая дифференциация лимфоузла на составные части также является значимым предиктором злокачественного поражения ЛУ. Согласно данным M. Paddock et al., до 90% неопухолевых лимфатических узлов > 5 мм (короткая ось) имеют экзогенный хилус, в то время как порядка 4% метастатических пораженных лимфоузлов демонстрируют экзогенные ворота ЛУ [18]. Данная тенденция находит подтверждение в изучаемой выборочной совокупности.

При злокачественной лимфаденопатии, как правило, определяется общая гипозоженность лимфоузлов

в 62,5% и более случаев [28]. Так, данный параметр не может приниматься за дифференциальный признак в отсутствие иных факторов [29,30].

Васкуляризация лимфоузлов в области шеи при злокачественном их поражении, как правило, повышена. Для лимфомы типично значительное усиление кровоснабжения, особенно в области ворот, менее выраженное в периферических отделах [31]. Также для ряда лимфом характерна высокая плотность микрососудов, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом; для вторичного метастатического поражения солидной опухоли характерен смешанный кровоток или периферическое его усиление [31, 32].

Дополнительные включения в структуре лимфоузла: наличие интранодулярных микрокальцинатов встречается сравнительно редко и характерно для вторичного поражения лимфатических узлов шеи метастазами ЗНО щитовидной железы (преимущественно при папиллярном раке ЩЖ), а также микрокальцинаты могут быть обнаружены после перенесенной специфической терапии (полихимиотерапии и/или дистанционной лучевой терапии) [18].

Ввиду относительно малой частоты встречаемости в изучаемой выборочной совокупности наличия переменной «Формирование конгломерата» (20/217; 9,2%), данный предиктор требует дополнительного изучения, но может быть использован в качестве значимого конфаундера.

ВЫВОДЫ

На основе комплексного анализа предикторов наличия злокачественной шейной лимфаденопатии были разработаны прогностические модели повышения вероятности наличия злокачественного поражения лимфоузлов шейного коллектора у детей с наличием онкогематологических заболеваний или иммунопатологических процессов, которые могут быть использованы для стандартизации дифференциальной диагностики лимфаденопатии.



Поступила / Received 13.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2024

Принята в печать / Accepted 03.10.2024

Список литературы / References

1. Park YW. Evaluation of neck masses in children. *Am Fam Physician*. 1995;51(8):1904–1912. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7762481>.
2. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. Pediatric Cervical Lymphadenopathy. *Pediatr Rev*. 2018;39(9):433–443. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0249>.
3. Sarsu SB, Sahin K. A retrospective evaluation of lymphadenopathy in children in a single center's experience. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(6):654–657. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339563>.
4. Herzog LW. Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children. *Clin Pediatr*. 1983;22(7):485–487. <https://doi.org/10.1177/00092288302200703>.
5. Berce V, Rataj N, Dorič M, Zorko A, Kolarič T. Association between the Clinical, Laboratory and Ultrasound Characteristics and the Etiology of Peripheral Lymphadenopathy in Children. *Child*. 2023;10(10):1589. <https://doi.org/10.3390/children10101589>.
6. Bozlak S, Varkal MA, Yildiz I, Toprak S, Karaman S, Erol OB et al. Cervical lymphadenopathies in children: A prospective clinical cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;82:81–87. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.002>.
7. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff S. Etiologies of Pediatric Cervical Lymphadenopathy: A Systematic Review of 2687 Subjects. *Glob Pediatr Heal*. 2019;6:2333794X19865440. <https://doi.org/10.1177/2333794X19865440>.
8. Celenk F, Gulsen S, Baysal E, Aytac I, Kul S, Kanlikama M. Predictive factors for malignancy in patients with persistent cervical lymphadenopathy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(1):251–256. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3717-3>.
9. Sgro JM, Campisi ES, Selvam S, Greer MC, Alexander S, Ngan B, Campisi P. Cervical lymph node biopsies in the evaluation of children with suspected lymphoproliferative disorders: Experience in a tertiary pediatric setting. *J Pediatr Surg*. 2022;57(8):1525–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.08.024>.
10. Zhang W, Peng J, Zhao S, Wu W, Yang J, Ye J, Xu S. Deep learning combined with radiomics for the classification of enlarged cervical lymph nodes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(10):2773–2780. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04047-5>.
11. Yang Y, Zheng B, Li Y, Li Y, Ma X. Computer-aided diagnostic models to classify lymph node metastasis and lymphoma involvement in enlarged cervical lymph nodes using PET/CT. *Med Phys*. 2023;50(1):152–162. <https://doi.org/10.1002/mp.15901>.
12. Wang T, Yan D, Liu Z, Xiao L, Liang C, Xin H et al. Diagnosis of cervical lymph node metastasis with thyroid carcinoma by deep learning application to CT images. *Front Oncol*. 2023;13:1099104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1099104>.
13. Li S, Wei X, Wang L, Zhang G, Jiang L, Zhou X, Huang Q. Dual-source dual-energy CT and deep learning for equivocal lymph nodes on CT images for thyroid cancer. *Eur Radiol*. 2024;34(12):7567–7579. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10854-w>.
14. Lee JH, Ha EJ, Kim D, Jung YJ, Heo S, Jang YH et al. Application of deep learning to the diagnosis of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer

- with CT: external validation and clinical utility for resident training. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3066–3072. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06652-4>.
15. Zhang D, Jiang F, Yin R, Wu GG, Wei Q, Cui XW et al. A Review of the Role of the S-Detect Computer-Aided Diagnostic Ultrasound System in the Evaluation of Benign and Malignant Breast and Thyroid Masses. *Med Sci Monit: Int Med J Exp Clin Res.* 2021;27:e931957. <https://doi.org/10.12659/MSM.931957>.
 16. Zijtregtop EAM, Winterswijk LA, Beishuizen TPA, Zwaan CM, Nievelstein RAJ, Meyer-Wentrup FAG, Beishuizen A. Machine Learning Logistic Regression Model for Early Decision Making in Referral of Children with Cervical Lymphadenopathy Suspected of Lymphoma. *Cancers.* 2023;15(4):1178. <https://doi.org/10.3390/cancers15041178>.
 17. Cai D, Wu S. Efficacy of logistic regression model based on multiparametric ultrasound in assessment of cervical lymphadenopathy – a retrospective study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2022;51(2):20210308. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20210308>.
 18. Paddock M, Ruffle A, Beattie G, Prasai A, Jeanes A. Do otherwise well, healthy children with palpable cervical lymph nodes require investigation with neck ultrasound? *Arch Dis Child.* 2020;105(10):1012–1016. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319648>.
 19. Burkhard-Meier A, Jurinovic V, Berclaz LM, Albertsmeier M, Dürr HR, Klein A et al. Differentiation of benign and metastatic lymph nodes in soft tissue sarcoma. *Clin Exp Metastasis.* 2024;41(2):131–141. <https://doi.org/10.1007/s10585-024-10273-7>.
 20. Alamdaran SA, Randian A, Rasouljan B, Jafarian AH, Aminzadeh B, Niroumand S. Correlation of Sonographic Classification of Neck Adenopathy (A-RADS) and Malignancy. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2023;35(126):39–47. <https://doi.org/10.22038/IJORL.2022.67255.3299>.
 21. Spijkers S, Littooi AS, Nievelstein RAJ. Measurements of cervical lymph nodes in children on computed tomography. *Pediatr Radiol.* 2020;50(4):534–542. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04595-y>.
 22. Krišto B, Buljan M. The lymph node roundness index in the evaluation of lymph nodes of the neck. *Col Antropol.* 2015;39(1):165–169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040085>.
 23. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol.* 1995;68(807):266–270. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-68-807-266>.
 24. Ni X, Xu S, Zhan W, Zhou W. Ultrasonographic features of cervical lymph node metastases from medullary thyroid cancer: a retrospective study. *BMC Med Imaging.* 2022;22(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12880-022-00882-7>.
 25. Rohan K, Ramesh A, Sureshkumar S, Vijayakumar C, Abdulbasith KM, Krishnaraj B. Evaluation of B-Mode and Color Doppler Ultrasound in the Diagnosis of Malignant Cervical Lymphadenopathy. *Cureus.* 2020;12(8):e9819. <https://doi.org/10.7759/cureus.9819>.
 26. Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(3):393–401. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.12.011>.
 27. Delantoni A, Sarafopoulos A. Sonographic Anatomy and Pathology: Cervical Lymph Nodes. In: Orhan K (ed.). *Ultrasonography in Dentomaxillofacial Diagnostics.* Springer International Publishing; 2021, pp. 77–87. https://doi.org/10.1007/978-3-030-62179-7_6.
 28. Pandey A, Kureel SN, Pandey J, Wakhlu A, Rawat J, Singh TB. Chronic cervical lymphadenopathy in children: Role of ultrasonography. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2012;17(2):58–62. <https://doi.org/10.4103/0971-9261.93963>.
 29. Bialek EJ, Jakubowski W. Mistakes in ultrasound diagnosis of superficial lymph nodes. *J Ultrason.* 2017;17(68):59–65. <https://doi.org/10.15557/JoU.2017.0008>.
 30. Jia W, Cai Y, Wang S, Wang J. Predictive value of an ultrasound-based radiomics model for central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Int J Med Sci.* 2024;21(9):1701–1709. <https://doi.org/10.7150/ijms.95022>.
 31. Cardesa-Salzmänn TM, Colomo L, Gutierrez G, Chan WC, Weisenburger D, Climent F et al. High microvessel density determines a poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus chemotherapy. *Haematologica.* 2011;96(7):996–1001. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.037408>.
 32. Şen HS, Ocak S, Yılmazbaş P. Children with cervical lymphadenopathy: reactive or not? *Türk J Pediatr.* 2021;63(3):363–371. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.03.0083>.

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 обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское Предместье, д. 2, корп. 2; dr.polev@gmail.com

Оганесян Раиса Суменовна, 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; raisaoganessian@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

Грачев Николай Сергеевич, д.м.н., профессор, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; nick-grachev@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 for Children's 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, 143421, Russia; dr.polev@gmail.com

Raisa S. Oganessian, Pediatric Surgeon of the Department of Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; raisaoganessian@gmail.com

Ekaterina Yu. Yaremenko, Laboratory Assistant of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; selvaggio@yandex.ru

Nikolai S. Grachev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director General, Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; nick-grachev@yandex.ru

Обеспеченность витамином D детей с латентной туберкулезной инфекцией и пациентов с туберкулезом

Ю.А. Яровая^{1✉}, Julia_Jarovaya@mail.ru, М.Э. Лозовская¹, С.А. Крылова¹, О.П. Гурина¹, А.Е. Блинов¹, Н.Д. Шibaкова²

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

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

Резюме

Введение. Витамин D играет важную роль в противотуберкулезном иммунитете, при этом значение имеет уровень снижения данного витамина в организме.

Цель. Определить вероятность диагностики активного туберкулеза у детей с положительными реакциями на пробу с АТР и/или IGRA-тестами при различном уровне их обеспеченности витамином D.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 46 детей в возрасте 1–14 лет за период 2021–2023 гг. на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3. Критериями невключения были тяжелые иммунодефицитные заболевания. Методы обследования включали комплексное фтизиатрическое обследование и определение концентрации кальцидиола (неактивной, основной формы витамина D) в сыворотке крови.

Результаты. Низкая обеспеченность данным витамином выявлена у 93,5% обследованных пациентов. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило $14,60 \pm 1,30$ нг/мл. Клиническое обследование выявило остаточные изменения перенесенного рахита у 80,4% пациентов. При этом содержание макроэлементов крови в пределах нормальных значений было у большинства детей: кальция – в 87,0%, фосфора – в 67,4%, магния – в 84,8% случаев. Вероятность диагностики туберкулеза у детей с положительной реакцией на АТР и/или IGRA-тесты и дефицит витамина D (содержание менее 20 нг/мл) была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании (OR = 10,13 ДИ [2,32–44,17] Se = 0,75, RR = 2,66 ДИ [1,16–6,10] Se = 0,42; F = 0,0017; $\chi^2 = 11,060$ (p < 0,001); $\phi_s = 0,49$). Среди детей с дефицитом витамина D (содержание менее 20 нг/мл), больных активным туберкулезом, доля осложненных и диссеминированных форм составила 48,1%, а в случае недостаточности и нормального содержания – не наблюдалась.

Обсуждение. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило $14,60 \pm 1,30$ нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии на время обследования активных проявлений рахита и, следовательно, преобладании снижения функции иммунной системы вследствие недостаточной обеспеченности витамином D.

Выводы. Дефицит витамина D является значимым эндогенным фактором, способствующим развитию туберкулеза.

Ключевые слова: дети, туберкулез, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, витамин D, иммунитет

Для цитирования: Яровая ЮА, Лозовская МЭ, Крылова СА, Гурина ОП, Блинов АЕ, Шibaкова НД. Обеспеченность витамином D детей с латентной туберкулезной инфекцией и пациентов с туберкулезом. *Медицинский совет.* 2024;18(19):214–222. <https://doi.org/10.21518/ms2024-393>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D status in children with latent tuberculosis infection and patients with tuberculosis

Julia A. Yarovaya^{1✉}, Julia_Jarovaya@mail.ru, Marina E. Lozovskaya¹, Svetlana A. Krylova¹, Olga P. Gurina¹, Alexander E. Blinov¹, Natalia D. Shibakova²

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

² Children's Infectious Diseases Hospital No. 3; 77/17, Bolshoy Prospekt Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199026, Russia

Abstract

Introduction. Vitamin D plays an important role in anti-tuberculosis immunity, and the reduction level of this vitamin in the body is critical.

Aim. To estimate the probability of diagnosis of active tuberculosis in children with positive ATR-test and/or IGRA test results and different vitamin D status.

Materials and methods. A prospective study was conducted in 46 children aged 1–14 years from 2021 to 2023 in the Tuberculosis Department of St. Petersburg Children's Infectious Diseases Hospital No. 3. Exclusion criteria comprised severe immunodeficiency diseases. The examination methods included the complex phthysiological examination and determination of serum calcidiol concentrations (inactive, main form of vitamin D).

Results. 93.5% of the examined patients had low levels of this vitamin. The mean calcidiol level in all examined children was 14.60 ± 1.30 ng/mL. The clinical examination identified residual changes after earlier rickets in 80.4% of patients. Moreover, most children had normal blood macroelement concentrations: calcium – in 87.0%, phosphorus – in 67.4%, magnesium – in

84.8% of cases. The probability that active tuberculosis may be diagnosed in children with positive ATR-test and/or IGRA test results and vitamin D deficiency (level less than 20 ng/ml) was higher than in children with vitamin D deficiency and normal level (OR = 10.13 CI [2.32–44.17] Se = 0.75, RR = 2.66 CI [1.16–6.10] Se = 0.42; F = 0.0017; $\chi^2 = 11.060$ ($p < 0.001$); $\phi c = 0.49$). Among children with vitamin D deficiency (level less than 20 ng/ml) and active tuberculosis, the proportion of complicated and disseminated forms was 48.1%, while among children with vitamin D deficiency and normal concentration, it was not observed.

Discussion. The mean calcidiol level in all examined children was 14.60 ± 1.30 ng/ml, which indicated the absence of active manifestations of rickets during examination, and therefore the prevalence of decreased immune system function due to vitamin D insufficiency.

Conclusions. Vitamin D deficiency is a significant endogenous factor contributing to the development of tuberculosis.

Keywords: children, tuberculosis, test with recombinant tuberculosis allergen, vitamin D, immunity

For citation: Yarovaya JuA, Lozovskaya ME, Krylova SA, Gurina OP, Blinov AE, Shibakova ND. Vitamin D status in children with latent tuberculosis infection and patients with tuberculosis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):214–222. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-393>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что риск развития туберкулеза в течение всей жизни инфицированного микобактериями туберкулеза (МБТ) человека составляет 10% [1]. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм МБТ при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом. Однако состояние иммунологического равновесия между макроорганизмом и МБТ могут нарушить эндогенные факторы риска [1].

Ведущая роль в выявлении туберкулезной инфекции и определении ее активности принадлежит иммунологическим тестам, основанным на определении ответной реакции организма на антигены ESAT-6, CFP-10, активно метаболизирующих МБТ. К ним относятся проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и тесты, основанные на высвобождении интерферона-гамма (IRGA-тесты: T-SPOT.TB, тест QuantiFERON-TB, тест TB-feron) [2–4]. Эндогенными факторами риска туберкулеза прежде всего являются состояния и заболевания, которые снижают иммунитет. Сочетание активности МБТ с пониженной резистентностью организма является наиболее значимым условием для развития заболевания туберкулеза.

На сегодняшний день роль витамина D в организме достаточно изучена. Наиболее известной его функцией является поддержание минерального гомеостаза и регуляция формирования костной ткани в детском возрасте [5]. В широком спектре некальциемических функций данного гормона-витамина особенно важной является регуляция иммунного ответа организма [5–8]. Витамин D играет ключевую роль в регуляции всех звеньев реакции гиперчувствительности замедленного клеточно-опосредованного типа, которая является главным защитным механизмом иммунной системы от воздействия возбудителя туберкулеза [6, 7, 9, 10]. Активная форма данного витамина-гормона (кальцитриол, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) контролирует соответствующий ядерный рецептор витамина D (VDR), представленный практически во всех клетках иммунной системы и во всех органах [6, 10, 11]. Воздействие кальцитриола через VDR-рецепторы активирует

моноциты, макрофаги, дендритные клетки, необходимые для осуществления клеточно-опосредованного иммунитета [10–14]. Иммуномодуляторный эффект включает влияние как на деление клеток Т-хелперов, так и на дифференцирование В-клеток, уровень секреции цитокинов, выраженность эффектов интерферона [10, 11, 13–17]. Заслуживает внимания тот факт, что кальцитриол оказывает прямое противомикробное воздействие на МБТ путем индукции в моноцитах, макрофагах и нейтрофилах антимикробных пептидов: кателицидина и β -дефензинов, которые обладают непосредственным бактерицидным эффектом [11, 12, 14, 16, 18, 19].

Неактивная (основная) форма витамина D – кальцидиол ($25(\text{OH})\text{D}$) используется как лучший индикатор определения обеспеченности витамином D. Его концентрацию измеряют в сыворотке либо в плазме крови, т. к. его длительный период полураспада, около 2–3 нед., отражает поступление витамина D с пищей, с витаминными препаратами и в результате синтеза в коже под воздействием ультрафиолетового облучения [5, 6, 11, 20].

Авторы отмечают наличие дозозависимого воздействия витамина D на иммунную систему. Выявлена зависимость степени индукции экспрессии VDR-рецепторов от уровня кальцидиола ($25(\text{OH})\text{D}$) в сыворотке крови [16, 17, 19, 21–23]. Дозозависимое воздействие витамина D на моноциты и макрофаги приводит к ингибированию синтеза рецепторов TLR2/TLR4, что последовательно блокирует опосредованные Т-хелперами воспалительные и аутоиммунные реакции 1-го типа, увеличивает количество и функцию регуляторных клеток (T-reg), отмечена корреляция уровней витамина D и цитокинов (IL-15, IL-15 nil и IL-32TB), опосредованно влияющих на противотуберкулезный иммунитет [14, 17, 19, 21, 22].

Исследователями представлены доказательства, что при туберкулезной инфекции и при содержании кальцидиола в организме более 20 нг/мл иммунные клетки (моноциты, макрофаги, нейтрофилы) могут активировать собственную экспрессию VDR-рецепторов и фермента 1- α -гидроксилазы, тем самым увеличивать локальную выработку кальцитриола, последовательно запуская активацию синтеза в иммунных клетках антимикробных пептидов: кателицидина и β -дефензинов. При его уровне в сыворотке

крови ниже уровня 20 нг/мл инициации врожденного иммунного ответа не происходит [10, 11].

Недостаточность витамина D в мире носит пандемический характер [5, 6, 24]. На территории Российской Федерации наблюдается высокая распространенность низкой обеспеченности витамином D – суммарно у 84,27% обследованных людей: уровень недостаточности зарегистрирован у 27,87% добровольцев, дефицит – у 56,40%, при этом средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил 20,87 нг/мл [25, 26]. В Санкт-Петербурге количество взрослых лиц в возрасте 18–75 лет с выявленным гиповитаминозом D достигает 82,0%, количество детей в возрасте 7–14 лет с дефицитом данного витамина – 93–94% [27]. При этом средний уровень содержания кальцидиола у взрослых составляет $21,9 \pm 0,28$ нг/мл, у детей – $18,7 \pm 0,64$ нг/мл, что ниже нормальных значений (30,0 нг/мл) [27].

Замечено, что в странах, где проводилась профилактика рахита витамином D, имело место снижение заболеваемости туберкулезом [12]. Проведены клинические исследования, подтверждающие роль снижения уровня кальцидиола в развитии туберкулеза у взрослых. Метаанализ исследований, выполненных в Великобритании, показал, что низкие уровни витамина D в сыворотке людей связаны с более высоким риском активного туберкулеза [28]. Исследование, проведенное в Индии, выявило, что среди больных туберкулезом имели дефицит витамина D 54%, недостаточный уровень – 28%, только у 18% пациентов содержание витамина D в организме соответствовало норме [29]. Ряд авторов указывают на взаимосвязь снижения уровня витамина D и вероятности развития туберкулеза [17, 28–31].

Представлено исследование, проведенное у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), которое выявило умеренный дефицит витамина D (содержание в пределах 10–20 нг/мл) в 53% случаев, в остальных случаях – недостаточность (содержание в пределах 20–30 нг/мл), при этом положительная реакция на пробу с АТР наблюдалась у 53% от всех обследованных детей [9]. Обследование школьников Монголии показало, что у детей, получавших витамин D, конверсия туберкулиновой пробы наблюдалась в 11% случаев, что реже по сравнению с получавшими плацебо (27% случаев).

Учитывая то, что уровень содержания витамина D в организме влияет на противотуберкулезный иммунитет [11, 12, 16, 17, 29, 30], у ребенка, инфицированного МБТ с положительной реакцией на пробу с АТР и/или положительными IGRA-тестами, снижение обеспеченности данным гормоном-витамином может быть значимым фактором риска туберкулеза. В связи с вышеизложенным актуальным является выявление исходного уровня обеспеченности витамином D детей с туберкулезной инфекцией, определение вероятности развития туберкулеза у детей с ЛТИ при наличии у них активно метаболизирующих МБТ при различном уровне снижения обеспеченности витамином D.

Целью данного исследования было определение вероятности диагностики активного туберкулеза у детей с положительными реакциями на пробу с АТР и/или IGRA-тестами при различном уровне их обеспеченности витамином D.

Задачи исследования включали: определение уровня витамина D в сыворотке крови у детей, больных туберкулезом, и с ЛТИ; характеристику минерального гомеостаза данных пациентов (определение уровней кальция, магния, фосфора в сыворотке крови); установление вероятности диагностики активного туберкулеза у обследованных детей с учетом их уровня содержания кальцидиола в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 46 детей в возрасте от 1 года до 14 лет за период 2021–2023 гг. на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3. Критерием включения являлось наличие положительной реакции на пробу с АТР и/или IGRA-тестами (тест QuantiFERON-TB, тест TB-feron). Критериями невключения были: тяжелые иммунодефицитные заболевания, включая ВИЧ-инфекцию, проведение иммуносупрессивной терапии. Комплексная фтизиатрическая диагностика проводилась на основе анализа данных эпидемиологического анамнеза (сведения о туберкулезном контакте), сведений о вакцинации против туберкулеза, данных о динамике пробы Манту с 2ТЕ, проводимой детям до 7 лет включительно, и пробы с АТР, проводимой детям с 8 до достижения возраста 18 лет (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №124-н от 21 марта 2017 г.). Всем пациентам при первичном обследовании была проведена проба с АТР, детям до 7 лет включительно в качестве дообследования после пробы Манту с 2 ТЕ, детям от 8 лет без предшествующей пробы Манту с 2 ТЕ. Интерпретацию результатов реакции на пробу с АТР проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Латентная туберкулезная инфекция у детей» (2024 г.), выделяли следующие градации: отрицательная реакция – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или наличии «уколочной реакции» до 2–3 мм (возможно в виде «синячка»), сомнительная – при наличии гиперемии любого размера без папулы, положительная реакция – при наличии папулы (инфильтрата) любого размера, в т. ч. слабовыраженная – при наличии инфильтрата размером до 5 мм, умеренно выраженная – при размере инфильтрата 5–9 мм, выраженная – при размере инфильтрата 10 мм и более, гиперергическая – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата. Оценивались результаты клинического обследования, проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости, по показаниям – бронхоскопического исследования, а также бактериологических и молекулярно-генетических методов определения МБТ. При клиническом обследовании учитывались следующие признаки перенесенного рахита: расширенная апертюра грудной клетки и/или наличие гаррисоновой борозды («рахитическая грудная клетка»), деформация грудины в виде вдавления, в т. ч. ладьевидная грудина, килевидная грудина, увеличение лобных и/или теменных бугров черепа («олимпийский лоб»), большой («лягушачий») живот, сколиоз.

С целью определения обеспеченности витамином D пациентов измеряли концентрацию кальцидиола, 25(OH)D в сыворотке крови. Забор крови детям осуществлялся при первичном обследовании утром натощак. Кроме того, с целью характеристики минерального гомеостаза у пациентов в сыворотке крови колориметрическим методом определяли количественное содержание макроэлементов, влияющих на метаболизм витамина D: кальция, неорганического фосфора, магния (референсными интервалами нормальных значений данных элементов были следующие: для концентрации кальция – 2,2–2,65 нг/мл, фосфора – 0,81–1,45 нг/мл, магния – 0,77–1,03 нг/мл). Родители либо опекуны данных пациентов при поступлении в отделение подписывали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Оценка концентрации 25(OH)D в сыворотке крови проводилась в соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей», клиническими рекомендациями «Дефицит витамина D у взрослых». Недостаточность витамина D определялась как его концентрация от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л); умеренно-выраженный дефицит – концентрация менее 20 нг/мл до 10 нг/мл (или менее 50 нмоль/л); выраженный (тяжелый, авитаминоз) дефицит витамина D – менее 10 нг/мл (или менее 25 нмоль/л) [5, 6]. В зависимости от степени снижения обеспеченности витамином D все дети были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с нормальным содержанием и недостаточностью (концентрация кальцидиола 20 нг/мл и более), 2-я – пациенты с умеренным и выраженным дефицитом витамина D (концентрация кальцидиола менее 20 нг/мл).

Среди обследованных пациентов мальчиков было 43,5%, девочек – 56,5%. Возраст детей от 1 года до 14 лет. Средний возраст детей составил $8,2 \pm 0,5$ года, медиана – 8,0 года.

Статистический анализ проводился с помощью специализированного программного обеспечения StatSoft STATISTICA, включал оценку лабораторных показателей с использованием методов описательной статистики. Количественные показатели оценивались на нормальность распределения с использованием теста Шапиро – Уилка ($W = 0,9014$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$). Поскольку показатель W оказался выше критических значений, то тестируемые распределения соответствуют нормальному на указанном уровне значимости. Результаты приведены как среднеарифметические величины с ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$). Для оценки полученных категориальных переменных проводился анализ четырехпольных и произвольных таблиц сопряженности с расчетом показателей отношения шансов (OR) и отношения рисков (RR) с 95%-ным доверительным интервалом, двустороннего критерия (F) Фишера (при уровне значимости $\alpha = 0,05$), критерия хи-квадрат (при значении менее пяти – с поправкой Йетса), силу связи между сравниваемыми категориальными переменными оценивали с помощью критерия ϕ с Крамера. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство обследованных детей были уроженцами Санкт-Петербурга и Ленинградской области (71,7% случаев), в остальных случаях (28,3%) прибыли из других областей и регионов. Миграция семей пациентов происходила из Астрахани (6,5% случаев), из Ивановской области (4,3% случаев), Таджикистана (4,3% случаев), а также из Иркутской области, Новосибирска, Омска, Приднестровья, республики Тыва, Хабаровска – по одному ребенку (по 2,2% случаев соответственно).

Дети были вакцинированы против туберкулеза в 95,7% случаев с наличием сформированного постпрививочного рубчика в 68,2% случаев ($n = 44$). До госпитализации туберкулезный контакт был установлен у 19 (41,3%) детей, среди которых преобладали семейные (14 пациентов), реже были выявлены родственный (2 пациента), квартирный (2 пациента) и гостевой (1 пациент). Выделение МБТ отмечалось у 14 источников заражения 14 детей, при этом лекарственная устойчивость возбудителя была установлена у 6 пациентов ($n = 17$).

У наблюдаемых детей результаты пробы с АТР были положительными в 93,5% случаев, в 6,5% случаев – отрицательными при положительном результате теста TB-Feron. Гиперергические реакции на внутрикожную пробу с АТР развивались в 32,6% случаев, выраженные – в 45,7% случаев, умеренно выраженные – в 15,2% случаев, слабо выраженных и сомнительных реакций не наблюдалось. Преобладание гиперергических и выраженных реакций на АТР (суммационно 78,3% случаев) свидетельствует о высоком уровне иммунного ответа на активно метаболизирующие МБТ у большинства детей. Оценка динамики в анамнезе до госпитализации пациентов пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР показала, что инфицирование МБТ сроком до одного года было выявлено у 73,9% детей, длительностью от 2 до 5 лет – у 21,7% пациентов, у 4,3% пациентов определение сроков инфицирования было затруднительно вследствие нерегулярно проводимой массовой иммунодиагностики.

Клиническое обследование пациентов выявило остаточные изменения после перенесенного рахита у 37 (80,4%) пациентов: наиболее часто обращала внимание развернутая апертура грудной клетки («рахитическая грудная клетка») – в 73,9% случаев, деформация грудины в виде ее западения, ладьевидной грудины наблюдалось в 23,9% случаев, в т. ч. в 17,4% случаев наблюдалось ее сочетание с «рахитической грудной клеткой». Также в сочетании с «рахитической грудной клеткой» определялись увеличенные лобные бугры черепа («олимпийский лоб») – в 2,2% случаев, сколиоз – в 4,4% случаев, выраженная гипотония мышц живота – в 6,5% случаев.

По результатам фтизиатрического обследования у пациентов были диагностированы активные формы туберкулеза – у 31 ребенка (67,4%) и латентная туберкулезная инфекция с положительной реакцией на пробу с АТР или теста TB-Feron – у 15 детей (32,6%).

Активный туберкулез у пациентов чаще протекал без осложнений в 58,1% случаев (табл. 1).

● **Таблица 1.** Клиническое течение туберкулеза у обследованных детей

● **Table 1.** Clinical course of tuberculosis in the examined children

Течение туберкулеза	Кол-во пациентов	% случаев
Неосложненное, в т. ч.:	18	58,1
• туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	9	29,0
• первичный туберкулезный комплекс	6	19,4
• туберкулезный плеврит	1	3,2
• очаговый туберкулез	2	6,5
Осложненное течение, в т. ч.:	13	41,9
• диссеминированный туберкулез легких	3	9,7
• осложненное течение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и первичного туберкулезного комплекса	10	32,3
Всего	31	100

● **Таблица 2.** Показатели содержания витамина D (кальцидиола) у обследованных детей

● **Table 2.** Vitamin D (calcidiol) levels in the examined children

Градации содержания кальцидиола в сыворотке крови	Пациенты с различным уровнем кальцидиола		Уровень кальцидиола в сыворотке крови, нг/мл
	кол-во	%	
Нормальное и недостаточность: 20 нг/мл и более, в т. ч.	13	28,3	26,74 ± 1,58
• норма – 30 нг/мл и более	3	6,5	34,97 ± 3,22
• недостаточность – менее 30 до 20 нг/мл	10	21,7	24,27 ± 0,82
Дефицит: менее 20 нг/мл, в т. ч.:	33	71,7	10,46 ± 0,81
• умеренно выраженный – менее 20 нг/мл до 10 нг/мл	19	41,3	13,89 ± 0,67
• выраженный – менее 10 нг/мл	14	30,4	5,80 ± 0,50
Всего	46	100	14,60 ± 1,30

● **Таблица 3.** Показатели среднего содержания макроэлементов у обследованных детей

● **Table 3.** Mean macroelement concentrations in the examined children

Макроэлементы	Среднее содержание в сыворотке крови, ммоль/л, М ± m	Референтные интервалы
Кальций	2,43 ± 0,03	2,2–2,65
Магний	0,88 ± 0,02	0,77–1,03
Фосфор	1,66 ± 0,04	0,81–1,45

В структуре осложнений чаще имели место очаги отсева в легочную ткань (у 9 детей), у одного ребенка был диагностирован туберкулез бронха, свищевая форма, в единичных случаях наблюдалось сочетание очагов отсева в легочную ткань с экссудативным плевритом и с ателектазом (по одному ребенку соответственно, n = 10).

Выявление туберкулеза наиболее часто происходило в фазу продолжающегося обратного развития – неполной кальцинации (64,5% случаев), реже – в фазы инфильтрации (29,0% случаев), экссудации (3,2% случаев), инфильтрации и распада (3,2% случаев).

Определение концентрации кальцидиола в крови выявило недостаточную обеспеченность им организма детей в 93,5% случаев. В пределах нормы содержание кальцидиола было у 3 детей (6,5% случаев). Оценка степени снижения содержания кальцидиола показала его недостаточность у 21,7% детей, умеренно выраженный дефицит – у 41,3% пациентов, выраженный дефицит – у 30,4% детей. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило 14,60 ± 1,30 нг/мл. Содержание 25(OH)D в крови при различных градациях обеспеченности им организма ребенка представлено в табл. 2.

Обращало внимание, что у всех пациентов (100,0%) с выраженным дефицитом витамина D (в возрасте в 5–14 лет) наблюдались изменения после перенесенного рахита (n = 14), у детей с умеренно выраженным дефицитом (в возрасте 1 год 8 мес. – 13 лет) – в 78,9% случаев (n = 19), с недостаточностью и нормальным содержанием (в возрасте от 3 до 13 лет) – у 8 из 13 детей.

Содержание макроэлементов крови, оказывающих регуляторное воздействие на метаболизм витамина D, было в пределах нормальных значений у большинства обследованных детей: кальция – в 87,0% случаев (40 пациентов), фосфора – в 67,4% случаев (31 пациент), магния – в 84,8% случаев (39 пациентов). Среднее содержание данных макроэлементов в сыворотке крови обследованных детей представлено в табл. 3.

Снижение содержания кальция в сыворотке крови наблюдалось у 3 пациентов с выраженным дефицитом витамина D, что составило среди них 21,4% случаев (n = 14), среднее значение было 2,0 ± 0,06 ммоль/л. Напротив, у 3 из 10 детей с недостаточностью витамина D было диагностировано умеренное повышение концентрации кальция: среднее значение составляло 2,69 ± 0,01 ммоль/л.

Снижение содержания фосфора наблюдалось у одного ребенка (0,92 ммоль/л) с недостаточностью витамина D при выявлении повышения уровня кальция в сыворотке крови (2,67 ммоль/л). Чаще отмечалось повышение содержания фосфора в сыворотке крови у 30,4% пациентов (14 детей) с различным уровнем кальцидиола в сыворотке крови (с дефицитом у 7 детей, с недостаточностью – у 4 детей и у всех 3 пациентов с нормальным содержанием кальцидиола), при этом среднее значение составило 1,81 ± 0,12 ммоль/л (n = 14).

Умеренное повышение уровня магния наблюдалось у 7 детей (15,2% случаев), у 6 из них был дефицит витамина D, у одного ребенка – его недостаточность, при этом среднее значение его содержания было 1,05 ± 0,01 ммоль/л.

Снижения уровня данного макроэлемента в сыворотке крови у обследованных детей не наблюдалось.

Изменения минерального гомеостаза у детей можно объяснить регуляторными механизмами, поддерживающими уровень витамина D: при умеренном снижении кальцидиола наблюдалось повышение концентрации макроэлементов вследствие их перераспределения из тканей в кровеносное русло, а при тяжелом дефиците – истощением их запаса в организме.

Анализ вариантов течения туберкулезной инфекции у обследованных детей при различном уровне содержания кальцидиола представлен в *табл. 4*.

У пациентов с тяжелым дефицитом витамина D во всех случаях был диагностирован активный туберкулез, из которых в 50,0% случаев выявлено осложненное течение процесса (OR = 4,3 ДИ [1,098–17,107]). В случае умеренного дефицита гормона-витамина заболевание туберкулезом было диагностировано у большинства детей (68,4%), доля осложненного течения заболевания была диагностирована у 31,6% пациентов. При недостаточности витамина D у детей были диагностированы ЛТИ (6 детей) и ограниченные формы туберкулеза неосложненного течения (4 ребенка), у троих детей с нормальным содержанием кальцидиола в сыворотке крови не было выявлено заболевания туберкулезом, у них была диагностирована ЛТИ.

Сравнительный анализ доли пациентов с активным туберкулезом и детей с ЛТИ при наличии у них уровня кальцидиола в сыворотке крови 20 нг/мл и выше

(недостаточность либо нормальное содержание витамина D) и пациентов с таким же течением туберкулезной инфекции при уровне кальцидиола менее 20 нг/мл (наличие дефицита) определил, что вероятность диагностики активных форм туберкулеза больше при наличии дефицита витамина D (*табл. 5*).

Обращало внимание, что осложненное течение заболевания наблюдалось только у пациентов с умеренно выраженным и выраженным дефицитом витамина D (*табл. 6*).

Среди детей с дефицитом витамина D, переносящих активный туберкулез, доля осложненного течения туберкулеза составила 48,1% (n = 27).

ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных детей, инфицированных МБТ с положительными реакциями на пробу с АТФ и/или ИГРА-тесты, в 93,5% случаев определялось снижение обеспеченности организма витамином D. Недостаточность кальцидиола выявлена у 21,7%, дефицит – у 71,7% детей, в т. ч. умеренно выраженный – у 41,3%, выраженный – у 30,4% пациентов. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило $14,60 \pm 1,30$ нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии на время обследования активных проявлений рахита и, следовательно, преобладании снижения функции иммунной системы вследствие недостаточной обеспеченности витамином D. У ряда пациентов перенапряжение регуляторных механизмов

● **Таблица 4.** Течение туберкулезной инфекции у обследованных детей при различном уровне содержания витамина D
● **Table 4.** Course of tuberculosis disease in the examined children with different vitamin D levels

Содержание кальцидиола у обследованных детей	Течение туберкулезной инфекции, n = 46					
	Активный туберкулез				Латентная туберкулезная инфекция	
	Всего активных форм туберкулеза		В т.ч. осложненного течения			
	n	%	n	%	n	%
Нормальное – 30 нг/мл и более, n = 3	0 F = 0,0299 $\chi^2_{\text{Yates}} = 3,758$ (p = 0,053)		0 F = 0,0299 $\chi^2_{\text{Yates}} = 3,758$ (p = 0,053)		3 F = 0,0299 $\chi^2_{\text{Yates}} = 3.758$ (p = 0,053)	
Недостаточность – менее 30 до 20 нг/мл, n = 10	4 F = 0,057 $\chi^2_{\text{Yates}} = 2,915$ (p = 0,088) OR = 1,515 [0,355–6,462]		0 F = 0,00053 $\chi^2_{\text{Yates}} = 10,951$ (p = 0,001)		6 F = 0,057 $\chi^2_{\text{Yates}} = 2,915$ (p = 0,088) OR = 1,515 [0,355–6,462]	
Умеренно выраженный дефицит – менее 20 нг/мл до 10 нг/мл, n = 19	13 F = 1,0 $\chi^2 = 0,016$ (p = 0,901) OR = 0,722 [0,309–3,802]	68,4 P ₃₋₄ = 0,006	6 F = 0,16 $\chi^2 = 2,235$ (p = 0,135) OR = 0,7 [0,309–3,802]	31,6 P ₃₋₄ = 0,006	6 F = 1,0 $\chi^2 = 0,016$ (p = 0,901) OR = 0,722 [0,309–3,802]	31,6 P ₃₋₄ = 0,006
Выраженный дефицит – менее 10 нг/мл, n = 14	14 F = 9,74 $\chi^2_{\text{Yates}} = 7,722$ (p = 0,06)	100,0 P ₃₋₄ = 0,006	7 F = 0,04 $\chi^2_{\text{Yates}} = 3,276$ (p = 0,071) OR = 4,3 [1,098–17,107]	50,0 P ₃₋₄ = 0,288	0 F = 9,74 $\chi^2_{\text{Yates}} = 7,722$ (p = 0,06)	0 P ₃₋₄ = 0,006

● **Таблица 5.** Диагностика активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у обследованных детей с различным уровнем содержания витамина D

● **Table 5.** Diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection in the examined children with different vitamin D levels

Течение туберкулезной инфекции /содержание кальцидиола в сыворотке крови	Активный туберкулез	Латентная туберкулезная инфекция	Всего
1-я группа – умеренно выраженный и выраженный дефицит – менее 20 нг/мл	27 (58,7%)	6 (13,0%)	33
2-я группа – недостаточность и нормальное содержание – 20 нг/мл и более	4 (8,7%)	9 (19,6%)	13
Всего	31	15	46

Примечание: OR = 10,13 ДИ [2,32–44,17] Se = 0,75; RR = 2,66 ДИ [1,16–6,10] Se = 0,42; F = 0,0017 ϕ с = 0,49; χ^2 = 11,060 (p < 0,001).

● **Таблица 6.** Доля туберкулеза осложненного/неосложненного течения среди детей, больных туберкулезом, с различным уровнем содержания витамина D

● **Table 6.** Proportion of complicated/uncomplicated tuberculosis among children with tuberculosis, with different levels of vitamin D

Течение активных форм туберкулеза/содержание кальцидиола в сыворотке крови	Осложненное течение туберкулеза	Неосложненное течение туберкулеза	Всего
1-я группа – умеренно выраженный и выраженный дефицит – менее 20 нг/мл	13 (43,3%)	14 (45,2%)	27
2-я группа – недостаточность и нормальное содержание – 20 нг/мл и более	-	4 (12,9%)	4
Всего	13	18	31

Примечание: F = 0,12; $\chi^2_{\text{ Yates}}$ = 1,63 (p = 0,2) ϕ с = 0,327.

поддержания баланса витамина D в крови сопровождалось нарушениями минерального гомеостаза. Повышение уровня кальция в сыворотке крови отмечалось при недостаточности данного гормона-витамина, что наиболее вероятно обусловлено перераспределением его из тканей в кровеносное русло; в случае тяжелого дефицита, напротив, наблюдалось истощение запасов кальция в организме. Изменения содержания магния и фосфора также в основном наблюдались в виде повышения их содержания при недостаточности кальцидиола в сыворотке крови (у пациентов не определялись заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и других органов и систем, оказывающих влияние на всасывание и метаболизм витамина D). Выявленные остаточные изменения после перенесенного рахита у 80,4% пациентов, в т. ч. у всех детей с выраженным дефицитом витамина D, свидетельствовали о длительном состоянии низкой обеспеченности данным гормоном-витамином, которое предшествовало туберкулезной инфекции (73,9% обследованных детей были инфицированы МБТ в течение последнего года). Вероятность диагностики активных форм туберкулеза у детей с положительной реакцией на АТР

и/или IGRA-тесты и наличия дефицита витамина D (умеренного и выраженного) была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании (OR = 10,13 ДИ [2,32–44,17] Se = 0,75; RR = 2,66 ДИ [1,16–6,10] Se = 0,42; F = 0,0017). Вероятность развития осложненного течения туберкулеза при наличии дефицита витамина D у обследованных пациентов была 48,15%, а при более высоком содержании кальцидиола не наблюдалась. Приведенные данные свидетельствуют о значении снижения содержания уровня витамина D менее 20 нг/мл (наличия дефицита) у детей с ЛТИ с положительными реакциями на АТР и/или IGRA-тесты в развитии туберкулеза.

ВЫВОДЫ

1. У 93,5 % детей с ЛТИ с признаками активности МБТ и больных туберкулезом выявлена низкая обеспеченность витамином D. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило $14,60 \pm 1,30$ нг/мл.

2. Недостаточность кальцидиола определялась у 21,7% обследованных детей (среднее содержание $24,05 \pm 1,02$ нг/мл), умеренно выраженный дефицит – у 41,3% пациентов (среднее содержание $13,89 \pm 0,67$ нг/мл), выраженный – у 30,4% детей (среднее содержание $5,80 \pm 0,50$ нг/мл).

3. Содержание макроэлементов крови в пределах нормальных значений было у большинства детей: кальция – в 87,0% (среднее содержание $2,43 \pm 0,03$ ммоль/л), фосфора – в 67,4% (среднее содержание $1,66 \pm 0,04$ ммоль/л), магния – в 84,8% случаев (среднее содержание $0,88 \pm 0,02$ ммоль/л) соответственно, что свидетельствовало об отсутствии активных проявлений рахита на время обследования.

4. Вероятность диагностики активных форм туберкулеза у детей с положительной реакцией на АТР и/или IGRA-тесты и дефицита витамина D (умеренном и выраженном – содержание менее 20 нг/мл) была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании (OR = 10,13 ДИ [2,32–44,17] Se = 0,75; RR = 2,66 ДИ [1,16–6,10] Se = 0,42; F = 0,0017).

5. Среди детей с дефицитом витамина D (содержание менее 20 нг/мл), больных активным туберкулезом, доля осложненного течения туберкулеза составила 48,1% (n = 27), в случае недостаточности и нормального содержания не наблюдалось.

6. Выявленные остаточные изменения после перенесенного рахита у 80,4% пациентов свидетельствовали о более длительном состоянии низкой обеспеченности витамином D, которое предшествовало развитию активной туберкулезной инфекции (73,9% обследованных детей были инфицированы МБТ в течение последнего года).

7. Дефицит витамина D у детей с ЛТИ с положительными реакциями на АТР и/или IGRA-тесты является значимым эндогенным фактором, снижающим иммунитет и, следовательно, способствующим туберкулезу.



Поступила / Received 18.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.09.2024

Принята в печать / Accepted 17.09.2024

Список литературы / References

- Перельман МИ (ред.). *Фтизиатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 448 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/view/perelman-miglav-red-ftiziatriya-nacionalnoe-rukovodstvo_1c01b5d26f3.html.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ, Кудлай ДА. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Лозовская МЭ, Никифоренко НА, Хамчиева ЛН, Васильева ЕБ, Яровая ЮА, Гурина ОП, Шорина АВ. Результаты применения известных диагностических тестов и нового теста in vitro (TB-feron) с антигенами ESAT6-CFP10 у детей. *Медицинский альянс*. 2022;10(4):19–26. <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-4-19-26>.
Lozovskaya ME, Nikiforenko NA, Khamchieva LN, Vasilyeva EB, Yarova YuA, Gurina OP, Shorina AV. Application results of known diagnostic tests and a new test in vitro (TB-feron) with ESAT6-CFP10 antigens in children. *Medical Alliance*. 2022;10(4):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-4-19-26>.
- Шорина АВ, Лозовская МЭ. Квантифероновый тест и проба Диаскинтест у детей: частота и причина расхождения результатов. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):416–417. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wtbvub>.
Shorina AV, Lozovskaya ME. The quantiferon test and the Diaskintest test in children: the frequency and reason for the discrepancy in results. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):416–417. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wtbvub>.
- Баранов АА, Тугельян ЛК, Мошетова ЛК (ред.). *Недостаточность витамина D у детей подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции*. М.: Педиатрб; 2018. 96 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/D01783?anchor=paragraph_u531q.
- Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
- Коденцова ВМ, Рисник ДВ. Обеспеченность витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020;(2):35–43. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437496>.
Kodentsova VM, Reznik DV. Provision of children with vitamin D. Comparative analysis of correction methods. *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):35–43. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437496>.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
- Петрушина АД, Слащева ДМ, Брынза НС, Пирогова НД, Сосновская СВ, Чернова АП. Влияние витамина D на течение латентной туберкулезной инфекции у детей школьного возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(6):344–348. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-344-348>.
Petrushina AD, Slashcheva DM, Brynza NS, Pirogova ND, Sosnovskaya SV, Chernova AP. Vitamin D and latent tuberculosis infection in schoolchildren. *Russian Pediatric Journal*. 2019;22(6):344–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-344-348>.
- Мальцев СВ. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. *Практическая медицина*. 2020;18(4):8–22. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-8-22>.
Maltsev SV. Modern data on vitamin D – metabolism, role in the organism, and feature of application in doctor's practice. *Practical Medicine*. 2020;18(4):8–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-8-22>.
- Ланец ИЕ, Гостищева ЕВ. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2022;(5):39–45. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288>.
Lanets IE, Gostischeva EV. Modern views on the role of vitamin D in the human body. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2022;(5):39–45. (In Russ.) Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288>.
- Беляева ИВ, Николаев АВ, Чурилов ЛП, Яблонский ПК. Кателицидины, витамин D и туберкулез. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013;(3):3–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rckuyul>.
Belyaeva IV, Nikolaev AV, Churilov LP, Yablonsky PK. Cathelicidins, vitamin D and tuberculosis. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2013;(3):3–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rckuyul>.
- Baekke F, Korf H, Overbergh L, van Etten E, Verstuyf A, Gysmans C, Mathieu C. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):221–227. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.037>.
- Лавряшина МБ, Имекина ДО, Тхоренко БА, Ульянова МВ, Мейер АВ, Тарасова ОЛ и др. Сигнальный каскад системы витамина D в макрофагах против *Mycobacterium tuberculosis*. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(2):234–242. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-VDS-2033>.
Lavryashina MB, Imekina DO, Tkorenko BA, Ulyanova MB, Meyer AV, Tarasova OL et al. Vitamin D signal cascade in macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(2):234–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-VDS-2033>.
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1129–1140. <https://doi.org/10.1017/S0950268806007175>.
- Von Essen MR, Kongsbak M, Schierling P, Olgaard K, Ødum N, Geisler C. Vitamin D control T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):334–339. <https://doi.org/10.1038/ni.1851>.
- Hong Y Kim Y, Lee JJ, Lee MJ, Lee CY, Kim Y, Heo J. Levels of vitamin D-associated cytokines distinguish between active and latent tuberculosis following a tuberculosis outbreak. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3798-5>.
- Kho AL, Chai LY, Koenen HJ, Oosting M, Steinmeyer A, Zuegel U et al. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*. 2011;55(2):294–300. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2011.04.016>.
- Rode AKO, Kongsbak M, Hansen MM, Lopez DV, Levring TB, Woetmann A et al. Vitamin D counteracts mycobacterium tuberculosis-induced cathelicidin downregulation in dendritic cells and allows Th1 differentiation and IFN γ secretion. *Front Immunol*. 2017;8:656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00656>.
- Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodinet I, Falchetti A et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AAEC) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients*. 2018;10(5):546. <https://doi.org/10.3390/nu10050546>.
- Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382–5390. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5382>.
- Joseph RW, Bayraktar UD, Kim TK, John SLS, Popat U, Khalili J et al. Vitamin D receptor upregulation in alloreactive human T cells. *Hum Immunol*. 2012;73(7):693–698. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.04.019>.
- Sutaria N, Liu CT, Chen TC. Vitamin D status, receptor gene polymorphisms, and supplementation to tuberculosis: a systematic review of case-control studies and randomized controlled trials. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(4):151–160. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.08.001>.
- Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect*. 2022;11(1):e210282. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0282>.
- Суплотова ЛА, Авдеева ВА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Трошина ЕА. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):84–92. <https://doi.org/10.14341/probl12736>.
Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Troshina EA. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(2):84–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12736>.
- Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Катамадзе НН, Поваляева АА, Трошина ЕА. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатия*. 2020;23(4):4–12. <https://doi.org/10.14341/osteo12701>.
Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Katamadze NN, Povaliaeva AA, Troshina EA. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional

- randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(4):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12701>.
27. Петрушкина АА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(3):15–20. <https://doi.org/10.14341/osteo10038>.
Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(3):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo10038>.
 28. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):113–119. <https://doi.org/10.1093/ije/dym247>.
 29. Jaimni V, Shasty BA, Madhyastha SP, Shetty GV, Acharya RV, Bekur R, Doddamani A. Association of vitamin D deficiency and newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Pulm Med*. 2021;2021:5285841. <https://doi.org/10.1155/2021/5285841>.
 30. Беляева ИВ, Чурилов ЛП, Михайлова ЛР, Николаев АВ, Старшинова АА, Зинченко ЮС, Яблонский ПК. Цитокины при различных формах легочного туберкулеза. *Российские биомедицинские исследования*. 2017;2(2):10–18. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/540>
Belyaeva IV, Churilov LP, Mikhailova LR, Nicolaev AV, Starshinova AA, Zinchenko YuS, Yablonskiy PK. Cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis. *Russian Biomedical Research*. 2017;2(2):10–18. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/540>
 31. Ganmaa D, Gilvannucci E, Bloom BR, Fawzi W, Burr W, Batbaatar D et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and lateen tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):391–396. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.034967>.

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:

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

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

Крылова Светлана Александровна, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; sa.krylova@gpmu.org

Гурина Ольга Петровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1066-5423>; ol.gurina@yandex.ru

Блинов Александр Евгеньевич, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2895-7379>; alex.blinov@mail.ru

Шibaкова Наталья Давидовна, заведующая туберкулезным отделением, врач туберкулезного отделения, Детская городская инфекционная больница №3; 199026, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 77/17; dib3-5otd@yandex.ru

Information about the authors:

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

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

Svetlana A. Krylova, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; sa.krylova@gpmu.org

Olga P. Gurina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Scientific Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1066-5423>; ol.gurina@yandex.ru

Alexander E. Blinov, Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Scientific Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2895-7379>; alex.blinov@mail.ru

Natalia D. Shibakova, Head of the Tuberculosis Department, Doctor of the Tuberculosis Department, Children's Infectious Diseases Hospital No. 3; 77/17, Bolshoy Prospekt Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199026, Russia; dib3-5otd@yandex.ru

Часто болеющие дети: новый взгляд на старую проблему

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

В.П. Новикова, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

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

Резюме

Статья посвящена актуальной медико-социальной проблеме рекуррентных респираторных инфекций у детей. В отечественной педиатрической практике в настоящее время нет единых подходов к диагностике, диспансеризации и реабилитации группы часто болеющих детей. В данной публикации приведен адаптированный вариант Межобщественного консенсуса, разработанного итальянскими медицинскими ассоциациями в области педиатрии, детских инфекционных заболеваний, аллергологии, иммунологии и оториноларингологии. В консенсусе предложен алгоритм дифференцированного подхода к определению риска рекуррентной респираторной патологии у детей разных возрастных групп, показания для дополнительного обследования для исключения генетической патологии и хронических заболеваний. Низкая эффективность профилактики повторных острых респираторных инфекций у детей создает предпосылки к поиску методов, способствующих повышению реабилитационного потенциала пациентов. В последние годы перспективным является изучение кишечного микробиома человека как отдельного экстракорпорального органа, оказывающего влияние на все системы организма. При склонности к частым респираторным заболеваниям наиболее важное значение придается оси «кишечник – легкие», поскольку она является двунаправленной и представляет собой перекрестные взаимосвязи дыхательной и пищеварительной системы. Наличие этой оси обосновано структурной гомологией кишечника и легких с точки зрения гистологии и эмбриологии и подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях. В статье приводятся результаты отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению изменений микробиома кишечника и верхних дыхательных путей. В ряде систематических обзоров и метаанализов продемонстрировано наличие взаимосвязанных и взаимозависимых изменений кишечного микробиома при рекуррентных респираторных инфекциях, что позволяет рассмотреть перспективу применения пробиотических препаратов у часто болеющих детей.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, часто болеющие дети, микробиом кишечника

Для цитирования: Грицинская ВЛ, Новикова ВП. Часто болеющие дети: новый взгляд на старую проблему. *Медицинский совет*. 2024;18(19):224–229. <https://doi.org/10.21518/ms2024-390>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Frequently ill children: A new vision of the old problem

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

Valeriya P. Novikova, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

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

Abstract

The article is devoted to an urgent medical and social problem of recurrent respiratory infections in children. In domestic pediatric practice, there are currently no unified approaches to diagnosis, prophylactic medical examination and rehabilitation of a group of sickly children. This article presents an adapted version of the Inter-society Consensus developed by the Italian Medical Associations in the field of pediatrics, pediatric infectious diseases, allergology, immunology, and otorhinolaryngology. The consensus includes an algorithm of a differentiated approach to determining the risk of recurrent respiratory pathology in children in different age groups, markers for additional examination to exclude genetic pathology and chronic diseases. The low effectiveness of prevention of recurrent acute respiratory infections in children creates prerequisites for the search of methods to improve the rehabilitation potential of patients. Over the past few years, the study of the human gut microbiome as a separate extracorporeal organ that affects all body systems is promising. In the case of propensity to frequent respiratory diseases, the most important attention is paid to the “intestine-lung” axis, since this axis is bidirectional and represents the cross-relationships of the respiratory and digestive systems. The presence of this axis is due to the structural homology of the intestine and lungs from the point of view of histology and embryology and confirmed by experimental and clinical studies. The article presents the results of domestic and foreign studies devoted to find the changes in a gut microbiome and microbiome of upper respiratory tract. There is a number of systematic reviews and meta-analyses demonstrating the presence of interrelated and interdependent changes in the gut microbiome during recurrent respiratory infection process, which allows to consider the prospect of using probiotics in sickly children.

Keywords: recurrent respiratory infections, sickly children, gut microbiome

For citation: Gritsinskaya VL, Novikova VP. Frequently ill children: A new vision of the old problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):224–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-390>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях не теряет актуальности высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в различных возрастных группах подрастающего поколения. Повторные эпизоды ОРИ у детей ясельного и дошкольного возраста представляют значительную медицинскую и социально-экономическую проблему, поскольку создают существенный дискомфорт для семей пациентов и ставят серьезные задачи перед лечащими врачами [1–3]. Термин «часто болеющие дети» (ЧБД) широко известен не только педиатрам и врачам общей практики, но и родителям пациентов. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, имеется ряд разногласий в вопросах терминологии и этиопатогенеза, критериях диагностики, подходах к профилактике и оздоровлению пациентов этой группы [4, 5].

КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

В отечественной педиатрической практике в 1986 г. В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов обосновали целесообразность выделения особой группы диспансерного наблюдения, включающей детей с частыми ОРИ, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма при отсутствии стойких органических нарушений. В группу ЧБД было предложено включать детей, если на первом году жизни они перенесли 4 эпизода ОРИ и более, в возрасте от 1 года до 3 лет – 6 и более, от 3 до 5 лет – 5 и более, старше 5 лет – 3 и более случаев ОРИ в течение года. Кроме того, для отнесения ребенка к группе ЧБД приоритетным является не столько число случаев заболевания, сколько их продолжительность (более 14 дней) и осложненное течение [6].

В качестве критерия для включения ребенка в данную группу также предложено использовать инфекционный индекс (ИИ), определяемый как отношение суммы всех случаев ОРИ в течение одного года к возрасту ребенка. ИИ в группе ЧБД варьирует от 1,1 до 3,5, среди редко болеющих сверстников колеблется от 0,2 до 0,3. Детей первого года жизни относят к группе ЧБД, исходя из индекса резистентности (J), который определяется как отношение числа перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим часто болеющим можно считать ребенка, значение J которого составляет 0,33 и более. Однако М.Г. Романцов и И.Ю. Мельникова полагают, что значение J в данной группе должно быть не менее 0,5 [7]. По данным отечественных авторов, ЧБД составляют 14–18% от общей популяции детского населения, хотя называются и более высокие (до 50%) цифры. Среди дошкольников ЧБД – до 50%, младших школьников – 15%, подростков – 10% [8, 9].

Согласно мнению Всемирной организации здравоохранения и ряда зарубежных педиатрических школ (например, США, Великобритании), здоровый ребенок раннего возраста может переносить до 8 ОРИ в год. При более высоком уровне заболеваемости говорят о рекуррентных

респираторных инфекциях (ПРИ, recurrent respiratory tract infections (RRIs)) – повторных, рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей (ВДП) при отсутствии какого-либо основного патологического состояния. В группу ПРИ предлагается включать детей, если на первом году жизни они перенесли 7 и более эпизодов ОРИ, в возрасте от 1 года до 3 лет – 8 и более, старше 3 лет – 6 и более случаев ОРИ в течение года. Дополнительными показаниями для включения в группу ПРИ являются: рецидивирующий острый средний отит, риносинусит – 3 эпизода в пределах 6 мес. или 4 эпизода в течение 12 мес., рецидивирующий фарингитотонзиллит – 6 заболеваний в пределах 12 мес. [10–12].

В 2021 г. был опубликован Межобщественный консенсус, в разработке которого приняли участие эксперты ряда итальянских медицинских ассоциаций в области педиатрии (SIP, FIMP, SIPPS, SICuPP), детских инфекционных заболеваний (SIMRI, SITIP), аллергологии и иммунологии (SIAlP), оториноларингологии (SIOP, SIOeChCF). В основу документа положены результаты 213 клинических исследований, опубликованных на электронных ресурсах Pubmed и Embase за период с 2009 по 2019 г. По оценке авторов, около 25% детей первого года жизни и 6% детей в возрасте до 6 лет страдают ПРИ. Целью этого консенсуса является оптимизация диагностики, лечения и профилактики ПРИ [13].

Согласованные критерии определения пациентов с ПРИ варьируют от возраста и не распространяются на детей первого года жизни (табл. 1). Авторы консенсуса подчеркивают, что диагностика ПРИ – это, по сути, диагноз исключения хронических состояний, таких как генетические нарушения, муковисцидоз и CFTR-патии, первичные иммунодефициты, пороки развития сердечной и дыхательной системы, нервно-мышечные расстройства и т.д. Комиссия также подготовила проекты исследований первого, второго и третьего уровня, рекомендованные на основе клинической и анамнестической картины и практического алгоритма.

ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время предложены две основные версии причин ПРИ. Первая – дисфункция иммунной системы, проявляющаяся при воздействии внешних факторов (неблагоприятная экологическая обстановка, высокая антропогенная нагрузка, социально-бытовое неблагополучие и т.п.). При этом важно отметить, что иммунные сдвиги у таких детей носят транзиторный характер, следовательно, их нельзя рассматривать как проявления иммунодефицита, и более правомерен термин «иммуносупрессия» [4, 14].

Вторая причина – генетическая предрасположенность, которая также реализуется в результате воздействия перечисленных выше неблагоприятных внешних факторов. У части детей с ПРИ высока вероятность наследственно обусловленного позднего старта иммунной системы, в пользу чего свидетельствует их семейный анамнез:

- **Таблица 1.** Критерии определения ребенка с рецидивирующими респираторными инфекциями
- **Table 1.** The criteria for defining a child with recurrent respiratory infections

Возраст	Частота эпизодов политопной респираторной инфекции	
1–3 года	≥ 6 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую) в течение года или	
	2 легких случая пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и (или) рентгенологически в течение года	
3–6 лет	≥ 5 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую) в течение года или	
	2 легких случая пневмонии, подтвержденные клиническими критериями и (или) рентгенологически в течение года	
6–12 лет	≥ 3 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую) в течение года или	
	2 легких случая пневмонии, подтвержденные клиническими критериями и (или) рентгенологически в течение года	
Частота специфических респираторных заболеваний	> 3 эпизодов острого фарингитонзиллита в течение года	
	> 3 эпизодов острого среднего отита за 6 мес. и > 4 в течение года	
	≥ 2 эпизодов тяжелой пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и (или) рентгенологически в течение года	
	> 4 эпизодов острого синусита (вероятно, бактериального) в течение года	
Показатели тяжести пневмонии	Легкая и среднетяжелая	Тяжелая
	Температура тела < 38,5 °C Частота дыхания < 50 вдохов/мин Легкий респираторный стресс Нет рвоты	Температура тела > 38,5 °C Частота дыхания > 50 вдохов/мин Тяжелый респираторный дистресс Напряжение крыльев носа Цианоз Кряхтение Признаки обезвоживания Тахикардия Время наполнения капилляров > 2"

у одного или обоих родителей в детском возрасте есть указание на наличие высокой заболеваемости ОРИ, частота которой снижалась по мере их взросления [15, 16].

На современном этапе акцент формирования резистентности растущего организма делается на микробиом, который у детей, особенно раннего возраста, находится в процессе становления. Выявлено, что доминирующему штамму микробиоты принадлежит ведущая роль в метаболическом программировании спектра заболеваний в течение всей жизни [17]. Важнейшая роль микрофлоры слизистых оболочек организма состоит в поддержании нормальной активности иммунной системы [18, 19]. Известно, что микроорганизмы имеют способность модулировать местный (например, в респираторном тракте и кишечнике) и системный иммунитет [20–22].

Опубликован обзор отечественных и зарубежных исследований микробиома ВДП у детей раннего и дошкольного возраста [23]. Методом генетического секвенирования установлено, что слизистые оболочки ВДП заселены

широким спектром бактерий, принадлежащих к типам Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria и Fusobacteria с преобладающими родами *Moraxella*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Flavobacterium*, *Corynebacterium* и *Neisseria*. Нормальная микробиота обладает колонизационной резистентностью, препятствует заселению патогенной флоры, а также конкурирует с патогенами. Доказано, что профили микробиоты у детей раннего и дошкольного возраста варьируют в зависимости от сезона. В то же время в отдельных работах было показано, что даже у практически здоровых детей выявляются изменения в микробиоте ротоглотки, характеризующиеся снижением количества нормофлоры и повышением уровня условно-патогенных бактерий [24–26]. Хотя РРИ не являются нозологическим состоянием, микробиом ВДП у детей с частыми ОРИ имеет свои особенности. Приведенные в *табл. 2* данные подтверждают, что в этиологии РРИ у детей может играть роль условно-патогенная флора ВДП [27–33].

В последние годы значительное внимание уделяется кишечному микробиому как экстракорпоральному органу, оказывающему влияние на все системы организма человека [34, 35]. Перспективное научное направление – изучение оси «кишечник – легкие», которая является двунаправленной и представляет собой перекрестные взаимосвязи дыхательной и пищеварительной системы [36, 37]. Наличие этой оси обосновано структурной гомологией кишечника и легких с точки зрения гистологии и эмбриологии и подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях [38, 39]. Авторы выделили следующие ключевые положения:

- кишечная флора и ее метаболиты имеют решающее значение для поддержания нормальной иммунной функции слизистых оболочек;
- слизистый барьер кишечника богат лимфоцитами, которые могут мигрировать в легкие для участия в воспалительном процессе;
- респираторный иммунный ответ относится к категории иммунного ответа слизистых оболочек;
- комменсальная микробиота способствует активации иммунных клеток человека после заражения бактериями, вирусами или другими патогенными микроорганизмами;
- короткоцепочечные жирные кислоты и другие метаболиты кишечной микробиоты играют важную роль в предотвращении аллергической реакции и ингибировании воспаления в дыхательных путях;
- инфламасомы играют роль в регуляции воспаления кишечника и легких.

Изменение микробиоты кишечника, например, во время инфекции или использования антибиотиков и антисептиков, ее сигналы также изменяются, что закономерно приводит к изменениям в иммунном ответе на патогены [17, 40]. Существование оси кишки и легких увековечивает этот порочный круг. В легких изменение состава микробиоты вызывает измененный иммунный ответ против патогенных микроорганизмов. В *табл. 3* приведены данные исследования микробиоты кишечника у пациентов с РРИ [40–44]. Несмотря на ограничения некоторых представленных в таблице исследований (небольшое число наблюдений, использование культурального метода, отсутствие группы сравнения), все авторы

- **Таблица 2.** Сравнительный состав микробиома верхних дыхательных путей у здоровых детей и пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями
- **Table 2.** Comparative composition of the microbiome of the upper respiratory tract in healthy children and patients with recurrent respiratory infections

Исследование и метод определения флоры	Результаты
Россия, 2011 [27]; культуральный	Интенсивная микробная колонизация слизистых оболочек грибами рода <i>Candida</i> и бактериальной флорой (<i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , стафилококки и грамотрицательные микроорганизмы)
Россия, 2011 [28]; газовой хроматографии – масс-спектрометрии	У пациентов снижение титра <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus intermedius</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Pseudomonocardia</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Eubacterium Lentum</i> , <i>Campylobacter mucosalis</i> , <i>Clostridium ramosum</i> , <i>Clostridium propionicum</i> , <i>Clostridium perfringens</i> и <i>Propionibacterium jensenii</i> при увеличении числа <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Clostridium coccoides</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae, <i>Propionibacterium acnes</i> , грибов рода <i>Candida</i> . Значительно выше по сравнению со здоровыми детьми была общая микробная нагрузка
Россия, 2011 [29]; культуральный	У всех пациентов с РПИ установлены нарушения микробной колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ротоглотки, которые проявлялись снижением показателей экологической значимости и доминирования нормальных симбионтов
США, 2016 [30]; генетическое секвенирование 16S рРНК	РСВ-инфекции у детей с РПИ были положительно связаны с <i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Streptococcus</i> и отрицательно ассоциировались с численностью <i>Streptococcus aureus</i>
Россия, 2019 [31]; культуральный	Наиболее часто высеваемыми представителями патологической микробиоты ротоносоглотки у пациентов с РПИ были <i>Streptococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> и <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Россия, 2023 [32]; генетическое секвенирование региона V ₃ –V ₄ гена 16S рРНК	Повышенное содержания Proteobacteria у детей с РПИ в микробиоте орофарингеальной зоны
Украина, 2023 [33]; культуральный	У пациентов с РПИ увеличено количество <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus ssp.</i> и <i>Candida albicans</i> и резко снижено количество <i>Streptococcus viridans</i> по сравнению со здоровыми детьми

Примечание. РСВ – респираторно-синцитиальный вирус; РПИ – рекуррентные респираторные инфекции.

- **Таблица 3.** Сравнительный состав микробиома кишечника у здоровых детей и пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями
- **Table 3.** Comparative composition of the intestinal microbiome in healthy children and patients with recurrent respiratory infections

Исследование и метод определения флоры	Результаты
Китай, 2016 [41]; генетическое секвенирование 16S рРНК (FQ-PCR)	У пациентов с рецидивирующей пневмонией уменьшается количество <i>Bifidobacterium</i> , увеличивается количество <i>Escherichia coli</i> и проницаемость слизистой оболочки кишечника по сравнению со здоровыми детьми
Китай, 2019 [42]; ПЦР	Количество кишечных <i>Bifidobacterium</i> и <i>Lactobacterium</i> у пациентов с РПИ было достоверно снижено, а количество <i>Escherichia coli</i> увеличено по сравнению со здоровыми детьми
Китай, 2019 [43]; генетическое секвенирование с помощью платформы IlluminaMiSeq	У пациентов с РПИ более низкое альфа-разнообразие микробиоты, чем в группе здоровых. Таксономический анализ показал, что 6 типов (Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria, Verrucomicrobia, Tenericutes) и 4 рода (<i>Enterococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i>) различались между этими двумя группами. В группе РПИ была увеличена численность <i>Enterococcus</i> и снижена численность <i>Eubacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> и <i>Bifidobacterium</i> по сравнению с контрольной группой
Россия, 2021 [44]; культуральный	Выявлен дисбаланс микробиоты в виде сниженного роста микроорганизмов родов <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus</i> и <i>Escherichia coli</i> на фоне активной пролиферации родов <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>gemolyticus</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>lactosoneg</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Streptococcus aureus</i> и <i>S. saprophyticus</i>

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; РПИ – рекуррентные респираторные инфекции.

единодушно сообщают о наличии серьезных дисбиотических сдвигов в кишечной микробиоте у детей с РПИ.

Как в отечественных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ОРИ, так и в Межобщественном консенсусе указано, что недостаточно доказательств эффективности применения пробиотиков у пациентов с РПИ. Однако в систематическом Кокрейновском обзоре, опубликованном в 2022 г. [45], на основании метаанализа 23 исследований приведены результаты, позволяющие посмотреть на проблему с другой стороны. В большинстве

исследований использовали один или два пробиотических штамма (например, *Lactobacillus plantarum* HEAL9, *Lactobacillus paracasei* 8700:2 или N1115) в дозе 10^9 – 10^{11} колониеобразующих единиц в день в течение 3 мес. и более. Выявлено, что прием пробиотиков уменьшает среднюю продолжительность эпизода ОРИ, снижает показатель заболеваемости (число случаев на человека в год). В целом авторы обнаружили, что коррекция микробиоты с помощью пробиотиков эффективнее, чем плацебо или отсутствие лечения, в предотвращении острых ОРИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РРИ у детей являются одной из наиболее частых причин обращения к педиатру. Несмотря на то что РРИ в большинстве случаев имеют доброкачественное течение, а частота эпизодов ОРВИ снижается к 12 годам, они существенно ухудшают благополучие ребенка и влекут за собой значительные медицинские и социальные затраты. Учитывая высокую социально-экономическую

значимость РРИ и широкий спектр предрасполагающих факторов, необходим поиск методов профилактики заболеваний и реабилитации ЧБД. Целесообразно включить в комплекс профилактических мероприятий нормализацию состава микробиома слизистых оболочек ВДП и кишечника.



Поступила / Received 19.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024

Принята в печать / Accepted 19.08.2024

Список литературы / References

- Моисеева ИЕ. Острые респираторные вирусные инфекции у детей. *Российский семейный врач*. 2019;23(3):19–22. <https://doi.org/10.17816/RFD2019319-22>.
- Moiseeva IE. Acute respiratory viral infections in children. *Russian Family Doctor*. 2019;23(3):19–22. <https://doi.org/10.17816/RFD2019319-22>.
- Денисова АР, Максимов МЛ. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(2):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
- Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(2):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA (ed.). Red Book (2018): Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. American Academy of Pediatrics; 2018. <https://doi.org/10.1542/9781610021470>.
- Заплатников АЛ, Гирин АА, Бурцева ЕИ, Леписева ИВ, Майкова ИД, Свиницкая ВИ и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):50–59. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>.
- Zaplatnikov AL, Girina AA, Burtseva EI, Lepiseva IV, Maykova ID, Svintsitskaya VI et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>.
- Самсыгина ГА. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):167–169. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4228.pdf.
- Samsygina GA. The issues of frequently ill children in pediatrics. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(1):167–169. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4228.pdf.
- Альбицкий ВЮ, Баранов АА. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: Саратовский университет; 1986. 184 с.
- Романцов МГ, Мельникова ИЮ. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 160 с.
- Косенко ИМ. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные подходы к рациональной фармакотерапии. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;1(1):51–56. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/efcc95261ad1dac9eedf2b960f6e1cf7.pdf>.
- Kosenko IM. Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;1(1):51–56. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/efcc95261ad1dac9eedf2b960f6e1cf7.pdf>.
- Заплатников АЛ, Гирин АА, Локшина ЭЭ, Леписева ИВ, Майкова ИД, Кузнецова ОА и др. Часто болеющие дети: все ли решено? *Медицинский совет*. 2018;17(2):206–215. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214>.
- Zaplatnikov AL, Girina AA, Lokshina EE, Lepiseva IV, Maikova ID, Kuznetsova OA et al. Frequently ill children: has everything been resolved? *Meditsinskiy Sovet*. 2018;17(2):206–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214>.
- Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J et al. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–e369. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001304>.
- Trandafir LM, Boiculescu LV, Dimitriu G, Moscalu M. Recurrent respiratory tract infections in children. In: *2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Sinaia, Romania, 22–24 June 2017*. Sinaia; 2017, pp. 741–744. <https://doi.org/10.1109/EHB.2017.7995530>.
- Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejnik B. Nawracające zakażenia dróg oddechowych u dzieci. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2020;49(286):260–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827422/>.
- Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>.
- Великорецкая МД. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: причины, своевременная диагностика, эффективное лечение и предотвращение рецидивирования. *Медицинский совет*. 2017;9(2):124–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-124-130>.
- Velikoretskaya MD. RECURRENT respiratory infections in children: causes, modern diagnostics, effective treatment and prevention of recurrence. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;9(2):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-124-130>.
- Левчин АМ, Лебеденко АА, Порутчикова ЮА. Предикторы развития рекуррентных респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4(25). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24896>.
- Levchin AM, Lebedenko AA, Porutchkova YA. Predictors of recurrent respiratory diseases in preschool children. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;4(25). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24896>.
- Козловский АА. Рекуррентные респираторные инфекции. *Медицинские новости*. 2018;5(5):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xruayh>.
- Kozlovsky AA. Recurrent respiratory infections in children. *Meditsinskie Novosti*. 2018;5(5):52–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xruayh>.
- Сурнина ЗВ, Аверич ВВ. Количественная оценка структурных изменений роговицы на фоне длительного ношения контактных линз по результатам конфокальной микроскопии. *Медицинский совет*. 2023;6(2):214–219. <https://doi.org/10.21518/ms2022-027>.
- Surnina ZV, Averich VV. Quantitative assessment of structural changes in the cornea against the background of long-term wearing of contact lenses according to the results of confocal microscopy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;6(2):214–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-027>.
- Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr*. 2021;126(2):219–227. <https://doi.org/10.1017/S0007114520003980>.
- Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4509. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004509>.
- Хавкин АИ. Микрофлора и развитие иммунной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):86–89. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.433>.
- Khavkin AI. Microflora and the development of the immune system. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):86–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.433>.
- Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2020. 472 с.
- Новикова ВП, Гурова ММ, Хавкин АИ (ред.). *Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 352 с.
- Курдюкова ТИ, Красноруцкая ОН. Микробиом верхних дыхательных путей у детей раннего и дошкольного возраста. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2023;102(1):98–105. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105>.
- Kurdyukova TI, Krasnorutskaya ON. Microbiome of the upper respiratory tract in infants and preschool children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2023;102(1):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105>.
- Man WH, van Houten MA, Mérelle ME, Vlieger AM, Chu MLN, Jansen NJG et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):417–426. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30449-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30449-1).
- Савлевич ЕЛ, Симбирцев АС, Чистякова ГН, Терехина КГ, Бацкалевич НА. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ. *Терапия*. 2021;7(4):57–63. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.

- Savlevich EL, Simbirtsev AS, Chistyakova GN, Terekhina KG, Batskalevich NA. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis with ARVI. *Therapy*. 2021;7(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
26. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019–2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>.
 27. Камашева ГТ, Белухина ЕГ, Шарипова ГК, Кариполлин БК. Характеристика микробиоценоза верхних дыхательных путей у часто болеющих детей г. Семей. *Наука и здравоохранение*. 2011;(1):69–71. Режим доступа: https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/c43/2011_1.pdf. Kamasheva GT, Belukhina EG, Sharipova GK, Karipollin BK. Characteristics of the microbiocenosis of the upper tracts in frequently sick children of Semey. *Science and Healthcare*. 2011;(1):69–71. (In Russ.) Available at: https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/c43/2011_1.pdf.
 28. Новикова ВП, Власова ТМ, Воронцова ЛВ. Микрофлора полости рта у часто болеющих детей раннего возраста. *Медицинский академический журнал*. 2014;14(5):13–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vrsrus>. Novikova VP, Vlasova TM, Vorontsova LV. Oral microflora in frequently ill young children. *Medical Academic Journal*. 2014;14(5):13–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vrsrus>.
 29. Крамарь ЛВ, Хлынина ЮО. Микроэкологическая характеристика слизистых оболочек верхних дыхательных путей у часто болеющих детей. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2014;(1):35–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/snuddh>. Kramar LV, Chlynina YuO. Microecological characteristics of upper airway mucosa in recurrent respiratory infection children. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2014;(1):35–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/snuddh>.
 30. De Steenhuijsen Pijters WA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC et al. Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1104–1115. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0220OC>.
 31. Егорова ВБ, Черкашин МП, Колмакова АЮ. Часто болеющие дети: клинические особенности и микробиоценоз верхних дыхательных путей. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. 2019;(2):43–47. [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2\(15\).31311](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2(15).31311). Egorova VB, Cherkashin MP, Kolmakova AYU. Children who get sick often: clinical features and microbiological characteristics of upper respiratory ways. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2019;(2):43–47. (In Russ.) [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2\(15\).31311](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2(15).31311).
 32. Курдюкова ТИ, Красноруцкая ОН, Бугримов ДЮ, Шевцов АН. Изменения микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника при лечении острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2023;23(2):95–101. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-2-95-101>. Kurdyukova TI, Krasnorutskaya ON, Bugrimov DYU, Shevtsov AN. Changes in the microbiota of the upper airways and intestine in the treatment of acute respiratory infections in preschool children. *Russian Pediatric Journal*. 2023;23(2):95–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-2-95-101>.
 33. Mozheiko TV, Ilchenko SI, Fialkovska AO, Koreniuk OS. Specific features of the oral microbiome in young children with aryngopharyngeal reflux and its role the development of recurrent respiratory diseases. *Wiad Lek*. 2023;76(1):58–64. <https://doi.org/10.36740/WLek202301108>.
 34. Новикова ВП, Хавкин АИ, Горелов АВ, Полунина АВ. Ось «легкие-кишечник» и COVID-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):91–96. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-91-96>. Novikova VP, Khavkin AI, Gorelov AV, Polunina AV. The lung-gut axis and COVID infection. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-91-96>.
 35. Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N et al. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology*. 2023;164(2):272–288. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.09.024>.
 36. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43(1):81–95. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1176988>.
 37. Wang Z, Bai C, Hu T, Luo C, Yu H, Ma X et al. Emerging trends and hotspot in gut-lung axis research from 2011 to 2021: a bibliometrics analysis. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12938-022-00987-8>.
 38. Liu P, Wang P, Tian D, Liu J, Chen G, Liu S. Study on traditional Chinese medicine theory of lung being connected with large intestine. *J Tradit Chin Med*. 2012;32(3):482–487. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(13\)60059-x](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(13)60059-x).
 39. Wang Y, Zhou D, Feng Y, Chen G, Li N. T-UCRs with digestive and respiratory diseases. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(16):127306. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127306>.
 40. Хавкин АИ. Микрофлора и развитие иммунной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):86–89. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.433>. Khavkin AI. Microflora and the development of the immune system. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):86–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i5.433>.
 41. Peng S, Du TH, Zhang M. Changes in gut microbiota and serum D-lactate level and correlation analysis in children with recurrent pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(2):113–116. (In Chinese) <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2016.02.004>.
 42. Li KL, Wang BZ, Li ZP, Li YL, Liang JJ. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World J Pediatr*. 2019;15(3):255–261. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00248-0>.
 43. Li L, Wang F, Liu Y, Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microb Pathog*. 2019;136:103709. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103709>.
 44. Богданова НМ, Хавкин АИ, Пенков ДГ, Новикова ВП. Состояние кишечной микробиоты и местного иммунного ответа желудочно-кишечного тракта у часто болеющих детей, находящихся в трудной жизненной ситуации. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(4):125–134. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-125-134>. Bogdanova NM, Khavkin AI, Penkov DG, Novikova VP. Intestinal microbiota and local immune response in the gastrointestinal tract among young children with frequent respiratory infections who are in a difficult life situation. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(4):125–134. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-125-134>.
 45. 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>.

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:

Грицкая Вера Льдовиковна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии» Научно-исследовательского центра, профессор кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; SPIN-код: 7966-9470; tryfive@mail.ru

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» Научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; SPIN-код: 1875-8137; novikova-vp@mail.ru

Information about the authors:

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

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

Редкая патология в неонатологии – эктодермальная дисплазия: синдром Криста – Сименса – Турена

В.С. Ваганова^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0004-4960-5016>, VaganovaVeronika@yandex.ru

С.Н. Гордийчук¹, <https://orcid.org/0000-0001-6512-8329>, svgordiyuchuk@mail.ru

А.З. Киреу², <https://orcid.org/0009-0001-1289-430X>, malininaele@rambler.ru

Е.И. Малинина¹, <https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>, malininaele@mail.ru

Е.Б. Храмова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>, doctor.khramova@gmail.com

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Областная клиническая больница №2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75

Резюме

Синдром Криста – Сименса – Турена – генетически обусловленное заболевание, преимущественно у лиц мужского пола, женский пол – носители патогенного гена. Встречаемость заболевания точно не установлена, по современным данным, исчисляется как 1/5 000–10 000 новорожденных детей, у женщин-носителей частота оценивается в 17/100 000. Обычно синдром сцеплен с полом, но возможны аутосомные и спонтанные формы. Происходит мутация гена EDA1, кодирующего синтез эктодисплазина-А. В результате нарушаются эпителиальные и мезенхимальные взаимодействия, приводящие к отсутствию регуляции образования эпителиальных придатков. Имеются специфические особенности фенотипа: толстые губы, треугольная нижняя челюсть, широкая седловидная переносица и деформированные низкопосаженные уши, широкие скулы, мелкоморщинистая и гиперпигментированная кожа вокруг глаз, агенезия молочных желез у женщин. Характерна клиническая триада признаков: гипотрихоз/атрихоз; гиподонтия/анодонтия; гипогидроз/ангидроз. Авторы представили клинический случай наследственного синдрома Криста – Сименса – Турена у новорожденного ребенка. При написании статьи использовалась документация отделения патологии новорожденных детей и детей раннего возраста Государственного бюджетного учреждения Тюменской области «Областная клиническая больница №2»; проводился анализ литературы по данной патологии в открытых электронных научных базах данных PubMed, Elsevier, Springer и баз данных российской научной библиотеки E-library. Наличие специфических фенотипических и клинических признаков позволяет диагностировать синдром сразу после рождения. По итогам изучения медицинской документации выявлено наличие отягощенного генеалогического анамнеза, первичный осмотр пациента позволил определить многочисленные стигмы дизэмбриогенеза и пороки развития, которые подтверждали редкий наследственный синдром Криста – Сименса – Турена. Синдром Криста – Сименса – Турена – фактор риска возникновения заболеваний кожи, дыхательной системы и зубов, что необходимо учитывать для ранней диагностики и определения дальнейшей тактики ведения пациента педиатром, дерматологом и стоматологом.

Ключевые слова: синдром Криста – Сименса – Турена, X-сцепленная гипогидротическая дисплазия, эктодисплазин-А, новорожденный ребенок, врожденные наследственные заболевания

Для цитирования: Ваганова ВС, Гордийчук СН, Киреу АЗ, Малинина ЕИ, Храмова ЕБ. Редкая патология в неонатологии – эктодермальная дисплазия: синдром Криста – Сименса – Турена. *Медицинский совет*. 2024;18(19):230–235. <https://doi.org/10.21518/ms2024-356>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rare disease in neonatology: Ectodermal dysplasia as Christ – Siemens – Touraine syndrome

Veronika S. Vaganova^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0004-4960-5016>, VaganovaVeronika@yandex.ru

Svetlana N. Gordiyuchuk¹, <https://orcid.org/0000-0001-6512-8329>, svgordiyuchuk@mail.ru

Alexandra Z. Kireu², <https://orcid.org/0009-0001-1289-430X>, malininaele@rambler.ru

Elena I. Malinina¹, <https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>, malininaele@mail.ru

Elena B. Khramova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>, doctor.khramova@gmail.com

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia

Abstract

Christ – Siemens – Touraine syndrome is a genetically determined disease, mainly of males, the female is carriers of the pathogenic gene. The incidence of the disease has not been precisely established, according to modern data 1 case on 5 000–10 000 newborns, in female carriers 17 cases 100 000. Usually, the syndrome is inherited linked to gender, but autosomal and spontaneous forms are possible. There is a mutation of the EDA1 gene encoding the synthesis of ectodysplasin-A. As a result, epithelial and mesenchymal interactions are disrupted, leading to a lack of regulation of the formation of epithelial appendages. There are phenotypic specific features: thick lips, triangular lower jaw, wide saddle-shaped bridge of the nose and deformed

low-set ear, wide cheekbones, fine wrinkled and hyperpigmented skin around the eyes, agenesis of the mammary glands in women. A clinical triad of signs is characteristic: hypotrichosis/atrichosis (thin, light, dry hair); hypodontia/anodontia (conical teeth); hypohidrosis/anhidrosis (a condition that threatens the death of a child due to hyperthermia). The authors presented a clinical case of hereditary Christ – Siemens – Touraine syndrome in a newborn child. The documentation was used when writing the article, we used the medical history of the department of pathology of newborn children and young children of Tyumen regional clinical hospital No. 2 and was analyzed scientific articles about this theme in the open scientific databases, such as PubMed, Elsevier, Springer and Russian scientific electronic library. The presence of specific phenotypic and clinical signs makes it possible to diagnose the syndrome immediately after birth. Based on the data of medical history, a burdened genealogical history, the initial patient examination allowed to identify numerous stigmas of dysembryogenesis and malformations that confirmed the rare hereditary Christ – Siemens – Touraine syndrome. Christ-Siemens-Touraine syndrome is a risk factor for skin diseases, respiratory system and teeth, which must be taken into account for early diagnosis and determination of further patient management tactics by a pediatrician, dermatologist and dentist.

Keywords: Christ – Siemens – Touraine syndrome, X-linked hypohidrotic dysplasia, ectodysplasin-A, newborn baby, congenital hereditary diseases

For citation: Vaganova VS, Gordeychuk SN, Kireu AZ, Malinina EI, Khramova EB. Rare disease in neonatology: Ectodermal dysplasia as Christ – Siemens – Touraine syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):230–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-356>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термин «эктодермальная дисплазия» (ЭД) относится к гетерогенной группе редких врожденных наследственных заболеваний, влияющих на нормальное развитие двух или более эктодермальных структур, включая кожу, зубы, волосы, ногти и эндокринные железы [1]. К настоящему времени описано более 180 различных типов ЭД на основе фенотипа и характера их наследования [2]. Различают две основные формы эктодермальной дисплазии в зависимости от наличия или отсутствия потовых желез: ангидротическую – синдром Клоустона и гипогидротическую – синдром Криста – Сименса – Турена [3]. Также существует несколько типов наследования эктодермальной дисплазии: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный и X-сцепленный тип наследования [4]. Наиболее частым проявлением заболевания является синдром Криста – Сименса – Турена (второе название – X-сцепленная эктодермальная гипогидротическая дисплазия) – генетически обусловленное заболевание, гипогидротическая форма эктодермальной дисплазии, в результате которого нарушается формирование эктодермального зародышевого листка еще во внутриутробном периоде [5]. Впервые синдром был описан в 1848 г. J. Touraine, затем в 1913 г. – немецким стоматологом J. Christ и в 1929 г. – немецким дерматологом H. Siemens [6]. Синдром является X-сцепленным рецессивным заболеванием с преимущественным поражением лиц мужского пола, женщины же являются носителями [7]. Встречаемость заболевания значительно варьируется: от 1 случая на 10 000 всех новорожденных детей, у женщин частота носителей оценивается от 17 на 100 000 [8] до 1,6–22 на 100 000 всех новорожденных [9]. Развитие синдрома связано с мутацией гена EDA1 в локусе Xq12-q13, кодирующего синтез белка эктодисплазина-A – трансмембранного сигнального протеина, относящегося к семейству ФНО (фактор некроза опухоли), и рецептором EDAR во время развития

эктодермальных органов [10, 11]. В результате мутации нарушаются эпителиальные и мезенхимальные взаимодействия, что приводит к отсутствию регуляции образования эпителиальных придатков: потовых желез, зубов, кожи, ногтей [12, 13]. Диагностировать заболевание возможно уже при рождении ребенка с помощью сбора генеалогического анамнеза, физикального осмотра, фенотипических данных и генетических исследований (кариотипирование) [14]. X-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия – наиболее распространенная форма ЭД, составляющая 90% от всех форм, имеющая характерные внешние проявления [15]. Несмотря на то что проявления эктодермальной дисплазии можно увидеть с рождения (аномалии волос, ногтей, зубов), полная клиническая картина проявляется в подростковом периоде. Существует фенотипическая триада признаков, характеризующих синдром КСТ: гипотрихоз/атрихоз; гиподонтия/анодонтия; гипогидроз/ангидроз, также следует отметить наличие ладонно-подошвенного гиперкератоза, характерного именно для гипогидротической эктодермальной дисплазии [16, 17]. Гипо-/атрихоз проявляется в виде ланугообразного роста волос, тонких редких светлых волос на голове и бровях вплоть до полной алопеции [18]. Проявление гиподонтии в виде конической формы резцов, замедленное прорезывание зубов, недоразвитие альвеолярных дуг [19]. Гипогидроз – снижение или отсутствие потовых желез, вследствие чего ребенок имеет сухую кожу [20]. Наиболее характерные для данного синдрома стигмы дизэмбриогенеза: большой лоб с выступающими надбровными дугами и лобными буграми; западающая переносица; маленький седловидный нос с гипоплазией крыльев; периорбитальные морщины и гиперпигментация, полные вывернутые губы, западающие щеки, оттопыренные деформированные уши («уши сатира», «кошачьи уши») – «ангидротическое лицо» [21]. Недоразвитие экзокринных желез (слюнных, слезных, сальных, подслизистых, мейбомиевых и молочных желез) способствует возникновению атрофического

ринита, хронических кожных заболеваний, сухого кератоконъюнктивита, хронического гастрита и язвенной болезни, а у женщин – трудностей с грудным вскармливанием [22, 23]. Вследствие гипогидроза у пациентов нарушен процесс терморегуляции, потоотделение может происходить частично (на ладонях, подошвах) либо не быть совсем, происходит избыточное накопление тепла в организме без возможности выхода наружу, из-за чего может развиться гипертермия, тепловая болезнь (тепловое истощение, тепловой удар) или смерть [24]. Вследствие нарушения работы желез пациенты склонны к повторным заболеваниям респираторного тракта и гипертермии в неонатальном периоде, что должно вызывать особенную настороженность у педиатров [25].

В основном лечение заболевания симптоматическое, связанное с устранением дефектов. Гиподонтия – вестибулопластика, ортопедическая реабилитация пациентов – протезирование с использованием съемных конструкций, зубное протезирование с памятью формы каждые 2 года от начала постановки [26, 27, с. 309–351]. Для лечения ксероза применяются блокаторы кальционеврина, антигистаминные препараты, эмоленды на гидрофильной основе пожизненно [28]. Немаловажное значение в реабилитации детей служат курсы психотерапии, т. к. пациент начинает понимать, что его внешность необычна для людей, возможны насмешки со стороны окружающих, что приводит к замкнутости и социальной дезориентации, отсутствию уверенности в себе. Также важна поддержка для родителей, их дети нуждаются в большей заботе и наблюдении за ними, что может негативно сказаться на их психике [29].

По данным исследователей, имеется успешный опыт пренатального лечения генетического дефицита сигнальной молекулы эктодисплазина-A1 у пациентов с синдромом Криста – Сименса – Турена путем интраамниотического введения замещающего белка, который индуцировал развитие функциональных потовых желез, мейбомиевых желез и дополнительных зародышей зубов [30, 31].

В статье представлен клинический случай наследственного синдрома Криста – Сименса – Турена у новорожденного ребенка.

При написании статьи использовалась медицинская документация (медицинская карта стационарного больного, находившегося на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных детей и детей раннего возраста ГБУЗ ТО «ОКБ №2» в декабре 2022 г.); проводился анализ литературы по данной патологии в открытых электронных научных базах данных PubMed, Elsevier, Springer и баз данных российской научной библиотеки Elibrary.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик В. на 4-е сут. жизни в присутствии законного представителя переведен из роддома в отделение патологии новорожденных детей и детей раннего возраста ГБУЗ ТО «ОКБ №2» для госпитализации с целью дальнейшего обследования, лечения и выхаживания.

Анамнез жизни: мальчик В. родился 09.12.2022 г. от третьей беременности на фоне отягощенного акушерского

анамнеза, эктодермальной гипогидротической дисплазии у матери (синдром Криста – Сименса – Турена), в 36 нед. – бактериурия. Наследственность отягощена по материнской линии – у мамы синдром Криста – Сименса – Турена. Срочные роды в 40,4 нед., головное предлежание. Вес при рождении 3 300 г, длина 52 см, окружность груди 34 см, окружность головы 34 см. К груди в родильном зале приложен не был в связи с гипогалактией у мамы, находился на искусственном вскармливании. При рождении состояние средней степени тяжести за счет болевого синдрома, неврологической симптоматики, новорожденный переведен в палату интенсивной терапии сразу же после рождения (ГБУЗ ТО «Родильный дом №3»). При обследовании: С-реактивный белок (СРБ) от 10.12.2022 г. 13,5 мг/л (значительно выше нормы). На 4-е сут. жизни в экстренном порядке перевод в отделение патологии новорожденных детей и детей раннего возраста ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» с диагнозом «Кровоизлияния в кожу у новорожденного. Риск развития внутриутробной инфекции (ВУИ). Неонатальная желтуха. Синдром Криста – Сименса – Турена?». Объективный статус при поступлении: общее состояние средней степени тяжести. На осмотр реагирует активно, двигательная активность в полном объеме. Физиологические рефлексы новорожденных вызываются, дистония мышечного тонуса. Склеры иктеричные. Субконъюнктивальное кровоизлияние обоих глаз. Сухость губ. Кожные покровы иктеричны (2–3 зоны) на бледно-розовом фоне. Петехиальная сыпь на волосистой части головы и лице, геморрагическая сыпь по типу «черничного пирога» (рис. 1). Лимфоузлы интактные. Частота дыхательных движений 42/мин. Сатурация 99%. Дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 143/мин. Пульс ритмичный. Тоны сердца ясные, ритмичные. Стигмы дизэмбриогенеза: увеличена лобная доля, надбровные дуги, запавшая переносица, недоразвитые крылья носа, «птичий» нос, стигмальные мягкие уши, арахнодактилия (рис. 2, 3). Осмотрен офтальмологом, неврологом, которые не отрицают наличие синдрома Криста – Сименса – Турена, даны рекомендации. На основании данных анамнеза, клинической симптоматики, проведенных инструментальных методов исследования, осмотра узких специалистов выставлен клинический диагноз «Внутриутробная инфекция неуточненная. Церебральная ишемия 1-й степени. Дакриодистит новорожденного обоих глаз. Субконъюнктивальное кровоизлияние обоих глаз. Открытое овальное окно. ДХЛЖ. Неонатальная желтуха». Не исключается синдром Криста – Сименса – Турена.

В терапии: коррекция гемостаза, гипербилирубинемии. Ребенок получал инфузионную терапию через периферический венозный катетер (ПВК), антибактериальную терапию, проводилась фототерапия. На фоне лечения состояние улучшилось: сыпь и экхимозы в стадии разрешения, повышение активности (ребенок активнее реагирует на осмотр, больше объем активных движений), весовая кривая положительная, нормализация лабораторных показателей. Выписан 16.12.2022 г.

● **Рисунок 1.** Фенотип новорожденного с синдромом Криста – Сименса – Турена (вид спереди)

● **Figure 1.** Newborn infant who presents Christ – Siemens – Touraine syndrome phenotype (anterior view)



● **Рисунок 2.** Ребенок с эктодермальной дисплазией (вид сзади)

● **Figure 2.** Infant with ectodermal dysplasia (posterior view)



● **Рисунок 3.** Фенотип новорожденного с синдромом Криста – Сименса – Турена (вид сбоку)

● **Figure 3.** Newborn infant who presents Christ – Siemens – Touraine syndrome phenotype (lateral view)



в удовлетворительном состоянии, рекомендовано дальнейшее наблюдение участковым педиатром, консультация генетика в плановом порядке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рутинной практике врача-неонатолога, который курировал пациента, данная патология встречается впервые. В представленном клиническом случае у новорожденного мальчика наблюдаются характерные признаки генетического заболевания – синдрома Криста – Сименса – Турена, на фоне которого имели место сопутствующие патологические состояния. В результате детального обследования при поступлении в отделение ребенку был выставлен заключительный клинический диагноз. Все перечисленное требует мультидисциплинарной тактики ведения пациента (неонатолог, педиатр, невролог, офтальмолог, генетик) с целью профилактики формирования хронических нозологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практикующему врачу важно знать о клинической картине, диагностике и ведении пациента с данной патологией. Правильно выбранная тактика ведения таких пациентов позволяет снизить риски возникновения различных осложнений.

Синдром Криста – Сименса – Турена является провоцирующим фактором возникновения заболеваний кожи, дыхательной системы и зубов, что вызывает интерес не только педиатров, но и дерматологов и стоматологов. Знание синдрома Криста – Сименса – Турена в практике врача-неонатолога и педиатра помогает раннему диагностированию, назначению правильного лечения и ведению пациента. Необходим мультидисциплинарный подход в ведении детей с данным заболеванием.

Поступила / Received 19.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2024
Принята в печать / Accepted 20.08.2024

Список литературы / References

1. Yu K, Huang C, Wan F, Jiang C, Chen J, Li X et al. Structural insights into pathogenic mechanism of hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by ectodysplasin A variants. *Nat Commun*. 2023;14(1):767. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36367-6>.
2. Peschel N, Wright JT, Koster MI, Clarke AJ, Tadini G, Fete M et al. Molecular Pathway-Based Classification of Ectodermal Dysplasias: First Five-Yearly Update. *Genes*. 2022;13(12):23–27. <https://doi.org/10.3390/genes13122327>.
3. Salinas CF, Jorgenson RJ, Wright JT, DiGiovanna JJ, Fete MD. 2008 International Conference on Ectodermal Dysplasias Classification: conference report. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(9):1958–1969. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32882>.
4. Shamim H, Hanif S. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(10):e46530. <https://doi.org/10.7759/cureus.46530>.
5. Nguyen-Nielsen M, Skovbo S, Svaneby D, Pedersen L, Fryzek J. The prevalence of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) in Denmark, 1995–2010. *Eur J Med Genet*. 2013;56(5):236–242. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.01.012>.
6. Кузнецова МА, Каральская ЖЖ. Синдром Криста – Сименса – Турена (эктодермальная дисплазия ангидротическая). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(3):670–672. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2011/3/670>.
7. Кузнецова МА, Каральская ЖЖ. Christ – Siemens – Touraine syndrome (ectodermal anhydrotic dysplasia). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(3):670–672. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2011/3/670>.
8. Музычина АА, Бугоркова ИА, Тутова КС, Музычина АВ. Синдром Криста – Сименса – Турена у ребенка (клинический случай). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2019;24(2):117–120. Режим доступа: <http://journal.ak-gin.org/index.php/mspf/article/view/146>.
9. Muzychina AA, Bugorkova IA, Tutova KS, Muzychina AV. Christ-Siemens-Touraine syndrome in a child (clinical case). *Medical and Social Problems* 1995–2010. *Eur J Med Genet*. 2013;56(5):236–242. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.01.012>.

- of the Family. 2019;24(2):117–120. (In Russ.) Available at: <http://journal.ak-gin.org/index.php/mspf/article/view/146>.
8. Kumar A, Thomas P, Muthu T, Mathayoth M. Christ-Siemens-Touraine Syndrome: A Rare Case Report. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(1):102–104. https://doi.org/10.4103/jpbsJPBS_36_18.
 9. Peschel N, Wright JT, Koster MI, Clarke AJ, Tadini G, Fete M et al. Molecular Pathway-Based Classification of Ectodermal Dysplasias: First Five-Yearly Update. *Genes.* 2022;13(12):2327. <https://doi.org/10.3390/genes13122327>.
 10. Chen H. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. In: Chen H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Springer Science + Business Media; 2012, pp. 1125–1130. Available at: <https://link.springer.com/referencework/10.1007/978-1-4614-1037-9>.
 11. Yu K, Huang C, Wan F, Jiang C, Chen J, Li X et al. Structural insights into pathogenic mechanism of hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by ectodysplasin A variants. *Nat Commun.* 2023;14(1):767. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36367-6>.
 12. Пономарев АЗ, Игиталиев ШН, Буцан СБ, Лебедев ВВ, Поляков АВ, Миловинова ТБ. Эктодермальная дисплазия. Систематический обзор. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.* 2021;1(1):194–203. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.01.25>.
Ponomarev AE, Yigitalev SN, Butsan SB, Lebedev VV, Polyakov AV, Milovidova TB. Ectodermal dysplasia. Systematic review. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences.* 2021;1(1):194–203. (In Russ.) <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.01.25>.
 13. Dorgaleleh S, Naghipoor K, Hajimohammadi Z, Oladnab M. Molecular basis of ectodermal dysplasia: a comprehensive review of the literature. *Egypt J Derm Venerol.* 2021;41(2):55–66. https://doi.org/10.4103/ejdv.ejdv_54_20.
 14. Wright JT, Fete M, Schneider H, Zinser M, Koster MI, Clarke AJ et al. Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):442–447. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61045>.
 15. Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child.* 1987;62:989–996. <https://doi.org/10.1136/adc.62.10.989>.
 16. Meshram GG, Kaur N, Hura KS. A case report of hypohidrotic ectodermal dysplasia: A mini-review with latest updates. *J Family Med Prim Care.* 2018;7(1):264–266. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_20_17.
 17. Callea M, Scalisi FC, Yavuz I, Dogan MS, Willoughby CE, Bashyam MD. (2021). HED (Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia): A Review. *J Int Dent Med Res.* 2021;14(2):785–789. Available at: <https://pure.ulster.ac.uk/en/publications/hed-hypohidrotic-ectodermal-dysplasia-a-review>.
 18. Chappidi V, Voulligonda D, Bhogavaram B, Reddy PK. Ectodermal dysplasia: Report of two cases in a family and literature review. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(3):1263–1265. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_48_19.
 19. Abdulla AM, Almaliki AY, Shakeela NV, Alkahtani Z, Alqahtani MA, Sainudeen S, Shamsuddin SV. Prosthodontic Management of a Pediatric Patient with Christ-Siemens-Touraine Syndrome: A Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019;12(6):569–572. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1697>.
 20. Priyanka SJ, Madarkar M, Balachandra A, Gupta A. Dermoscopy Deduced “Neither Pilus Nor Pores”: Christ-Siemens-Touraine Syndrome. *Ind J Paediatr Derm.* 2020;21(3):224–228. https://doi.org/10.4103/ijpd.IJPD_115_18.
 21. Körber L, Schneider H, Fleischer N, Maier-Wohlfart S. No evidence for preferential X-chromosome inactivation as the main cause of divergent phenotypes in sisters with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01735-2>.
 22. Васина ТН, Зубцова ТИ, Ставцева СН, Чистякова ЕА. Синдром Криста – Сименса – Турена. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013;1(3):31–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-krista-simensa-turena>.
Vasina TN, Zubtsova TI, Stavtseva SN, Chistyakova EA. Christ – Siemens – Touraine syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2013;1(3):31–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-krista-simensa-turena>.
 23. Иванова ИН, Сердюкова ЕА, Иконникова ТИ. Ангидротическая эктодермальная дисплазия. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;15(3):17–19. <https://doi.org/10.17816/dv36642>.
Ivanova IN, Serdyukova EA, Ikonnikova TI. Anhydrotic ectodermal dysplasia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;15(3):17–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv36642>.
 24. Massey H, House J, Tipton M. Thermoregulation in Ectodermal Dysplasia: A Case Series. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22):4514. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224514>.
 25. Blüschke G, Nüsken KD, Schneider H. Prevalence and prevention of severe complications of hypohidrotic ectodermal dysplasia in infancy. *Early Hum Dev.* 2010;86(7):397–399. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.04.008>.
 26. Галонский ВГ, Тарасова НВ, Чернов ВН, Градобоев АВ. Особенности съемного зубного протезирования у детей и подростков с врожденной адентией и эктодермальной дисплазией. *Проблемы стоматологии.* 2020;16(1):98–107. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-98-107>.
Galonsky VG, Tarasova NV, Chernov VN, Gradoboev AV. Features of overdenture tooth replacement in children and adolescents with congenital adentia and ectodermal. *Actual Problems in Dentistry.* 2020;16(1):98–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-98-107>.
 27. Галонский ВГ, Радкевич АА, Чернов ВН. Отдаленные морфологические и функциональные результаты ортопедической реабилитации больных с эктодермальной дисплазией и полной врожденной адентией. В: Ушницкий ИД (ред.). *Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия), Якутск, 17 июня 2020 года.* Якутск: Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова; 2020.
 28. Старцева ЕЮ, Боброва ОВ, Летьева ОИ, Зиганшин ОР, Закомолдина КК. Клинический опыт наблюдения и тактика ведения пациента с эктодермальной ангидротической дисплазией. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2021;24(2):179–186. <https://doi.org/10.17816/dv64274>.
Startseva EY, Bobrova OV, Letyeva OI, Ziganshin OR, Zakomoldina KK. Clinical experience of observation and tactics of management of a patient with ectodermal anhydrotic dysplasia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2021;24(2):179–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv64274>.
 29. Родионова АД. Психологические факторы, влияющие на психологические аспекты отношений родителей к ребенку, страдающему наследственным заболеванием. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.* 2020;(196):203–211. <https://doi.org/10.33910/1992-6464-2020-196-203-211>.
Rodionova AD. Psychological factors affecting the psychological aspects of the relationship of parents to a child suffering from a hereditary disease. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities & Sciences.* 2020;(196):203–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.33910/1992-6464-2020-196-203-211>.
 30. Wohlfart S, Meiller R, Hammersen J, Park J, Menzel-Severing J, Melichar VO et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1288-x>.
 31. Schneider H. Ectodermal dysplasias: New perspectives on the treatment of so far intractable genetic disorders. *Front Genet.* 2022;13:1000744. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1000744>.

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Гордийчук, А.З. Киреу

Написание текста – В.С. Ваганова, С.Н. Гордийчук, Е.И. Малинина, Е.Б. Храмова

Обзор литературы – В.С. Ваганова

Анализ материала – В.С. Ваганова, А.З. Киреу

Редактирование – Е.И. Малинина, С.Н. Гордийчук, Е.Б. Храмова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Б. Храмова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana N. Gordiychuk, Alexandra Z. Kireu

Text development – Veronika S. Vaganova, Svetlana N. Gordiychuk, Elena I. Malinina, Elena B. Khramova

Literature review – Veronika S. Vaganova

Material analysis – Veronika S. Vaganova, Alexandra Z. Kireu

Editing – Svetlana N. Gordiychuk, Elena I. Malinina, Elena B. Khramova

Approval of the final version of the article – Elena B. Khramova

Информация об авторах:

Ваганова Вероника Сергеевна, студент Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; VaganovaVeronika@yandex.ru

Гордийчук Светлана Николаевна, 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; svgordiyuchuk@mail.ru

Киреу Александра Зауровна, заведующая отделением патологии новорожденных детей и детей раннего возраста, Областная клиническая больница №2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; malininaele@rambler.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; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; malininaele@mail.ru

Храмова Елена Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней и поликлинической педиатрии Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; doctor.khramova@gmail.com

Information about the authors:

Veronika S. Vaganova, Student of the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; VaganovaVeronika@yandex.ru

Svetlana N. Gordiychuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases and Polyclinic Pediatrics at the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; svgordiyuchuk@mail.ru

Alexandra Z. Kireu, Head of the Department of Pathology of Newborn Children and Young Children, Regional Clinical Hospital No. 2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia; malininaele@rambler.ru

Elena I. Malinina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases and Polyclinic Pediatrics at the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; malininaele@mail.ru

Elena B. Khramova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases and Polyclinic Pediatrics of the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; doctor.khramova@gmail.com

Особенности индексов жирных кислот в оценке метаболических нарушений у подростков с ожирением

О.А. Олейник^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>, oleynikoa@mail.ru

Ю.Г. Самойлова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>, samoilova_y@inbox.ru

М.В. Матвеева¹, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>, matveeva.mariia@yandex.ru

Д.В. Подчиненова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>, darvas_42@mail.ru

Л.М. Шулико¹, <https://orcid.org/0000-0001-5299-2097>, ludmila.shuliko.15@gmail.com

¹ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

² Департамент здравоохранения Томской области по организации специализированной медицинской помощи по профилю «эндокринология»; 634041, Россия, Томск, проспект Кирова, д. 41

Резюме

Введение. Популяционная стратегия современного здравоохранения направлена на профилактику ожирения и его осложнений. Исследование спектра жирных кислот является прогрессивным направлением липидомии в диагностике метаболических нарушений.

Цель. Оценить возможности расчетных индексов жирных кислот в определении риска метаболических нарушений у подростков с ожирением.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое обсервационное одномоментное сравнительное исследование. Изучаемая выборка состояла из 155 подростков в возрасте 10–15 лет. В основной группе был 101 ребенок – 45 мальчиков и 56 девочек с диагностированным ожирением экзогенно-конституционального типа, 1–2-й степени (SDS IMT +2,0–+3,0). В группу контроля вошли 54 здоровых ребенка с $-1 < \text{SDS IMT} < 1$: 28 девочек и 26 мальчиков. Расчет SDS IMT проводился с использованием компьютерной программы ВОЗ «Anthro Plus». Уровни жирных кислот в сыворотке крови определяли методом хромато-масс-спектрометрии. Полученные показатели использовали для расчета ω -3 индекса для цельной крови и для эритроцитарных клеточных мембран, ω -6/ ω -3 ЖК индекса, индекса риска развития субинтимальной воспалительной реакции (%AA / %EPA индекс), а также индекса вязкости, текучести и проницаемости клеточных мембран (%ПНЖК / %НЖК).

Результаты. У подростков с ожирением прослеживались значимо более низкие уровни полиненасыщенных жирных кислот и более высокое содержание некоторых мононенасыщенных ω -7 и ω -9 жирных кислот, а также основных представителей семейства насыщенных жирных кислот. Показатели ω -3 индекса как для цельной крови, так и для мембран эритроцитов были статистически значимо снижены в основной группе. Индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции и индекс %ПНЖК/%НЖК имели высокие значения у мальчиков и у девочек обеих групп. ω -6/ ω -3 индекс на фоне ожирения был повышен только у мальчиков. Активность дельта-6-десатуразы статистически значимо между группами не различалась.

Выводы. Представленные индексы (ω -3 индекс, индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции, ω -6/ ω -3 индекс, индекс полиненасыщенные / насыщенные ЖК, индекс ω -6 десатуразной активности) требуют дополнительного изучения и конкретизации условий применения, референсных значений и правил интерпретации, особенно в детской популяции.

Ключевые слова: жирные кислоты, омега-3 индекс, дети, ожирение, эйкозапентаеновая кислота, арахидоновая кислота, метаболические нарушения

Благодарности: Работа поддержана грантом Российского научного фонда в рамках конкурса 2023 года «Проведение инициативных исследований молодыми учеными» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными по соглашению № 23-75-01034 от 14.08.2023 по теме «Использование профилей липидомии для создания прогностической модели реализации фенотипа ожирения у детей и подростков» (руководитель проекта – к.м.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Д.В. Подчиненова).

Для цитирования: Олейник ОА, Самойлова ЮГ, Матвеева МВ, Подчиненова ДВ, Шулико ЛМ. Особенности индексов жирных кислот в оценке метаболических нарушений у подростков с ожирением. *Медицинский совет*. 2024;18(19):236–244. <https://doi.org/10.21518/ms2024-355>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of fatty acid indices in the assessment of metabolic disorders in obese adolescents

Oksana A. Oleynik^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>, oleynikoa@mail.ru

Iuliia G. Samoilova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>, samoilova_y@inbox.ru

Mariia V. Matveeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>, matveeva.mariia@yandex.ru

Daria V. Podchinenova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>, darvas_42@mail.ru

Lyudmila M. Shuliko¹, <https://orcid.org/0000-0001-5299-2097>, ludmila.shuliko.15@gmail.com

¹ Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

² Department Healthcare of the Tomsk Region for the Organization of High-tech Medical Care in the Profile "Endocrinology"; 41, Kirov Ave, Tomsk, 634041, Russia

Abstract

Introduction. The population strategy of modern healthcare is aimed at preventing obesity and its complications. The study of the spectrum of fatty acids is a progressive direction of lipidomics in the diagnosis of metabolic disorders.

Aim. To evaluate the possibilities of calculated fatty acid indices in determining the risk of metabolic disorders in obese adolescents.

Materials and methods. Single-center observational single-stage comparative study. The study sample consisted of 155 adolescents aged 10–15 years. The main group was represented by 101 participants – 45 boys and 56 girls with diagnosed obesity of exogenous constitutional type, 1–2 degrees (SDS BMI +2,0–+3,0). The control group included 54 healthy children with -1<SDS BMI <1: 28 girls and 26 boys. The calculation of SDS BMI was carried out using the WHO computer program "Anthro Plus" for the age category from 5 to 19 years. The levels of fatty acids in the blood serum were determined by chromatomass spectrometry.

Results. Significantly lower levels of polyunsaturated fatty acids and higher content of some monounsaturated ω -7 and ω -9 fatty acids, as well as the main representatives of the saturated fatty acid family, were observed in obese adolescents. The values of the ω -3 index, both for whole blood and for erythrocyte membranes, were statistically significantly reduced in the main group. Subintimal inflammatory reaction risk index and PUFA % index/%NLC had high values in boys and girls of both groups. The ω -6/ ω -3 index on the background of obesity was increased only in boys. The activity of delta-6-desaturase did not differ statistically significantly between the groups.

Conclusions. The presented indices (ω -3 index, risk index of subintimal inflammatory reaction, ω -6/ ω -3 index, polyunsaturated/saturated LC index, ω -6 desaturase activity index) require additional study and specification of application conditions, reference values and interpretation rules, especially in the pediatric population.

Keywords: fatty acids, omega-3 index, children, obesity, eicosapentaenoic acid, arachidonic acid, metabolic disorders

Acknowledgment: The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation within the framework of the 2023 competition "Conducting initiative research by young scientists" of the Presidential Program of research projects implemented by leading scientists, including young scientists: under agreement No. 23-75-01034 dated August 14, 2023 on the topic "Using lipidomics profiles to create a prognostic model for the implementation of the obesity phenotype in children and adolescents" (project leader – Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Central Research laboratory Daria V. Podchinenova).

For citation: Oleynik OA, Samoilova IG, Samoilova IG, Matveeva MV, Podchinenova DV, Shuliko LM. Features of fatty acid indices in the assessment of metabolic disorders in obese adolescents. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):236–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-355>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным инициативы Всемирной организации здравоохранения по эпиднадзору за детским ожирением (Childhood obesity surveillance initiative) избыточная масса тела, в том числе ожирение, выявлена у 29% детей в возрасте 7–9 лет¹. Ожирение у детей сопряжено с ранним развитием осложнений: дислипидемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии. Связь избыточного веса с сердечно-сосудистой патологией прослеживается у детей уже с 10–12 лет [1]. Исследование уровней жирных кислот (ЖК) в крови у детей может быть информативным методом как для определения факторов риска, диагностики метаболических нарушений, так и для контроля программы питания на индивидуальном уровне. Доказано множество эффектов изменения жирнокислотного баланса для здоровья в детском возрасте: влияние полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на регуляцию роста, иммунных

процессов, нервную систему, негативные последствия липотоксичности и т.д. [2, 3]. Известно об изменениях профиля ЖК в зависимости от специфики метаболизма и питания. Так, пиковое содержание ПНЖК приходится на период новорожденности и снижается по мере взросления. Для насыщенных жирных кислот (НЖК) характерна обратная тенденция – повышение уровней в пубертатном периоде [4]. Помимо прямого определения уровней ЖК, качественная и количественная оценка спектра ЖК проводится путем применения индексов и соотношений.

Омега-3 индекс (ω -3 индекс) – это сумма процентного содержания эйкозапентаеновой (ЕРА) и докозагексаеновой (ДНА) ПНЖК от общего количества ЖК [5].

Соотношение эйкозапентаеновой и арахидоновой (АА) кислот рассматривается как маркер хронического воспаления. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что более низкое соотношение ЕРА/АА связано с повышенным риском развития субинтимальной воспалительной реакции [6].

Считается, что дисбаланс уровней омега-6 и омега-3 незаменимых ЖК (ω -6/ ω -3 индекс) с преобладающим

¹ Report on the fifth round of data collection, 2018–2020: WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6594-46360-67071>.

содержанием ω -6 ПНЖК, который присутствует в современных диетах, вовлечен в патогенез хронических заболеваний, оказывает сильное протромботическое и провоспалительное действие, что способствует распространности атеросклероза, ожирения и диабета. При этом, наоборот, более низкое значение индекса за счет более высокого содержания ω -3 ПНЖК связано с противовоспалительным эффектом и снижением кардиоваскулярного риска [7, 8].

ЖК фосфолипидов участвуют в обеспечении гомеостатической функции клеточных мембран путем регуляции их вязкости, текучести и проницаемости [9]. Липидный бислой тканеспецифический и необходимое состояние мембраны обеспечиваются определенным соотношением между НЖК и ПНЖК в гидрофобных хвостах полярных липидов (индекс ПНЖК/НЖК) [10].

Обладающая кардиопротекторными свойствами дигомо-гамма-линоленовая-6 (DGLA) ПНЖК является преимущественно эндогенным продуктом, синтезируется ферментом дельта-6-десатуразой из линолевой кислоты (LA), содержащейся в растительных маслах. Индекс ω -6 десатуразной активности основан на соотношении этих кислот и отражает эффективность выработки DGLA [11, 12].

Однако в детской популяции использование спектра ЖК в получении прогностических параметров (индексы, соотношения) развития метаболических нарушений на фоне ожирения недостаточно изучено.

Цель – оценить возможности расчетных индексов ЖК в определении риска метаболических нарушений у подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России № 8459/2 от 28.10.2020. Дизайн исследования: одноцентровое наблюдательное одномоментное сравнительное. Изучаемая выборка состояла из 155 подростков. Протокол исследования предусматривал получение информированного согласия от всех исследуемых. Основная группа представлена 101 участником – 45 мальчиков и 56 девочек, соответствующих критериям включения: возраст 10–15 лет, диагностированное ожирение экзогенно-конституционального типа 1–2-й степени (SDS IMT +2,0–+3,0). В группу контроля вошли 54 здоровых ребенка с $-1 < \text{SDS IMT} < 1$: 28 девочек и 26 мальчиков в возрасте 10–15 лет. Критерии исключения: вторичные формы ожирения, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, соматические заболевания в острой форме или клинически значимая хроническая патология, использование лекарственных препаратов, влияющих на липидный обмен, препаратов ПНЖК.

Расчет SDS IMT проводился с использованием компьютерной программы ВОЗ «Anthro Plus» для возрастной категории от 5 до 19 лет, вводными данными для программы служили пол, возраст, вес и рост исследуемых.

От всех участников исследования были получены образцы венозной крови для последующего определения уровней ЖК в сыворотке методом

хромато-масс-спектрометрии на детекторе Agilent 7000B, объем одной пробы 2 мкл, ввод с делением потока 1:5. Спектр определяемых показателей включал в себя:

■ ПНЖК ω -3 и ω -6 ЖК: линоленовая (18:3n3), докозапентаеновая (22:5n3), докозагексаеновая (22:6n3), эйкозапентаеновая (20:5n3), линолевая (18:2n6), гамма-линоленовая (18:3n6), дигомо-гамма-линоленовая (20:3n6), арахидоновая (20:4n6);

■ НЖК: декановая (10:0), лауриновая (12:0), миристиновая (14:0), пальмитиновая (16:0), стеариновая (18:0), арахидоновая (20:0), бегеновая (22:0), лигноцериновая (24:0), маргариновая (гептадекановая) (17:0);

■ мононенасыщенные (МНЖК) ω -5, ω -7, ω -9 ЖК: миристинолевая (14:1n5), пальмитолеиновая (16:1n7), олеиновая (18:1n9), нервоновая (24:1n9), эйкозатриеновая (мидовая) (20:3n9);

■ МНЖК и НЖК с нечетным числом атомов углерода: пентадекановая (15:0), маргариновая (ММА), генэйкозановая кислота (15:0), трикозановая (23:0), гептадеценная (17:1n7);

■ мультиметилразветвленные ЖК: фитановая (3,7,11,15-тетраметилгексадекановая) кислота;

■ трансжирные кислоты: элаидиновая (18:1n9t), линоэлаидиновая.

Полученные показатели использовали для расчета ω -3 индекса для цельной крови и для эритроцитарных клеточных мембран, ω -6/ ω -3 ЖК индекса, индекса риска развития субинтимальной воспалительной реакции (%AA/%EPA индекс), а также индекса вязкости, текучести и проницаемости клеточных мембран (%ПНЖК/%НЖК).

Статистическая информация по собранным данным была получена с помощью IBM SPSS Statistics 20 (русская версия). Проверку на нормальность распределения признаков осуществляли с использованием критерия Шапиро – Вилка. Сравнение несвязанных выборок проводили с применением U-критерия Манна – Уитни. На последнем этапе статистической обработки проводили оценку взаимосвязи между количественными признаками, использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Основная группа была представлена подростками с ожирением 1-й и 2-й степени (SDS IMT³ +2,0).

Характеристики сформированных групп изложены в *табл. 1*.

Как у мальчиков, так и у девочек с ожирением прослеживались значимо более низкие уровни ПНЖК: докозапентаеновой, дигомо-гамма-линоленовой, арахидоновой и докозатетраеновой. А также более высокое содержание пальмитоолеиновой ω -7 МНЖК, олеиновой ω -9 МНЖК, пальмитиновой стеариновой, арахидоновой и бегеновой НЖК. Подробно данные представлены в *табл. 2* и *3*.

Основная группа мальчиков достоверно значимо отличалась повышенным содержанием линоленовой, трикозановой и элаидиновой ЖК и сниженным уровнем докозагексаеновой ω -3 ПНЖК (*табл. 2*).

- **Таблица 1.** Характеристика обследованных групп (Me [Q1; Q3])
 ● **Table 1.** Characteristics of the examined groups (Me [Q1; Q3])

Название / показатель	Основная группа (n = 101)		Группа контроля (n = 54)	
	Ожирение 1–2-й ст. 2,0 < SDS IMT < 3,0		Нормальная масса тела -1 < SDS IMT < 1	
	Мальчики (n = 45)	Девочки (n = 56)	Мальчики (n = 26)	Девочки (n = 28)
Возраст, лет	13,00 [10,00; 16,00]	14,00 [11,50; 14,00]	14,50 [10,00; 16,00]	13,50 [10,75; 16,00]
Рост, м	165,8 [158,0; 170,1]	160,5 [157,0; 166,5]	166,5 [151,3; 172,8]	160,5 [156,0; 165,0]
Вес, кг	88,0 [74,2; 91,7]*	90,0 [75,4; 104,8]*	66,5 [60,8; 71,5]*	49,5 [45,0; 54,0]*
ИМТ, кг/м ²	29,3 [25,0; 32,3]	32,4 [29,2; 36,1]	18,2 [16,9; 21,2]	16,3 [16,0; 16,6]
SDS роста	1,04 [-0,67; 1,35]	0,59 [0,07; 1,58]	-0,73 [-1,82; -0,06]	0,43 [0,18; 1,00]
SDS IMT	2,88 [2,05; 3,01]*	2,93 [2,09; 2,95]*	0,75 [-0,80; 0,56]*	0,32 [0,15; 0,49]*
ОТ, см	95,5 [74,0; 106,5]*	99,0 [82,5; 110,0]*	59,0 [52,3; 77,3]*	56,0 [54,0; 58,0]*
ОБ, см	109,5 [88,8; 116,0]*	112,0 [95,5; 125,0]*	72,5 [68,3; 86,8]*	68,5 [68,0; 69,0]*

Примечание. Ме – медиана, Q1, Q3 – нижний, верхний квартили; ИМТ – индекс массы тела; SDS роста (standard deviation score) – число стандартных отклонений фактического роста от популяционного среднего; SDS IMT (standard deviation score) – число стандартных отклонений фактической величины ИМТ от популяционного среднего; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; * – значимость различий между группами (U-критерий Манна – Уитни, различия значимы при $p < 0,05$).

У девочек на фоне ожирения, по сравнению с группой контроля, были повышены лигноцериновая и маргарино-вая НЖК (табл. 3).

Омега-3 индекс как для цельной крови, так и для мембран эритроцитов был статистически значимо снижен в основной группе у мальчиков и у девочек (табл. 4, 5).

Индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции у мальчиков и у девочек обеих групп был повышен. Наиболее высокие значения индекса были обнаружены у девочек группы сравнения (табл. 4, 5).

На фоне ожирения у мальчиков ω -6/ ω -3 индекс был выше относительно значений в группе контроля. В группах девочек значения индекса значимо не различались (табл. 4, 5).

Независимо от пола в основной группе и в группе сравнения индекс ПНЖК / НЖК указывал на повышение вязкости, снижение текучести и проницаемости клеточных мембран. Активность дельта-6-десатуразы статистически значимо не различалась между группами у исследуемых мужского и женского пола (табл. 4, 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлены значимые различия по содержанию в крови ЖК у подростков с ожирением по сравнению с группой детей с нормальным весом. Подтвердилась закономерность снижения уровней незаменимых ПНЖК и повышения НЖК у подростков при ожирении [13, 14]. В то же время группы не отличались по индексу ПНЖК / НЖК, характеризующему стабильность мембран клеток, их транспортные свойства [15]. Текучесть

мембран в том числе влияет на активность иммунокомпетентных клеток [16]. Такая модификация профиля ЖК уже прослеживалась у здоровых подростков и предположительно была связана с регионарными особенностями питания [17]. Высококалорийные диеты с низким содержанием клетчатки, перенасыщенные жирными кислотами и сахарами, являются первостепенной причиной экзогенно-конституционального ожирения [18].

ЖК могут отражать не только алиментарный статус, но и влиять на состояние углеводного обмена. Избыточное накопление свободных жирных кислот является одним из основных механизмов развития резистентности к инсулину при ожирении [19]. Через активацию серин-треониновых протеинкиназ блокируется сигнальный путь инсулина. С другой стороны, возникает потребность в высокой скорости секреции инсулина, что приводит к постепенному истощению бета-клеток поджелудочной железы [20]. У детей с ожирением и инсулинорезистентностью (НОМА-IR >2,5) содержание ненасыщенных жирных кислот в плазме крови было снижено [21]. Также защитная роль ω -3 ПНЖК в отношении риска инсулинорезистентности у детей замечена в работе S. Marth et al., но при высоких уровнях арахидоновой ω -6 ПНЖК отмечался обратный эффект [22]. Содержание арахидоновой кислоты в нашем исследовании у мальчиков и девочек с ожирением было значимо снижено, по сравнению с подростками с нормальным весом. Возможно, это обусловлено адаптивным ответом бета-клеток поджелудочной железы на повышенное содержание сахара в рационе. Известно, что в таких условиях происходит ремоделирование мембранных фосфолипидов, арахидоновая и докозагексаеновая кислоты

- **Таблица 2.** Развернутая оценка жирнокислотного состава крови у мальчиков обследованных групп (Me [Q1; Q3])
- **Table 2.** Complete fatty acid profile blood test in boys of the examined groups (Me [Q1; Q3])

Название / показатель	% от ЖК		p
	Ожирение 1–2-й ст. 2,0 < SDS ИМТ < 3,0 (n = 45)	Нормальная масса тела -1 < SDS ИМТ < 1 (n = 26)	
ω-3 ПНЖК			
Линоленовая (18:3n3)	0,250 [0,230; 0,278]	0,220 [0,160; 0,230]	0,011*
Эйкозапентаеновая (20:5n3)	0,08 [0,070; 0,100]	0,100 [0,040; 0,170]	0,797
Докозапентаеновая (22:5n3)	0,240 [0,213; 0,280]	0,340 [0,340; 0,430]	0,043*
Докозагексаеновая (22:6n3)	1,010 [0,880; 1,223]	2,100 [1,480; 2,210]	0,035*
ω-6 ПНЖК			
Линолевая (18:2n6)	16,360 [15,430; 19,485]	21,200 [18,810; 26,390]	0,637
Гамма-линоленовая (18:3n6)	0,110 [0,070; 0,148]	0,120 [0,110; 0,220]	0,164
Дигомо-гамма-линоленовая (20:3n6)	0,760 [0,503; 0,860]	1,030 [0,820; 1,150]	0,004*
Арахидоновая (20:4n6)	3,795 [3,428; 4,987]	7,870 [7,310; 8,550]	0,000*
ω-5 МНЖК			
Миристолеиновая (14:1n5)	0,040 [0,030; 0,95]	0,100 [0,050; 0,100]	0,020*
ω-7 МНЖК			
Докозатетраеновая (адреновая) (16:1n7)	0,340 [0,260; 0,545]	1,560 [0,830; 1,560]	<0,001*
Пальмитолеиновая (16:1n7)	1,240 [1,073; 1,540]	0,860 [0,830; 0,870]	0,001*
ω-9 МНЖК			
Олеиновая (18:1n9)	18,125 [16,470; 18,855]	13,870 [13,680; 13,870]	<0,001*
Нервоновая (24:1n9)	1,895 [1,750; 2,050]	1,810 [1,790; 2,280]	0,716
Эйкозатриеновая (мидовая) (20:3n9)	0,040 [0,030; 0,050]	0,040 [0,040; 0,070]	0,332
НЖК			
Декановая (10:0)	0,020 [0,010; 0,020]	0,010 [0,010; 0,020]	0,169
Лауриновая (12:0)	0,050 [0,013; 0,050]	0,020 [0,010; 0,050]	0,815
Миристиновая (14:0)	0,630 [0,490; 0,780]	0,230 [0,230; 0,480]	0,166
Пальмитиновая (16:0)	32,260 [28,268; 32,870]	25,922 [22,460; 29,010]	0,001*
Стеариновая (18:0)	16,405 [15,025; 17,520]	15,250 [13,610; 15,250]	0,002*
Арахидоновая (20:0)	0,375 [0,350; 0,400]	0,370 [0,320; 0,370]	0,053
Бегеновая (22:0)	1,410 [1,300; 1,520]	1,320 [1,270; 1,360]	0,015*
Лигноцериновая (24:0)	2,550 [2,370; 2,900]	2,550 [2,140; 2,690]	0,183
Фитановая	0,035 [0,020; 0,058]	0,060 [0,020; 0,090]	0,051
МНЖК и НЖК с нечетным числом атомов углерода			
Гептадеценовая (17:1n7)	0,080 [0,070; 0,105]	0,080 [0,060; 0,080]	0,107
Пентадекановая (15:0)	0,275 [0,208; 0,305]	0,240 [0,180; 0,340]	0,955
Маргариновая (17:0 ¹)	0,370 [0,320; 0,438]	0,380 [0,240; 0,380]	0,131
Генэйкозановая (21:0)	0,010 [0,010; 0,018]	0,02 [0,010; 0,020]	0,409
Трикозановая (23:0)	0,310 [0,250; 0,430]	0,220 [0,210; 0,320]	0,024*
Транс-ЖК			
Элаидиновая (18:1n9t)	0,055 [0,033; 0,070]	0,030 [0,030; 0,040]	0,003*
Линоэлаидиновая (18:2ct)	0,080 [0,050; 0,173]	0,140 [0,060; 0,140]	0,875

Примечание. Me – медиана, Q1, Q3 – нижний, верхний квартили p – значимость различий между группами (Z-критерий Манна – Уитни), * – различия значимы при p < 0,05.

- **Таблица 3.** Развернутая оценка жирнокислотного состава крови у девочек обследованных групп (Me [Q1; Q3])
- **Table 3.** Complete fatty acid profile blood test in girls of the examined groups (Me [Q1; Q3])

Название / показатель	% от ЖК		p
	Ожирение 1–2-й ст. 2,0 < SDS ИМТ < 3,0 (n = 56)	Нормальная масса тела -1 < SDS ИМТ < 1 (n = 28)	
ω-3 ПНЖК			
Линоленовая (18:3n3)	0,260 [0,210; 0,275]	0,190 [0,124; 0,290]	0,071
Эйкозапентаеновая (20:5n3)	0,080 [0,060; 0,080]	0,105 [0,030; 0,170]	0,459
Докозапентаеновая (22:5n3)	0,220 [0,210; 0,245]	0,395 [0,330; 0,990]	0,009*
Докозагексаеновая (22:6n3)	1,070 [0,880; 1,275]	1,790 [0,330; 2,740]	0,140
ω-6 ПНЖК			
Линолевая (18:2n6)	16,500 [14,540; 17,510]	22,600 [1,580; 26,390]	0,713
Гамма-линоленовая (18:3n6)	0,140 [0,090; 0,180]	0,180 [0,140; 20,780]	0,080
Дигомо-гамма-линоленовая (20:3n6)	0,710 [0,670; 0,880]	0,925 [0,700; 1,790]	0,038*
Арахидоновая (20:4n6)	3,880 [3,800; 4,470]	7,930 [7,310; 10,440]	0,000*
ω-5 МНЖК			
Миристолеиновая (14:1n5)	0,080 [0,050; 0,100]	0,070 [0,050; 0,110]	0,783
ω-7 МНЖК			
Докозатетраеновая (адреновая) (16:1n7)	0,440 [0,230; 0,590]	1,155 [0,830; 1,480]	<0,001*
Пальмитолеиновая (16:1n7)	1,190 [0,975; 1,480]	0,850 [0,830; 0,870]	0,001*
ω-9 МНЖК			
Олеиновая (18:1n9)	17,780 [15,980; 18,770]	13,690 [13,680; 13,700]	0,000*
Нервоновая (24:1n9)	1,870 [1,765; 1,960]	1,810 [1,790; 2,100]	0,822
Эйкозатриеновая (мидовая) (20:3n9)	0,040 [0,040; 0,050]	0,070 [0,050; 0,500]	0,069
НЖК			
Декановая (10:0)	0,020 [0,015; 0,025]	0,015 [0,010; 0,020]	0,096
Лауриновая (12:0)	0,050 [0,030; 0,110]	0,035 [0,020; 0,050]	0,904
Миристиновая (14:0)	0,820 [0,590; 1,110]	0,405 [0,330; 0,480]	0,077
Пальмитиновая (16:0)	31,780 [29,245; 32,350]	25,735 [20,450; 29,010]	0,002*
Стеариновая (18:0)	16,630 [15,770; 17,690]	14,230 [13,280; 15,290]	0,000*
Арахидоновая (20:0)	0,410 [0,400; 0,460]	0,335 [0,290; 0,400]	0,000*
Бегеновая (22:0)	1,420 [1,305; 1,530]	1,340 [1,080; 1,380]	0,015*
Лигноцериновая (24:0)	2,630 [2,415; 2,990]	2,415 [1,970; 2,710]	0,026*
Фитановая	0,060 [0,030; 0,065]	0,055 [0,020; 0,100]	0,853
МНЖК и НЖК с нечетным числом атомов углерода			
Гептадеценовая (17:1n7)	0,080 [0,070; 0,130]	0,065 [0,060; 0,080]	0,005*
Пентадекановая (15:0)	0,280 [0,250; 0,310]	0,260 [0,110; 0,340]	0,539
Маргариновая (17:0 ¹)	0,440 [0,400; 0,460]	0,275 [0,240; 0,420]	0,001*
Генэйкозановая (21:0)	0,020 [0,010; 0,035]	0,020 [0,010; 0,030]	0,377
Трикозановая (23:0)	0,350 [0,235; 0,430]	0,270 [0,170; 0,320]	0,068
Транс-ЖК			
Элаидиновая (18:1n9t)	0,050 [0,040; 0,065]	0,035 [0,030; 0,080]	0,213
Линоэлаидиновая (18:2ct)	0,100 [0,050; 0,235]	0,070 [0,020; 0,150]	0,075

Примечание. Me – медиана, Q1, Q3 – нижний, верхний квартили; p – значимость различий между группами (Z-критерий Манна – Уитни), * – различия значимы при p < 0,05.

● **Таблица 4.** Расчетные индексы и соотношения у мальчиков обследованных групп (Me [Q1; Q3])

● **Table 4.** Calculated scores and ratios in boys of the examined groups (Me [Q1; Q3])

Показатель	Группа 1 (SDS ИМТ 2,4 [2,0; 2,9]) (n = 45)	Группа 2 (SDS ИМТ 0,1 [-0,1; 0,8]) (n = 26)	p
ω-3 индекс для цельной крови (суммарно для СЖК, ЛП, КМ)	1,335 [1,230; 1,540]	2,500 [2,080; 2,650]	<0,001*
ω-3 индекс для эритроцитарных клеточных мембран	1,620 [1,520; 1,813]	2,730 [2,330; 2,870]	<0,001*
AA / EPA : (%AA / %EPA) Индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции**	51,320 [38,368; 57,260]	81,450 [63,120; 210,860]	0,025*
ω-6/ω-3 индекс	13,310 [11,400; 16,705]	11,570 [10,560; 14,000]	0,059
ПНЖК / НЖК***	0,400 [0,375; 0,558]	0,740 [0,630; 0,990]	0,001*
LA / DGLA. Индекс ω-6 десатуразной активности****	26,895 [20,125; 32,095]	18,490 [18,210; 29,900]	0,165

Примечание. Me – медиана, Q1, Q3 – нижний, верхний квартили; p – значимость различий между группами (Z-критерий Манна – Уитни); * – различия значимы при p < 0,05; СЖК – свободные жирные кислоты, ЛП – липопротеиды, КМ – клеточные мембраны; ** – индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции (риска развития осложнений ССЗ / уровня защитного резерва организма); *** – индекс вязкости, текучести и проницаемости клеточных мембран; **** – индекс ω-6 десатуразной активности (эффективности образования эндогенных ω-6 ЖК).

● **Таблица 5.** Расчетные индексы и соотношения у девочек обследованных групп (Me [Q1; Q3])

● **Table 5.** Calculated scores and ratios in girls of the examined groups (Me [Q1; Q3])

Жирные кислоты	Группа 1 (SDS ИМТ 2,4 [2,0; 2,9]) (n = 56)	Группа 2 (SDS ИМТ 0,1 [-0,1; 0,8]) (n = 28)	p
ω-3 индекс для цельной крови (суммарно для СЖК, ЛП, КМ)	1,430 [1,130; 1,690]	2,290 [1,940; 3,900]	0,001*
ω-3 индекс для эритроцитарных клеточных мембран	1,710 [1,420; 1,960]	2,530 [2,190; 4,050]	0,001*
AA / EPA : (%AA / %EPA) Индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции**	57,090 [49,290; 82,385]	136,990 [63,120; 210,860]	0,035*
ω-6/ω-3 индекс	13,310 [11,430; 15,920]	12,785 [9,270; 14,000]	0,307
ПНЖК / НЖК***	0,400 [0,390; 0,485]	0,810 [0,630; 1,160]	0,001*
LA / DGLA. Индекс ω-6 десатуразной активности****	22,610 [19,780; 24,550]	24,055 [14,730; 29,900]	0,977

Примечание. Me – медиана, Q1, Q3 – нижний, верхний квартили; p – значимость различий между группами (Z-критерий Манна – Уитни); * – различия значимы при p < 0,05; СЖК – свободные жирные кислоты, ЛП – липопротеиды, КМ – клеточные мембраны; ** – индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции (риска развития осложнений ССЗ / уровня защитного резерва организма); *** – индекс вязкости, текучести и проницаемости клеточных мембран; **** – индекс ω-6 десатуразной активности (эффективности образования эндогенных ω-6 ЖК).

подвергаются перекисному окислению, при этом увеличивается содержание пальмитолеиновой и олеиновой кислот, что также прослеживалось в группе с ожирением [9, 23].

Подростки с избытком массы тела отличались более низким ω-3 индексом, рассчитанным для цельной крови и для мембран эритроцитов. В другом исследовании подобный результат имел отчетливую связь с низким потреблением ω-3 ПНЖК с пищей [24]. Целевые значения для ω-3 индекса окончательно не утверждены. Диапазон 8–11% рассматривается как кардиопротекторный, а значения индекса менее 4% ассоциируются с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Улучшение когнитивных функций на фоне приема пищевых добавок с ω-3 ПНЖК у детей с ожирением отмечалось при более низких значениях ω-3 индекса, равным 6% [25]. В проведенном исследовании ω-3 индекс составил менее 3%, независимо от наличия ожирения и пола. При этом подростки с избытком массы тела характеризовались значимо более низкими показателями.

Омега-6/омега-3 индекс указывал на преобладание группы ω-6 ПНЖК только у мальчиков с ожирением, что указывает на риск усиления провоспалительных реакций. Показано, что коррекция дисбаланса между данными группами

ЖК играет важную роль в лечении ожирения и снижении риска смертности от сердечно-сосудистых причин [26]. Однако при рассмотрении отдельных представителей этих групп показатель отношения арахидоновой кислоты (основной провоспалительной ω-6 ЖК) к эйкозопантоеновой кислоте (основной противовоспалительной ω-3 ЖК) оказался повышен у подростков как с ожирением, так и без, независимо от пола. Кроме того, значение индекса риска развития субинтимальной воспалительной реакции оказалось наиболее высоким у девочек с нормальной массой тела.

Процесс десатурации определяет качественный и количественный профиль ПНЖК [27]. В проведенном исследовании между подростками с ожирением и без различий в активности дельта-6-десатуразы не выявлено. T. Okada et al. в 2007 г. была рассмотрена связь арахидоновой кислоты и дельта-6-десатуразы с инсулинорезистентностью у детей с избыточным весом. У большинства исследуемых сниженный уровень арахидоновой кислоты компенсировался активацией дельта-6-десатуразы. Однако у 27,1% индекс ω-6 десатуразной активности не был повышен, несмотря на низкий уровень арахидоновой кислоты и высокую концентрацию инсулина [28].

Проведенное исследование демонстрирует неблагоприятные изменения в жирнокислотном профиле не только у подростков с ожирением, но и у детей с нормальной массой тела. Несомненно, такие сдвиги отражают характер питания и указывают на необходимость коррекции диеты по содержанию ЖК даже при отсутствии клинических проявлений ожирения и его сопутствующих состояний. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании для расчета большинства индексов использовались уровни ЖК, определенные не в составе эритроцитарных мембран, а в плазме крови, что могло повлиять на результат. Существуют данные, что в составе мембран эритроцитов отражен более стабильный профиль ЖК, а жирнокислотный состав плазмы зависит от качества недавнего потребления жиров с пищей [29].

ВЫВОДЫ

Представленные индексы (ω -3 индекс, индекс риска развития субинтимальной воспалительной реакции, ω -6/ ω -3 индекс, индекс ПНЖК / НЖК, индекс ω -6 десатурированной активности) позволяют более продуктивно использовать определение уровней ЖК в крови для диагностики метаболических нарушений. Поэтому такие расчетные методы требуют дополнительного изучения и конкретизации условий применения, референсных значений и правил интерпретации, особенно в детской популяции. 

Поступила / Received 01.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2024

Принята в печать / Accepted 25.08.2024

Список литературы / References

- Lee J, Cha S, Lee J, Kim S, Song Y. Association between obesity and cardiovascular disease risk factors in different age groups of adolescents: an analysis of data from the Korean national health and nutritional examination survey. *Children*. 2023;10(5):827. <https://doi.org/10.3390/children10050827>.
- González F, Báez R. In time: importance of omega 3 in children's nutrition. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):3–4. <https://doi.org/10.1590/1984-0462;2017;35;1;00018>.
- Cavaliere G, Cimmino F, Trinchese G, Catapano A, Petrella L, D'Angelo M et al. From obesity-induced low-grade inflammation to lipotoxicity and mitochondrial dysfunction: altered multi-crosstalk between adipose tissue and metabolically active organs. *Antioxidants*. 2023;12(6):1172. <https://doi.org/10.3390/antiox12061172>.
- Тимофеева ЕА, Ибрагимов РИ, Шамратова ВГ. Содержание жирных кислот в плазме крови детей в динамике развития. *Вестник Башкирского университета*. 2013;18(2):383–385. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-zhirnyh-kislot-v-plazme-krovi-detey-v-dinamike-razvitiya>.
Timofeeva EA, Ibragimov RI, Shamratova VG. The content of fatty acids in the blood plasma of children in the dynamics of development. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2013;18(2):383–385. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-zhirnyh-kislot-v-plazme-krovi-detey-v-dinamike-razvitiya>.
- Von Schacky C. Omega-3 index in 2018/19. *Proc Nutr Soc*. 2020;79(4):381–387. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006989>.
- Nelson J, Raskin S. The eicosapentaenoic acid:arachidonic acid ratio and its clinical utility in cardiovascular disease. *Postgrad Med*. 2019;131(4):268–277. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1607414>.
- Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med*. 2008;233(6):674–688. <https://doi.org/10.3181/0711-MR-311>.
- Simopoulos AP. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*. 2016;8(3):128. <https://doi.org/10.3390/nu8030128>.
- Ferreri C, Masi A, Sansone A, Giacometti G, Larocca A, Menounou G et al. Fatty acids in membranes as homeostatic, metabolic and nutritional biomarkers: recent advancements in analytics and diagnostics. *Diagnostics*. 2016;7(1):1. <https://doi.org/10.3390/diagnostics7010001>.
- Боровская МК, Кузнецова ЭЭ, Горохова В Г, Корякина ЛБ, Курильская ТЕ, Пивоваров ЮИ. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;3:334–354. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnaya-harakteristika-membrany-eritrotsita-i-ee-izmeneniya-pri-patologiyah-raznogo-geneza>.
Borovskaya MK, Kuznetsova EE, Gorokhova VG, Korjakina LB, Kuril'skaya TE, Pivovarov Iul. Structural and functional characteristics of membranes erythrocyte and its changes in pathologies of various genesis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;3:334–354. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnaya-harakteristika-membrany-eritrotsita-i-ee-izmeneniya-pri-patologiyah-raznogo-geneza>.
- Nilsen DW, Aarsetoy H, Pönitz V, Brügger-Andersen T, Staines H, Harris WS, Grundt H. The prognostic utility of dihomo-gamma-linolenic acid (DGLA) in patients with acute coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2017;249:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.202>.
- Nilsen DW, Myhre PL, Kalstad A, Schmidt EB, Arnesen H, Seljeflot I. Serum Levels of Dihomo-Gamma (γ)-Linolenic Acid (DGLA) Are Inversely Associated with Linoleic Acid and Total Death in Elderly Patients with a Recent Myocardial Infarction. *Nutrients*. 2021;13(10):3475. <https://doi.org/10.3390/nu13103475>.
- Sabin M, De Hora M, Holly J, Hunt L, Ford A, Williams S et al. Fasting nonesterified fatty acid profiles in childhood and their relationship with adiposity, insulin sensitivity, and lipid levels. *Pediatrics*. 2007;120(6):e1426–1433. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0189>.
- Bonafini S, Giontella A, Tagetti A, Bresadola I, Gaudino R, Cavarzere P et al. Fatty acid profile and desaturase activities in 7–10-year-old children attending primary school in Verona South District: association between palmitoleic acid, SCD-16, indices of adiposity, and blood pressure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3899. <https://doi.org/10.3390/ijms21113899>.
- Новгородцева ТП, Караман ЮК, Кнышова ВВ, Жукова НВ, Бивалкевич НВ. Состав жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013;48(3):33–38. Режим доступа: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/565/495>.
Novgorodtseva TP, Karaman YK, Knysheva VV, Zhukova NV, Bival'kevich NV. The composition of fatty acids of erythrocyte membranes in patients with chronic bronchopulmonary diseases. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2013;48(3):33–38. (In Russ.) Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/565/495>.
- Gangopadhyay S, Vijayan VK, Bansal SK. Lipids of erythrocyte membranes of COPD patients: a quantitative and qualitative study. *COPD*. 2012;9(4):322–331. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.668581>.
- Власова ОС, Бичкаева ФА, Третьякова ТВ. Роль жирных кислот, водорастворимых витаминов, кальция, фосфора в обеспечении углеводного обмена у юношеского населения двух разных климатогеографических регионов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(4):204–209. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-zhirnyh-kislot-vodorastvorimyh-vitaminov-kaltsiya-fosfora-v-obespechenii-uglevodnogo-obmena-u-yunoshekskogo-naseleniya-dvuh-raznykh>.
Vlasova OS, Bichkaeva FA, Tretyakova TV. The role of fatty acids, water-soluble vitamins, calcium, phosphorus in ensuring carbohydrate metabolism in the youth population of two different climatogeographic regions. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016;61(4):204–209. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-zhirnyh-kislot-vodorastvorimyh-vitaminov-kaltsiya-fosfora-v-obespechenii-uglevodnogo-obmena-u-yunoshekskogo-naseleniya-dvuh-raznykh>.
- Spruijt-Metz D. Etiology, treatment and prevention of obesity in childhood and adolescence: a decade in review. *J Res Adolesc*. 2011;21(1):129–152. <https://doi.org/10.1111/j.1532-7795.2010.00719.x>.
- Rupérez FJ, Martos-Moreno GÁ, Chamoso-Sánchez D, Barbas C, Argente J. Insulin resistance in obese children: what can metabolomics and adipokine modelling contribute? *Nutrients*. 2020;12(11):3310. <https://doi.org/10.3390/nu12113310>.
- Muoio D, Newgard C. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(3):193–205. <https://doi.org/10.1038/nrm2327>.
- Toledo K, Aranda M, Asenjo S, Sáez K, Bustos P. Unsaturated fatty acids and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5-6):503–510. <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0281>.
- Marth S, Böhrhorst C, Mehlig K, Russo P, A Moreno L, De Henauf S et al. Associations of whole blood polyunsaturated fatty acids and insulin resistance among European children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2020;179(10):1647–1651. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03636-1>.
- Cohen G, Shamni O, Avrahami Y, Cohen O, Broner EC, Filippov-Levy N et al. Beta cell response to nutrient overload involves phospholipid remodelling and lipid peroxidation. *Diabetologia*. 2015;58(6):1333–1343. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3566-z>.

24. Mak I, Cohen T, Vanstone C, Weiler H. Increased adiposity in children with obesity is associated with low red blood cell omega-3 fatty acid status and inadequate polyunsaturated fatty acid dietary intake. *Pediatr Obes.* 2020;15(12):e12689. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12689>.
25. Van der Wurff I, Meyer B, de Groot R. Effect of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids (n-3 lcpufa) supplementation on cognition in children and adolescents: a systematic literature review with a focus on n-3 LCPUFA blood values and dose of DHA and EPA. *Nutrients.* 2020;12(10):3115. <https://doi.org/10.3390/nu12103115>.
26. Albar S. Dietary omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) and omega-3 are associated with general and abdominal obesity in adults: UK National diet and nutritional survey. *Cureus.* 2022;14(10):e30209. <https://doi.org/10.7759/cureus.30209>.
27. Czumaj A, Śledziński T. Biological role of unsaturated fatty acid desaturases in health and disease. *Nutrients.* 2020;12(2):356. <https://doi.org/10.3390/nu12020356>.
28. Okada T, Sato N, Kuromori Y, Miyashita M, Taniguchi K, lwata F et al. Characteristics of obese children with low content of arachidonic acid in plasma lipids. *Pediatr Int.* 2007;49(4):437–442. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02394.x>.
29. Ferreira H. Fat intake and cardiac autonomic dysfunction in obese children: What is the relationship? *Rev Port Cardiol.* 2017;36(7-8):509–511. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.05.007>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Олейник, Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева
 Концепция и дизайн исследования – О.А. Олейник, Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова
 Написание текста – О.А. Олейник, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, Л.М. Шулико
 Сбор и обработка материала – О.А. Олейник, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, Л.М. Шулико
 Обзор литературы – О.А. Олейник, Ю.Г. Самойлова
 Анализ материала – О.А. Олейник, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, Л.М. Шулико
 Статистическая обработка – М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, Л.М. Шулико
 Редактирование – О.А. Олейник, Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Олейник, Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, Л.М. Шулико

Contribution of authors:

Concept of the article – Oksana A. Oleynik, Iuliia G. Samoilova, Mariia V. Matveeva
 Study concept and design – Oksana A. Oleynik, Iuliia G. Samoilova, Mariia V. Matveeva, Daria V. Podchinenova
 Text development – Oksana A. Oleynik, Maria V. Matveeva, Daria V. Podchinenova, Lyudmila M. Shuliko
 Collection and processing of material – Oksana A. Oleynik, Mariia V. Matveeva, Daria V. Podchinenova, Lyudmila M. Shuliko
 Literature review – Oksana A. Oleynik, Iuliia G. Samoilova
 Material analysis – Oksana A. Oleynik, Mariia V. Matveeva, Daria V. Podchinenova, Lyudmila M. Shuliko
 Statistical processing – Mariia V. Matveeva, Daria V. Podchinenova, Lyudmila M. Shuliko
 Editing – Oksana A. Oleynik, Iuliia G. Samoilova, Mariia V. Matveeva
 Approval of the final version of the article – Oksana A. Oleynik, Iuliia G. Samoilova, Mariia V. Matveeva, Daria V. Podchinenova, Lyudmila M. Shuliko

Информация об авторах:

Олейник Оксана Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, эксперт центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; главный внештатный специалист, Департамент здравоохранения Томской области по организации специализированной медицинской помощи по профилю «эндокринология»; 634041, Россия, Томск, пр. Кирова, д. 41; oleynikoa@mail.ru
Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, руководитель центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; главный внештатный специалист, Департамент здравоохранения Томской области по медицинской профилактике; 634041, Россия, Томск, проспект Кирова, д. 41; samoilova_y@inbox.ru
Матвеева Мария Владимировна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; matveeva.mariia@yandex.ru
Подчиненова Дарья Васильевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; darvas_42@mail.ru
Шулико Людмила Михайловна, студент лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; ludmila.shuliko.15@gmail.com

Information about the authors:

Oksana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with a Course of Clinical Pharmacology, Expert of the Center for Clinical Monarch, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Chief Freelance Specialist, Department Healthcare of the Tomsk Region for the Organization of High-tech Medical Care in the Profile "Endocrinology", 41, Kirov Ave., Tomsk, 634041, Russia; oleynikoa@mail.ru
Iuliia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Professor of the Department of Internal Medicine with a Course of Clinical Pharmacology; Head of the Center for Clinical Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Chief Freelance Specialist, Department Healthcare of the Tomsk Region for the Organization of High-tech Medical Care in the Profile "Endocrinology", 41, Kirov Ave., Tomsk, 634041, Russia; samoilova_y@inbox.ru
Mariia V. Matveeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, of the Department of Pediatrics with the course of Endocrinology, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; matveeva.mariia@yandex.ru
Daria V. Podchinenova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with the course of Endocrinology, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; darvas_42@mail.ru
Lyudmila M. Shuliko, Student of Faculty of Medicine, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; ludmila.shuliko.15@gmail.com

Особенности состава кишечной микробиоты у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия метаболических осложнений

О.В. Скворцова^{1,2✉}, skvorcova_a@bk.ru, Н.Б. Мигачева¹, А.В. Лямин¹, Е.Г. Михайлова^{1,2}, К.А. Каюмов¹, Д.В. Алексеев¹

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

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

Резюме

Введение. Детское ожирение – одна из самых актуальных проблем в современной педиатрии. Серьезное внимание специалистов привлекают многочисленные сообщения об изменении состава микробиоты кишечника (МК) у пациентов с ожирением. **Цель.** Поиск взаимосвязи между метаболическими осложнениями ожирения у детей и разнообразием МК.

Материалы и методы. Проведено одномоментное проспективное контролируемое исследование, в которое были включены 133 ребенка с экзогенно-конституциональным ожирением и 23 здоровых ребенка контрольной группы. Всем детям было проведено обследование, направленное на диагностику метаболических осложнений ожирения. Дополнительным методом исследования являлась оценка микробиома просветного содержимого толстого кишечника с идентификацией микроорганизмов методом MALDI-ToF-масс-спектрометрии.

Результаты. В исследовании была обнаружена высокая частота выявления метаболических осложнений ожирения у обследованных пациентов: артериальная гипертензия (АГ, 22,7%), нарушение углеводного обмена или сахарный диабет 2-го типа (25,1%), дислипидемия (25,6%), гиперурикемия (46,4%) и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (49,3%). При оценке микробиологического профиля было выявлено снижение частоты выделения у пациентов с АГ бифидобактерий и стрептококков, а также обнаружена взаимосвязь отдельных микроорганизмов с некоторыми осложнениями ожирения.

Обсуждение. По данным литературы, частота выделения бифидобактерий у пациентов с ожирением снижена, как и в нашем случае. Это можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень при коррекции метаболических нарушений. Также в научном сообществе обсуждается вопрос снижения разнообразия МК у пациентов с АГ, что показывает и данное исследование, доказывая взаимосвязь изменений МК с осложнениями ожирения. Интересным оказался факт выделения у пациентов с ожирением отдельных бактерий, ассоциированных с колоректальным раком, что требует дальнейшего изучения вопроса, учитывая более высокую распространенность онкопатологии в данной группе пациентов.

Выводы. Результаты исследования демонстрируют высокую частоту встречаемости метаболических осложнений ожирения у детей, а также их взаимосвязь с МК, что диктует необходимость дальнейшего изучения этой области и поиск возможных способов воздействия на МК с целью влияния на метаболические нарушения у пациентов с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, детское ожирение, осложнения ожирения, микробиом кишечника, MALDI-ToF-масс-спектрометрия

Для цитирования: Скворцова ОВ, Мигачева НБ, Лямин АВ, Михайлова ЕГ, Каюмов КА, Алексеев ДВ. Особенности состава кишечной микробиоты у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия метаболических осложнений. *Медицинский совет.* 2024;18(19):245–253. <https://doi.org/10.21518/ms2024-371>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the composition of the intestinal microbiota in obese children, depending on the presence or absence of metabolic complications

Olga V. Skvortsova^{1,2✉}, skvorcova_a@bk.ru, Natalia B. Migacheva¹, Artem V. Lyamin¹, Evgeniia G. Mikhailova^{1,2}, Karim A. Kaiumov², Dmitriy A. Alekseev²

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

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

Abstract

Introduction. Childhood obesity is one of the most pressing problems in modern pediatrics. The serious attention of specialists is attracted by numerous reports on changes in the composition of the intestinal microbiota (IM) in obese patients.

Aim. To find the relationship between the metabolic complications of obesity in children and the diversity of IM.

Materials and methods. A single-stage prospective controlled study was conducted, which included 133 children with exogenous constitutional obesity and 23 healthy children of the control group. All children underwent an examination aimed at

diagnosing metabolic complications of obesity. An additional research method was the assessment of the microbiome of the luminal contents of the large intestine with the identification of microorganisms by MALDI-ToF mass spectrometry.

Results. The study revealed a high incidence of metabolic complications of obesity in the examined patients: arterial hypertension (AH, 22.7%), impaired carbohydrate metabolism or type 2 diabetes mellitus (25.1%), dyslipidemia (25.6%), impaired purine metabolism (46.4%) and metabolically associated fatty liver disease (49.3%). When assessing the microbiological profile, a decrease in the frequency of excretion of bifidobacteria and streptococci in patients with hypertension was revealed, and the relationship of individual microorganisms with some complications of obesity was also found.

Discussion. According to the literature, the frequency of excretion of bifidobacteria in obese patients is reduced, as in our case. This can be considered as a potential therapeutic target for the correction of metabolic disorders. The issue of reducing the diversity of IM in patients with hypertension is also being discussed in the scientific community, which this study also shows, proving the relationship of changes in IM with complications of obesity. It turned out to be interesting that certain bacteria associated with colorectal cancer were isolated from obese patients, which requires further study of the issue, given the higher prevalence of oncopathology in this group of patients.

Conclusions. The results of the study demonstrate a high incidence of metabolic complications of obesity in children, as well as their relationship with IM, which dictates the need for further study of this area and the search for possible ways to influence IM in order to influence metabolic disorders in obese patients.

Keywords: obesity, childhood obesity, complications of obesity, gut microbiome, MALDI-ToF mass spectrometry

For citation: Skvortsova OV, Migacheva NB, Lyamin AV, Mikhailova EG, Kaumov KA, Alekseev DA. Features of the composition of the intestinal microbiota in obese children, depending on the presence or absence of metabolic complications. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(19):245–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-371>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, по данным Всемирной федерации по борьбе с ожирением, 800 млн человек в мире страдают этим заболеванием, из них 39 млн – дети до 5 лет, а 340 млн – дети и подростки от 5 до 19 лет [1]. Рост распространенности детского ожирения отмечается во всем мире, включая территорию нашей страны. По данным различных исследований, в 2019 г. в разных регионах РФ частота встречаемости этой патологии у детей варьировала от 5,5 до 11,8% [2]. Спустя несколько лет эпидемиологическая тенденция сохранила отрицательную динамику: так, в 2021 г. показатель распространенности заболевания в Самарской области достиг 13,5% [3].

Помимо неутешительной общей эпидемиологической ситуации, касающейся непосредственно ожирения, обращает на себя внимание проблема осложнений заболевания, формирующихся уже в детском возрасте. К наиболее распространенным метаболическим осложнениям ожирения относятся артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР), гиперурикемия, нарушение углеводного обмена (НУО) или сахарный диабет 2-го типа (СД2), дислипидемия и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП). Часть этих осложнений является компонентами метаболического синдрома (МС) у взрослых. В детской популяции термин «МС» не используется ввиду отсутствия точных критериев постановки данного диагноза [4]. Тем не менее результаты все большего количества исследований свидетельствуют о росте распространенности проявлений МС у детей с ожирением [5].

Учитывая, что к настоящему времени в мире не найдены эффективные возможности решения проблемы ожирения, усилия ученых сосредоточены на изучении патогенетических основ его формирования и развития осложнений. Одной из перспективных стратегий является попытка выявления взаимосвязи между ожирением

и нарушением микробиоты кишечника (МК) с последующей ее модификацией. Например, показано влияние состава МК и уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) на выработку гормонов и нейромедиаторов, играющих важную роль в регуляции чувства голода и насыщения, нарушение баланса которых может являться одним из факторов риска формирования ожирения [6, 7]. Активно обсуждается теория регуляции воспалительного ответа липополисахаридами (ЛПС) клеточной стенки кишечных бактерий. При этом нарушение баланса ЛПС может являться одним из звеньев развития хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения, которое связывают с формированием осложнений этого заболевания [8, 9]. Представляет интерес способность некоторых кишечных бактерий извлекать энергию из непереваренных полисахаридов, которая является дополнительным источником энергии для человека и может играть роль в развитии ожирения [10, 11]. Кроме того, внимание ученых привлекают вопросы взаимосвязи МК с осложнениями ожирения. Так, некоторые исследования доказывают влияние МК на формирование ИР. Например, японские ученые выделили бактерии, ассоциированные с ИР, что напрямую доказывает участие МК в регуляции углеводного обмена: у пациентов с ожирением и повышенным индексом ИР (НОМА-ИР) была выявлена обратная взаимосвязь с такими представителями МК, как бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*, а также *Alistipes* и семейства *Rikenellaceae* [12]. Описаны изменения состава МК у пациентов с СД2. В частности, результаты недавнего систематического обзора демонстрируют изменение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в сторону выраженного увеличения первых у пациентов с СД2, а также снижение у них частоты выделения отдельных представителей МК (*Faecalibacterium prausnitzii* и бактерий рода *Clostridium*) и, напротив, увеличение частоты выделения *Akkermansia muciniphila* [13]. Достаточно много

противоречий возникает при поиске взаимосвязи между МК и АГ. Так, авторы метаанализа, суммировавшего результаты статей, опубликованных в период с 2014 по 2023 г., обращают внимание на наличие изменения численности *Firmicutes* и *Bacteroidetes* во многих исследованиях, однако отмечают значительную неоднородность представленных исследований [14]. При использовании метода поэтапного исключения для анализа чувствительности в результатах не было выявлено существенных различий. Не обнаружилось значимых изменений и при оценке численности протеобактерий и актинобактерий у пациентов с АГ и контрольной группой.

Интересные данные были получены при оценке взаимосвязи МАЖБП с МК. По данным одного из исследований, включающих различные способы лабораторного исследования МК с помощью метода MALDI-ToF-масс-спектрометрии, было выявлено, что частота выделения *Bacteroides uniformis*, *Enterococcus faecium* и *Collinsella aerofaciens* в группе контроля оказалась значимо выше по сравнению с пациентами с МАЖБП, а частота выделения *Candida krusei*, наоборот, преобладала у пациентов с МАЖБП. В том же исследовании с помощью ПЦР-анализа было выявлено, что численность представителей семейств *Lachnospiraceae* и *Veillonellaceae* была выше у пациентов с МАЖБП по сравнению с контролем. Кроме того, представители семейств *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae* и *Enterococcaceae* (*Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*) также были признаны важными представителями кишечной микробиоты при МАЖБП, однако в данном случае результаты оказались неоднозначными [15].

Таким образом, на данный момент не выявлены конкретные предикторы и маркеры осложнений ожирения со стороны МК, более того, описываемые изменения кишечного микробиома у пациентов разного возраста с ожирением довольно противоречивы. Рост распространенности детского ожирения, в т. ч. осложнений данного заболевания, имеющиеся противоречия и неоднозначные результаты исследований по взаимосвязи ожирения и его осложнений с МК, послужили поводом для проведения нашего исследования.

Цель исследования заключалась в поиске взаимосвязи между наличием метаболических осложнений ожирения у детей и разнообразием их кишечной микробиоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базах Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России и ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» было проведено одномоментное проспективное контролируемое исследование. В данное исследование были включены 156 детей школьного возраста (от 7 до 17 лет, 11 мес., 28 дней), из которых 133 ребенка имели различные степени экзогенно-конституционального ожирения, а 23 здоровых ребенка составили контрольную группу. Средний возраст обследуемых детей составил 13 лет [10, 15]. Доля лиц мужского пола составила 52,56% (абс. 82 чел.), доля

лиц женского пола – 47,43% (абс. 74 чел.). Исследование было одобрено локальным комитетом по биоэтике при ФГБОУ «СамГМУ» МЗ РФ (выписка из протокола №253 от 14.09.2022 г.). Набор материала осуществлялся с апреля 2023 по июль 2023 г.

Критериями включения в исследования были: соответствующий возраст участников исследования; наличие диагноза экзогенно-конституционального ожирения; отсутствие синдромальных или моногенных форм ожирения; отсутствие соматических заболеваний, оказывающих прямое влияние на рост и развитие ребенка; наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения являлись: возраст меньше 7 и больше 18 лет; перенесенные вирусные и инфекционные заболевания в течение последнего месяца; прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, пребиотиков в течение последних трех месяцев; наличие патологии, влияющей на рост и развитие ребенка (детский церебральный паралич, преждевременное половое развитие, задержка физического развития и т. д.); наличие синдромальных или моногенных форм ожирения. Критериями исключения считались случаи возникновения в ходе исследования причин, препятствующих соблюдению протокола исследования. В контрольную группу вошли здоровые дети соответствующего возраста, не имеющие ожирения или избытка массы тела, хронических заболеваний и метаболических нарушений по данным лабораторных и инструментальных методов исследования.

В ходе исследования нами был проведен анализ первичной медицинской документации участников на предмет выявления сопутствующей патологии. Также всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее измерение параметров роста и веса и определение степени ожирения по критериям ВОЗ с использованием программы AnthroPlus. Для диагностики АГ в течение 7–10 дней всем участникам исследования был проведен контроль артериального давления дважды в день (а также при нарушении самочувствия) с помощью автоматического поверенного тонометра. Диагноз «АГ» был установлен в соответствии с Клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии у детей Министерства здравоохранения РФ [16].

Для оценки метаболического профиля пациентам было проведено комплексное лабораторно-инструментальное исследование. В рамках этого исследования мы проанализировали биохимические показатели крови (уровни трансаминаз, холестерина и его производных, мочевой кислоты, уровень гликированного гемоглобина, С-пептида, инсулина натощак), провели глюкозотолерантный тест с определением уровня инсулина через два часа после нагрузки глюкозой, а также ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы. В результате исследования были диагностированы такие метаболические осложнения ожирения, как нарушение углеводного обмена или сахарный диабет 2-го типа, ИР, дислипидемия, гиперурикемия, синдром цитолиза, МАЖБП.

Оценка микробиологического профиля проводилась всем участникам путем культуромного исследования

просветного содержимого толстого кишечника с идентификацией всех выросших колоний микроорганизмов методом MALDI-ToF-масс-спектрометрии. В качестве материала были использованы образцы кала пациентов. Пробоподготовка, посев и инкубация материала производились в анаэробных условиях, которые обеспечивались с помощью анаэробной станции Bactron 300. Для посева использовался расширенный набор плотных питательных сред. Посевы инкубировали при температуре 37 °C в течение 5 сут. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили на масс-спектрометре Microflex LT в стандартном режиме.

Для проведения статистического анализа использовалась программа StatTech v. 3.1.10 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, т. к. число обследуемых было больше 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 ($Q_1 - Q_3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение трех и более групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных

признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

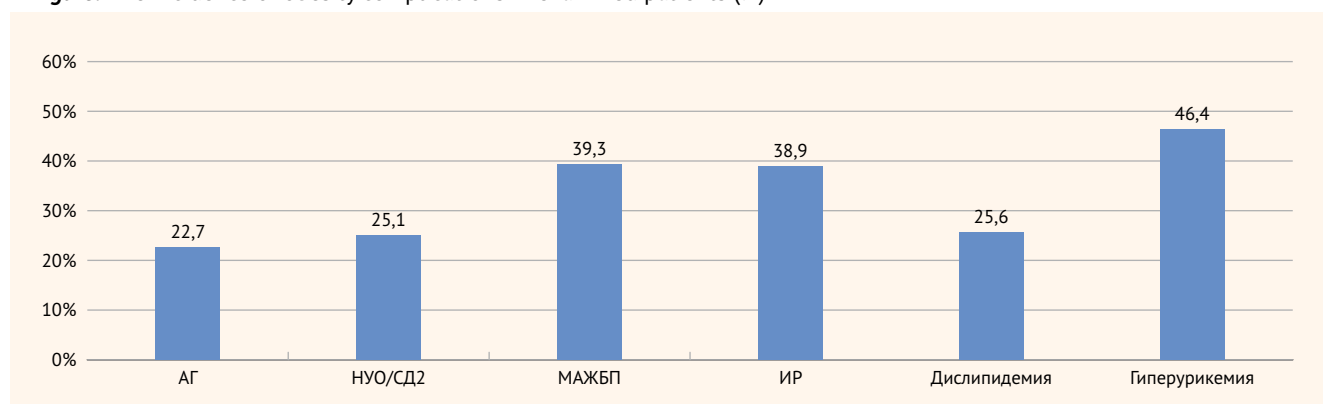
По результатам проведенного исследования все участники были разделены на три группы: дети с осложнениями ожирения или наличием лабораторных изменений, ассоциированных с этим заболеванием ($n = 108$), дети без осложнений ожирения ($n = 25$) и контрольная группа ($n = 23$).

В группе детей с осложнениями ожирения нами были диагностированы такие метаболические нарушения, как АГ (34 чел., 21,8%), НУО или СД2 (39 чел., 25,0%), ИР (59 чел., 37,8%), МАЖБП (61 чел., 39,1%), дислипидемия (40 чел., 25,6%) и гиперурикемия (72 чел., 46,2%), что представлено на рисунке.

Также была проведена оценка частоты встречаемости различных осложнений ожирения у обследованных пациентов. Так, у детей с ожирением было зарегистрировано от 1 до 6 осложнений. Наиболее часто встречались два и три осложнения (35 чел., 23,48%), чуть реже было диагностировано одно осложнение (36 чел., 24,16%). Еще реже встречались множественные осложнения: четыре осложнения были у 21 человека (14,09%), пять осложнений – 15 пациентов (10,06%), шесть было диагностировано в 7 случаях (4,69%).

Для оценки взаимосвязи видового разнообразия МК с ожирением и его осложнениями мы сравнили частоту выделения отдельных групп бактерий у здоровых детей и пациентов с ожирением, исходя из встречаемости отдельных таксономических групп бактерий (стрептококки, лактобактерии, клостридии, энтеробактерии, бифидобактерии и бактероиды). При этом статистически значимых различий у пациентов с осложнениями ожирения и без осложнений выявлено не было. Однако при сравнении МК всех детей с ожирением, вне зависимости от наличия осложнений, со здоровыми детьми с помощью U-критерия Манна – Уитни были получены достоверные отличия для группы бифидобактерий (табл. 1). Так, у пациентов КГ

- **Рисунок.** Частота выявления осложнений ожирения у обследованных пациентов (%)
- **Figure.** The incidence of obesity complications in examined patients (%)



Примечание: АГ – артериальная гипертензия; НУО – нарушение углеводного обмена; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИР – инсулинорезистентность; МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

данные микроорганизмы выделялись значимо чаще, чем у пациентов с ожирением ($p = 0,015$).

Также с помощью критерия Хи-квадрата Пирсона было установлено, что у пациентов КГ, по сравнению со всеми пациентами с ожирением, преобладают отдельные представители бифидобактерий. Данные представлены в *табл. 2*.

Нами также была изучена взаимосвязь между различными группами обследованных пациентов с ожирением и частотой выявления отдельных микроорганизмов. При анализе 276 выделенных микроорганизмов с помощью хи-квадрата Пирсона было выявлено, что, помимо отдельных представителей бифидобактерий, у пациентов

● **Таблица 1.** Частота выделения бифидобактерий у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой

● **Table 1.** Frequency of bifidobacteria excretion in obese children compared with the control group

Категории	Bifidobacterium spp.			p
	Me	Q_1-Q_3	n	
Контрольная группа	2	1–2	23	0,015*
Ожирение	1	0–2	133	

● **Таблица 2.** Анализ частоты выявления отдельных представителей бифидобактерий в зависимости от исследуемых групп

● **Table 2.** Analysis of the frequency of detection of individual representatives of bifidobacteria, depending on the studied groups

Вид микроорганизма	Контрольная группа, n (%)	Пациенты без осложнений, n (%)	Пациенты с осложнениями, n (%)	p
<i>B. pseudocatenulatum</i>	8 (34,8)	1 (4,0)	15 (13,9)	0,009*
<i>B. breve</i>	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,003*
<i>B. catenulatum</i>	1 (4,3)	5 (20,0)	3 (2,8)	0,004*

● **Таблица 3.** Частота выделения отдельных бактерий у детей с ожирением

● **Table 3.** Frequency of isolation of individual bacteria in obese children

Показатель	Клиническая группа		p
	Пациенты без осложнений ожирения, n (%)	Пациенты с осложнениями ожирения, n (%)	
<i>L. lactis</i>	4 (16,0)	3 (2,8)	0,007*
<i>C. albicans</i>	1 (4,0)	4 (3,7)	0,005*
<i>A. temperans</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036*
<i>S. salivarius</i>	5 (20,0)	12 (11,1)	0,016*
<i>P. distasonis</i>	0 (0,0)	15 (13,9)	0,029*
<i>V. parvula</i>	0 (0,0)	2 (1,9)	0,013*
<i>S. oralis</i>	0 (0,0)	4 (3,7)	0,001*
<i>W. confusa</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036*
<i>E. mundtii</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036*

с осложнениями ожирения, по сравнению с пациентами без осложнений, статистически чаще выделялась *L. lactis* ($p = 0,007$), в то время как *C. albicans*, *A. temperans*, *S. salivarius*, *P. distasonis*, *V. parvula*, *S. oralis*, *W. confusa* и *E. mundtii* выделялись, наоборот, значимо реже, что представлено в *табл. 3*.

Кроме того, был проведен поиск взаимосвязи между частотой выявления метаболических осложнений у пациентов с ожирением и разнообразием их МК (определенными группами бактерий и отдельными микроорганизмами). При сравнении двух групп пациентов (с наличием осложнений ожирения и без осложнений заболевания), в зависимости от наличия или отсутствия АГ, с помощью U-критерия Манна – Уитни нами были получены статистически значимые различия по двум группам бактерий: стрептококков и бифидобактерий. Так, у пациентов с наличием диагноза «АГ» микроорганизмы указанных групп статистически значимо выделялись реже (*табл. 4*).

Необходимо отметить, что у пациентов с АГ, помимо разницы в отдельных группах бактерий, значимо чаще встречались определенные микроорганизмы. Так, было выявлено, что *Lysinibacillus fusiformis* ($p = 0,046$), *Dielma fastidiosa* ($p = 0,046$) и *Corynebacterium amycolatum* ($p = 0,045$) были выделены у пациентов с АГ значимо чаще, чем у пациентов, не имевших АГ.

При изучении взаимосвязи МК с дислипидемией были получены статистически значимые результаты при изучении частоты выделения определенных микроорганизмов. С помощью точного критерия Фишера и расчетного метода хи-квадрата Пирсона было установлено, что у пациентов с дислипидемией значимо чаще выделялся ряд отдельных бактерий (*табл. 5*). В каждом случае была произведена оценка отношения шансов, которые были статистически значимы для бактерий, чаще выделяемых у пациентов с дислипидемией.

При изучении взаимосвязи МК с НУО или СД2 с помощью точного критерия Фишера было выявлено, что у пациентов с наличием данного осложнения значимо чаще выделялся *Staphylococcus hominis* ($p = 0,015$). В данном случае были статистически значимы отношения шансов: вероятность выделения *S. hominis* у пациентов с НУО или СД2 была в 22,534 раза выше по сравнению с детьми, у которых данное осложнение отсутствует.

При оценке взаимосвязи между МК и МАЖБП была выявлена статистически значимая ассоциация для нескольких бактерий. У пациентов с наличием данного осложнения значимо реже выделялись такие бактерии, как *Lactobacillus paraplantarum* ($p = 0,043$) и *L. lactis* ($p = 0,011$). В данном случае также были статистически значимы ОШ (*табл. 6*). Кроме того, достоверно чаще у пациентов с наличием МАЖБП выделялись *Enterococcus faecalis* ($p = 0,033$) и *Corynebacterium amycolatum* ($p = 0,007$).

При изучении зависимости между МК и ИР с помощью хи-квадрата Пирсона было выявлено, что у пациентов с наличием данного осложнения значимо чаще выделялся *Streptococcus gallolyticus* ($p = 0,024$). Также в данном случае были значимы и ОШ: данный микроорганизм в 2,070 раза чаще выделялся у пациентов с наличием ИР по сравнению с пациентами, не имеющими этого осложнения.

При анализе взаимосвязи ГУ с МК с помощью хи-квадрата Пирсона было выявлено, что такие микроорганизмы, как *S. salivarius* ($p = 0,004$) и *B. catenulatum* ($p = 0,039$), значимо реже выделялись у пациентов с ГУ.

При изучении взаимосвязи общего количества осложнений ожирения у пациентов с отдельными представителями МК с помощью U-критерия Манна – Уитни была получена статистически значимая взаимосвязь для ряда

● **Таблица 4.** Анализ частоты выделения стрептококков и бифидобактерий в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

● **Table 4.** Analysis of the frequency of streptococcal and bifidobacterium excretion, depending on the presence or absence of hypertension

Показатель	Категории	Me	Q ₁ –Q ₃	n	p
Артериальная гипертензия	Streptococcus spp.				
	Отсутствие осложнения	1	0–2	122	0,013*
	Наличие осложнения	0	0–1	34	
	Bifidobacterium spp.				
	Отсутствие осложнения	1	1–2	122	0,037*
	Наличие осложнения	1	0–1	34	

● **Таблица 5.** Анализ выделения определенных бактерий в зависимости от наличия или отсутствия дислипидемии

● **Table 5.** Analysis of the isolation of certain bacteria depending on the presence or absence of dyslipidemia

Вид микроорганизма	Клиническая группа		p	ОШ 95% ДИ
	Нет дислипидемии	Есть дислипидемия		
<i>P. aeruginosa</i>	3 (2,6)	5 (12,5)	0,027*	1,224–23,655*
<i>E. avium</i>	4 (3,4)	5 (12,5)	0,049*	1,018–15,717*
<i>L. rhamnosus</i>	21 (18,1)	2 (5,0)	0,044*	0,053–1,065
<i>K. oxytoca</i>	13 (11,2)	0 (0,0)	0,022*	0,005–1,630
<i>L. reuteri</i>	2 (1,7)	4 (10,0)	0,038*	1,114–36,020*

● **Таблица 6.** Анализ выделения определенных бактерий в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов с ожирением метаболически ассоциированной жировой болезни печени

● **Table 6.** Analysis of the isolation of certain bacteria depending on the presence or absence of metabolically associated fatty liver disease in obese patients

Вид микроорганизма	Клиническая группа		p	95% ДИ
	Нет МАЖБП, n (%)	Есть МАЖБП, n (%)		
<i>E. faecalis</i>	17 (17,9)	20 (32,8)	0,033*	1,058–4,733*
<i>L. paraplantarum</i>	7 (7,4)	0 (0,0)	0,043*	0,005–1,711
<i>C. amycolatum</i>	4 (4,2)	10 (16,4)	0,018*	1,331–14,946*
<i>L. lactis</i>	11 (11,6)	0 (0,0)	0,007*	0,003–1,033

бактерий. Так, при увеличении количества изучаемых метаболических осложнений ожирения (АГ, НУО или СД2, ИР, дислипидемия, гиперурикемия или МАЖБП) увеличивалась вероятность выделения некоторых бактерий: *L. mucosae*, *E. avium* и *D. fastidiosa*. В то же время ряд других бактерий (*L. lactis*, *C. albicans*, *S. salivarius* и *B. catenulatum*), напротив, с увеличением количества осложнений выделялись значимо реже (табл. 7). Для каждого из представленных микроорганизмов также был проведен ROC-анализ на предмет оценки вероятности выделения данных бактерий при наличии определенного количества осложнений ожирения. Данные чувствительности и специфичности для каждого микроорганизма также представлены в табл. 7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую частоту выявления метаболических осложнений ожирения у детей обследованной группы, большинство из которых являются компонентами метаболического синдрома во взрослом возрасте и могут приводить к развитию серьезных последствий. Именно потому крайне важен поиск факторов, в т. ч. микробиологических, ассоциированных с формированием осложнений ожирения, которые могут рассматриваться в качестве их предикторов или биологических маркеров.

В связи с этим обращает на себя внимание меньшая частота выделения бифидобактерий у пациентов с ожирением по сравнению с контролем. В научном сообществе давно обсуждается значимая роль недостатка бифидобактерий в составе микробиома пациентов с лишним весом и осложнениями ожирения, а также возможные способы коррекции этих нарушений. Европейскими учеными еще в 2019 г. был проведен метаанализ исследований эффективности применения пробиотических добавок у пациентов с ожирением, в которые входили отдельные представители бифидобактерий, лактобактерий и *S. salivarius*. В соответствии с результатами этой работы использование пробиотиков способствовало снижению уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина, улучшению чувствительности к инсулину, а у пациентов с МАЖБП в стадии стеатогепатита – снижению уровня трансаминаз [17]. Результаты еще одного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования также подтвердили положительное влияние пробиотиков, содержащих лактобациллы и бифидобактерии, на течение ожирения и его осложнения [18]. Так, у пациентов, имеющих осложнения ожирения, после шестимесячного применения пробиотиков отмечалось снижение массы тела, уменьшение окружности талии, положительная динамика течения АГ, а также снижение уровней холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Кроме того, было доказано положительное влияние пробиотиков на течение хронического неспецифического воспаления, которое оценивалось по уровню С-реактивного белка.

Интересным результатом проведенного нами исследования оказалось снижение частоты выявления

● **Таблица 7.** Анализ взаимосвязи выделения отдельных бактерий с общим количеством осложнений ожирения у обследованных пациентов

● **Table 7.** Analysis of the relationship between the isolation of individual bacteria and the total number of complications of obesity in the examined patients

Вид микроорганизма	Категории	Количество осложнений ожирения			p	Se, %	Sp, %
		Me	$Q_1 - Q_3$	n			
<i>L. lactis</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	145	<0,001*	100	56,6
	Бактерия выделена	0	0–0	11			
<i>C. albicans</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	146	0,032*	60,0	71,9
	Бактерия выделена	0	0–2	10			
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	131	0,012*	52,0	74,0
	Бактерия выделена	0	0–2	25			
<i>B. catenulatum</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	147	0,034*	66,7	72,1
	Бактерия выделена	0	0–2	9			
<i>L. mucosae</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	147	0,040*	88,9	49,7
	Бактерия выделена	3	2–4	9			
<i>D. fastidiosa</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	154	0,038*	100,0	81,2
	Бактерия выделена	5	4–6	2			
<i>E. avium</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	147	0,041*	77,8	67,3
	Бактерия выделена	3	3–4	9			

стрептококков и бифидобактерий у пациентов с наличием АГ. В научной литературе широко обсуждается вопрос о снижении разнообразия МК у пациентов с АГ. Чаще всего отмечается упоминание об изменении соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, а также о снижении количества бифидобактерий [19], что было показано и в нашем исследовании. Более того, некоторые авторы связывают формирование сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. АГ, с нарушением барьерной функции слизистой оболочки кишечника, вызываемым грамотрицательными бактериями [20]. При распознавании липополисахаридов (ЛПС), содержащихся в мембранах этих микроорганизмов, факторами мукозального иммунитета слизистой оболочки кишечника индуцируется провоспалительный иммунный ответ с повышенной продукцией и секрецией цитокинов и хемокинов [21]. Так, показано, что ЛПС *E. coli* способствует увеличению воспалительного потенциала стенки кишечника, задерживает всасывание глюкозы и увеличивает секрецию инсулина, что способствует нарушению гомеостаза в организме, формированию хронического неспецифического воспаления и приводит к формированию осложнений ожирения [22]. Также имеются данные о снижении количества бифидобактерий на фоне питания, содержащего избыточное количество жиров, при одновременном увеличении количества представителей кишечной микробиоты, содержащих ЛПС, которые, как уже упоминалось, способствуют развитию ожирения и повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Кроме того, значительную роль в развитии АГ играют продуцируемые кишечными бактериями метаболиты, прежде

всего КЦЖК. Известно, что КЦЖК, прежде всего ацетат пропионат и бутират, способствуют снижению артериального давления главным образом за счет сосудорасширяющего и противовоспалительного действия [9, 24].

Довольно разнообразные результаты мы получили при оценке взаимосвязи остальных метаболических нарушений с составом МК. Наибольшее число ассоциаций отдельных микроорганизмов было получено при изучении их взаимосвязи с дислипидемией и МАЖБП. Однако при анализе причин данных ассоциаций важно учитывать, что состав МК может различаться в разных группах населения, при различных физиологических и патологических состояниях, в т. ч. на разных стадиях МАЖБП. Недостаточное количество данных пока не дает возможности сделать окончательные выводы о причинно-следственных связях при обсуждении изменений состава МК у данной группы пациентов и в настоящее время является поводом для дискуссий и дальнейших исследований [25].

Еще одной интересной, на наш взгляд, находкой стало выявление в нашем исследовании двукратного увеличения выделения *S. gallolyticus* у пациентов с ИР, а также статистически значимо более частое выделение *E. faecalis* у пациентов с МАЖБП, учитывая, что данные микроорганизмы ассоциированы с колоректальным раком [26]. Имеющиеся статистические данные по взрослой популяции свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска развития тринадцати видов рака различных локализаций, к которым относится и рак толстой кишки [27]. По данным экспертов США, от 50 до 60% всех случаев колоректального рака у взрослых также связаны

с модифицируемыми факторами риска, среди которых ожирение занимает ведущие позиции [28]. К сожалению, в литературных источниках информации о взаимосвязи ожирения с колоректальным раком в детской популяции найти не удалось, однако обращают на себя внимание общие эпидемиологические тенденции: на фоне глобального роста распространенности ожирения в последнее десятилетие отмечается увеличение заболеваемости раком толстой кишки на 2,4% у пациентов в возрасте 20–29 лет и на 1% – в возрасте 30–39 лет, что многие исследователи связывают с общими факторами риска, в частности с нарушением МК [29].

ВЫВОДЫ

В представленной статье рассмотрены некоторые аспекты детского ожирения, касающиеся частоты выявления метаболических осложнений заболевания, а также

их взаимосвязь с МК. Обращает на себя внимание высокая частота выявления всех изучаемых осложнений ожирения у детей, в т. ч. их множественных сочетаний. В исследовании было выявлено снижение частоты выделения бифидобактерий у пациентов с ожирением, снижение частоты выделения бифидобактерий и стрептококков у пациентов с АГ, а также разнообразные ассоциации отдельных представителей МК с различными осложнениями ожирения. Дальнейшее изучение вопроса может стать основой использования выявленных ассоциаций для создания набора биологических маркеров или предикторов развития осложнений детского ожирения. В то же время часть полученных результатов в настоящее время остается в области активных научных дискуссий, требующих дальнейшего изучения.



Поступила / Received 26.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2024

Принята в печать / Accepted 05.09.2024

Список литературы / References

- Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med*. 2023;23(4):284–291. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0168>.
- Дахкильгова ХТ. Детское ожирение: современное состояние. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(5):47–53. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-5-47-53>.
Dakhkilgova HT. Childhood obesity: the current state of the problem. *Pediatric Nutrition*. 2019;17(5):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-5-47-53>.
- Скворцова ОВ, Мигачева НБ, Михайлова ЕГ, Каткова ЛИ. Оценка распространенности избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(4):106–113. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113>.
Skvortsova OV, Migacheva NB, Mikhaylova EG, Katkova LI. Assessment of the prevalence of overweight and obesity among school-age children in Samara. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113>.
- Díaz-Ortega JL, Yupari-Azabache IL, Caballero Vidal JA, Conde-Parada NE, Rojas Gamboa AF. Criteria in the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Children: A Scoping Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;3;16:3489–3500. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S430360>.
- DeBoer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019;11(8):1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>.
- Noor J, Chaudhry A, Batool S, Noor R, Fatima G. Exploring the Impact of the Gut Microbiome on Obesity and Weight Loss: A Review Article. *Cureus*. 2023;25(15):e40948. <https://doi.org/10.7759/cureus.40948>.
- Jia Y, Hong J, Li H, Hu Y, Jia L, Cai D, Zhao R. Butyrate stimulates adipose lipolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation through histone hyperacetylation-associated β_3 -adrenergic receptor activation in high-fat diet-induced obese mice. *Exp Physiol*. 2017;102(2):273–281. <https://doi.org/10.1111/EP086114>.
- Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>.
- Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>.
- Петрова ПЮ, Ага АД, Трапезникова ЕС, Буданова ЕВ. Состав кишечной микробиоты как фактор риска развития ожирения у детей. *Анализ риска здоровью*. 2021;1(1):159–172. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.17>.
Petrova PYu, Aga AD, Trapeznikova ES, Budanova EV. Gut microbiota as risk factor causing obesity in children. *Health Risk Analysis*. 2021;1(1):159–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.17>.
- Кайтмазова НК. Микробиота кишечника и ее влияние на организм. *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(3). https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_03_8.
Kajtmazova NK. Gut microbiota and its impact on the body. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(3). (In Russ.) https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_03_8.
- Takeuchi T, Kubota T, Nakanishi Y, Tsugawa H, Suda W, Kwon AT et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*. 2023;621(7978):389–395. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06466-x>.
- Slouha E, Rezazadah A, Farahbod K, Gerts A, Clunes LA, Kollias TF. Type-2 Diabetes Mellitus and the Gut Microbiota: Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(11):e49740. <https://doi.org/10.7759/cureus.49740>.
- Cai M, Lin L, Jiang F, Peng Y, Li S, Chen L, Lin Y. Gut microbiota changes in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023;25(12):1053–1068. <https://doi.org/10.1111/jch.14722>.
- Korobeinikova AV, Zlobovskaya OA, Sheptulina AF, Ashniev GA, Bobrova MM, Yafarova AA et al. Gut Microbiota Patterns in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Assessment Using Three Analysis Methods. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15272. <https://doi.org/10.3390/ijms242015272>.
- Арапитов ЛИ, Александров АА, Баранов АА, Кисляк ОА, Леонтьева ИВ, Намазова-Баранова ЛС, и др. *Артериальная гипертензия у детей: клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/arterialnaya-gipertenziya-u-detej_13864.
- Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie JM, Rizkalla S, Schrezenmeir J, Clément K. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019;30(9):e017995. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>.
- Michael DR, Jack AA, Masetti G, Davies TS, Loxley KE, Kerry-Smith J et al. A randomised controlled study shows supplementation of overweight and obese adults with lactobacilli and bifidobacteria reduces bodyweight and improves well-being. *Sci Rep*. 2020;10(1):4183. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60991-7>.
- Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2195135. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2195135>.
- Luqman A, Hassan A, Ullah M, Naseem S, Ullah M, Zhang L et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. *Front Immunol*. 2024;15:1321395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1321395>.
- Al Samarraie A, Pichette M, Rousseau G. Role of the Gut Microbiome in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5420. <https://doi.org/10.3390/ijms24065420>.
- Anhê FF, Barra NG, Cavallari JF, Henriksbo BD, Schertzer JD. Metabolic endotoxemia is dictated by the type of lipopolysaccharide. *Cell Rep*. 2021;36(11):109691. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109691>.
- Wang L, Wang S, Zhang Q, He C, Fu C, Wei Q. The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases. *Mol Biomed*. 2022;3(1):30. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00091-2>.
- Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: How the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20–32. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.120>.
- Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial

- Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules*. 2021;12(1):56. <https://doi.org/10.3390/biom12010056>.
26. Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sassaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28(30):4053–4060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4053>.
 27. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021;15(3):790–800. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>.
 28. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31–54. <https://doi.org/10.3322/caac.21440>.
 29. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(2):322–340. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.048>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Сковцова**

Написание текста – **О.В. Сковцова, Н.Б. Мигачева**

Обзор литературы – **О.В. Сковцова**

Анализ материала – **О.В. Сковцова, К.А. Каюмов, Д.В. Алексеев, А.В. Лямин, Е.Г. Михайлова**

Редактирование – **Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин, Е.Г. Михайлова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Сковцова, Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин, Е.Г. Михайлова, К.А. Каюмов, Д.В. Алексеев**

Contribution of authors:

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

Text development – **Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva**

Literature review – **Olga V. Skvortsova**

Material analysis – **Olga V. Skvortsova, Karim A. Kaiumov, Dmitriy V. Alekseev, Artem V. Lyamin, Evgeniia G. Mikhailova**

Editing – **Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin, Evgeniia G. Mikhailova**

Approval of the final version of the article – **Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin, Evgeniia G. Mikhailova, Karim A. Kaiumov, Dmitriy V. Alekseev**

Информация об авторах:

Сковцова Ольга Викторовна, аспирант кафедры педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; врач – детский эндокринолог, Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а; <https://orcid.org/0000-0003-3329-6445>; skvortsova_a@bk.ru

Мигачева Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>; nbmigacheva@gmail.com

Лямин Артем Викторович, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Михайлова Евгения Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заведующая отделением детской эндокринологии, Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а; <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>; e.mikhailova13@yandex.ru

Каюмов Карим Аскерович, специалист лаборатории культурных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-9614-7255>; k.a.kaiumov@samsmu.ru

Алексеев Дмитрий Владимирович, специалист лаборатории культурных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-8864-4956>; d.v.alekseev@samsmu.ru

Information about the authors:

Olga V. Skvortsova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics at the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Pediatric Endocrinologist, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marks Ave., Samara, 443079, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3329-6445>; skvortsova_a@bk.ru

Natalia B. Migacheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>; nbmigacheva@gmail.com

Artem V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Evgeniia G. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Director of the Department of Pediatric Endocrinology, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marks Ave., Samara, 443079, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>; e.mikhailova13@yandex.ru

Karim A. Kaiumov, Specialist of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9614-7255>; k.a.kaiumov@samsmu.ru

Dmitriy V. Alekseev, Specialist of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8864-4956>; d.v.alekseev@samsmu.ru

Бессимптомное носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей дошкольного возраста

Г.Т. Махкамова, <https://orcid.org/0000-0002-1207-2904>, gulnoza_mt@mail.ru

Э.А. Шамансурова, <https://orcid.org/0000-0003-1670-2675>, elmira_sh2001@mail.ru

Ш.Т. Турдиева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Резюме

Введение. Несмотря на наличие современных эффективных антибиотиков и вакцин, ежегодно во всем мире до 825 000 детей до пяти лет страдают тяжелой пневмококковой инфекцией.

Цель. Изучить распространенность и проявление бессимптомного носительства *Streptococcus pneumoniae* у невакцинированных детей дошкольного возраста.

Материалы и методы. Дизайн составило проспективное когортное исследование, начатое до включения вакцинации против пневмококка в Национальный календарь профилактических прививок Узбекистана 2015 г. Исследована микробиота носоглотки у 236 практически здоровых детей: из них дети, посещающие дошкольные учреждения (ДДУ), от 3 до 5 лет – 143 (60,6%), неорганизованные дети от 1,5 до 3 лет – 93 (39,4%). Проведен бактериологический анализ (бактериологический посев) на выявление *Streptococcus pneumoniae* в мазке из носоглотки по стандартной методике.

Результаты и обсуждение. Бессимптомное носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* выявлено у 40,7% наблюдаемых – выше, чем доля выявляемости *H. influenzae* – 22,0% (52/236), а также *Moraxella catarrhalis* – 13,6% (32/236); у детей, посещающих ДДУ, выявляемость превалировала в два раза (50,4% против 25,8%) по отношению к неорганизованным детям. По данным двухлетнего наблюдения, у детей младшего возраста (неорганизованные дети) отмечали более агрессивное действие патогенов. Отмечены повторные эпизоды пневмонии у 29,2%, что на 5,2 раза больше по отношению к детям из второй возрастной группы (5,6%). Полученные данные свидетельствуют о высокой степени заболеваемости детей до 3 лет с *Streptococcus pneumoniae*.

Выводы. Среди невакцинированных детей до 5 лет бессимптомное носительство *Streptococcus pneumoniae* в носоглотке составило 40,7% и переход бессимптомного носительства в инвазивные респираторные заболевания достигал 97,9%, что указывает на необходимость организации и проведения семейными врачами эффективной вакцинации детей до их поступления в детские дошкольные учреждения.

Ключевые слова: дети, *Streptococcus pneumoniae*, пневмония, иммунизация, респираторные инфекции

Для цитирования: Махкамова ГТ, Шамансурова ЭА, Турдиева ШТ. Бессимптомное носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей дошкольного возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(19):254–260. <https://doi.org/10.21518/ms2024-372>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Asymptomatic nasopharyngeal carrying of *Streptococcus pneumoniae* in preschool children

Gulnoza T. Makhkamova, <https://orcid.org/0000-0002-1207-2904>, gulnoza_mt@mail.ru

Elmira A. Shamansurova, <https://orcid.org/0000-0003-1670-2675>, elmira_sh2001@mail.ru

Shohkida T. Turdieva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

Abstract

Introduction. Despite the availability of modern, effective antibiotics and vaccines, up to 825 000 children under five years of age worldwide suffer from severe pneumococcal infection every year.

Aim. To study the prevalence and manifestation of asymptomatic carriage of *St. pneumoniae* in unvaccinated preschool children.

Materials and methods. The study design was a prospective cohort study that began before the inclusion of pneumococcal vaccination in the National Preventive Vaccination Calendar of Uzbekistan (2015). The microbiota of the nasopharynx was studied in 236 practically healthy children, of which children attending preschool, from 3 to 5 years old – 143 (60.6%), unorganized children from 1.5 to 3 years old – 93 (39.4%). According to standard methods, a bacteriological analysis (bacterial culture) was carried out to detect *St. pneumoniae* in a nasopharynx smear.

Results and discussion. Asymptomatic nasopharyngeal carriage of *St. pneumoniae* was detected in 40.7% of those observed, which was higher than the detection rate of *H. influenzae* – 22.0% (52/236), as well as *Moraxella catarrhalis* – 13.6% (32/236),

and in children attending kindergartens, the detection rate was two times higher (50.4% versus 25.8%), compared to unorganized children. According to two-year observations, a more aggressive effect of pathogens was noted in young children (unorganized children). Repeated episodes of pneumonia were noted in 29.2%, which is 5.2 times more than in children from the second age group (5.6%). The data obtained indicate a high incidence of children under three years of age with *St. pneumoniae* carriage.

Conclusion. Among unvaccinated children under five years of age, asymptomatic nasopharyngeal carriage of *St. pneumoniae* was 40.7%, and the transition of asymptomatic carriage to invasive respiratory diseases reached 97.9%, which indicates the need for family doctors to organize and conduct effective vaccination of children before their admission to preschool institutions.

Keywords: children, *Streptococcus pneumoniae*, pneumonia, immunization, respiratory infections

For citation: Makhkamova GT, Shamansurova EA, Turdieva ST. Asymptomatic nasopharyngeal carrying of *Streptococcus pneumoniae* in preschool children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):254–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-372>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире инфекция *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococcus*) по-прежнему остается одной из серьезных проблем общественного здравоохранения, особенно среди детей в возрасте до пяти лет. Несмотря на наличие современных эффективных антибиотиков, как указывает ряд авторов, ежегодно во всем мире возникает около 14,5 млн тяжелых пневмококковых инфекций, из них 825 000 приходится на детей до пятилетнего возраста, что составляет 11% от общей младенческой смертности до введения иммунизации [1, 2]. Несмотря на внедрение вакцинации в большинстве стран, пневмококк стал причиной смертности во всем мире около 300 000 детей в возрасте до 5 лет [3, 4]. По данным некоторых авторов, это связано с тем, что, несмотря на проведение иммунизации, высокая частота бессимптомного носоглоточного носительства *St. pneumoniae* в педиатрии признана важным фактором риска с последующим развитием внебольничной инфекции дыхательных путей детей, в частности фарингита, пневмонии, а также менингита, бактериемии, синусита, среднего отита и т. д. [5, 6]. Следовательно, бессимптомному носоглоточному носительству отдается большое внимание, т. к. данный возбудитель играет огромную роль в развитии как инвазивных, так и неинвазивных заболеваний у детей, если возбудитель распространяется в другие области дыхательной системы, а также вне респираторных органов.

Учитывая тот факт, что колонизация носоглотки часто предшествует инвазивному заболеванию, можно предположить, что это может служить резервуаром для распространения заболевания среди организованных детей, т. е. детей, посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ). Проведение в последние годы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции дало возможность решить часть медицинских проблем. Но, несмотря на это, данная проблема остается актуальной в связи с высокой встречаемостью респираторной патологии среди детей до 5 лет.

Цель – изучить распространенность бессимптомного носительства *St. pneumoniae* у невакцинированных детей дошкольного возраста с последующим катamnестическим анализом заболеваемости среди них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования – проспективное когортное, с 2013 по 2019 г. включительно, среди 236 практически здоровых детей, родившихся до включения вакцинации против пневмококка в Национальный календарь профилактических прививок Узбекистана 2015 г. Среди них: дети, посещающие дошкольные учреждения, в возрасте от 3 до 5 лет – 60,6% (143/236; средний возраст $4,1 \pm 1,26$ года), неорганизованные – от 1,5 до 3 лет – 39,4% (93/236; средний возраст $2,2 \pm 0,88$ года). Исследование проводилось на уровне городских семейных поликлиник, при этом пациенты мужского пола составили 53,0% (125/236), женского пола – 47,0% (111/236). Полученные результаты показали, что среди детей обоих полов встречаемость бессимптомного носительства *St. pneumoniae* не имеет существенной разницы ($p \geq 0,05$; табл. 1).

Критерии соответствия

Критериями отбора являлись:

- дети без соматических и врожденных заболеваний от 1,5 до 5 лет;
- дети без тяжелой нервно-психологической патологии;
- дети, не имеющие признаков респираторной инфекции;
- дети, не получавшие антибактериальных препаратов в течение последних 2 нед. до проведения клинического исследования.

Критериями исключения являлись:

- дети младше 1,5 года и старше 5 полных лет;

Таблица 1. Распределение обследуемых детей
Table 1. Distribution of the examined children

Группа обследуемых	1-я возрастная группа, от 1,5 до 3 лет (n = 93)*		2-я возрастная группа, от 3 до 5 лет (n = 143)		Всего (n = 236)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужской пол	51	54,8%	74	51,7%	125	53,0%
Женский пол	42	45,2%	69	48,3%	111	47,0%

* Дети в возрасте до 2 лет 11 мес. 29 дней, в данную возрастную группу были включены при первичном осмотре.

- дети, старше 3 лет, но не посещающие детские дошкольные учреждения;
- дети с выраженными объективными признаками острой респираторной инфекции (ринит, конъюнктивит и т. д.);
- дети с анамнезом острой респираторной инфекции за последний месяц до клинического исследования;
- дети, получавшие антибактериальные препараты в течение последних 2 нед. до проведения клинического исследования независимо от вида патологии;
- дети из семей с неблагоприятными социально-бытовыми условиями проживания;
- дети, получающие иммуномодулирующую профилактическую терапию.

Методы исследования

Методы исследования были реализованы в процессе очередной диспансеризации детей и включали: общий осмотр детей, сбор анамнестических данных, взятие на общий анализ крови капиллярной крови из пальца, общий анализ мочи и кала с исследованием на носительство яйца гельминтов. Одновременно, исходя из цели научного исследования, проведен бактериологический анализ (бактериологический посев) на выявление *St. pneumoniae* в мазке из носоглотки по стандартной методике с использованием набора Nobias Swab Collection kit для взятия и транспортировки мазка (производитель Helicon®, Россия, Москва), состоящего из зонда и контейнера. Мазок со слизистой носоглотки у обследуемых детей брали сухим стерильным назофарингеальным зонд-тампоном в первой половине суток при комнатной температуре. Транспортировка осуществлялась в специализированной сумке с поддержанием температуры от +4 до +8 °C. Посев осуществлялся в течение 2 ч после взятия биоматериала. Всего было собрано 236 носоглоточных образцов.

Этические аспекты

Перед клиническим исследованием было проведено обсуждение этического аспекта исследования на научном совете по педиатрии Ташкентского педиатрического медицинского института (протокол №6 от 14.01.2015 г.). Одновременно перед проведением клинического исследования были взяты письменные разрешения у родителей или опекунов, которые совместно с результатами исследования были прикреплены в амбулаторную карту детей. Все исследования были протоколированы.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась на основе программного обеспечения Excel на базе Windows 10 с использованием медико-статистических разработок. Результаты исследования считались достоверными при 95%-ном ДИ результатов $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В современном мире из-за нерационального использования антибактериальной терапии, высокой плотности проживания населения в некоторых регионах отмечается изменчивость микробиота в верхних дыхательных путях, в частности, в последние годы отмечается высокая степень

выявляемости условно патогенной микрофлоры в верхних дыхательных путях у детей, относящихся к группе практически здоровых.

В ходе исследования микробиота носоглотки было отмечено, что до начала вакцинации в носоглоточном носительстве выявляемость *St. pneumoniae* составила 40,7% (96/236) и была выше, чем доля выявляемости *H. influenzae* – 22,0% (52/236), а также *Moraxella catarrhalis* – 13,6% (32/236) (табл. 2).

По нашим результатам исследования у детей, посещающих ДДУ, бессимптомное носительство *St. pneumoniae* превалировало в два раза (50,4% против 25,8%) по отношению к неорганизованным детям, что объясняется большим числом контактов детей в ДДУ между собой.

При сравнении данных двух возрастных групп обращает внимание тот факт, что у детей до 3 лет выявляемость ряда условно патогенной флоры несколько ниже, в частности *H. influenzae* – 19,4% против 23,8%, *M. catarrhalis* – 11,8% против 14,7% и *S. pyogenes* – 3,2% против 6,3%. В данном случае обращает внимание также высокая выявляемость *S. aureus* среди детей, посещающих дошкольные учреждения, – 11,2% против 7,5%, что может явиться показателем высокой степени контагиозности условно патогенной флоры в детских дошкольных учреждениях.

Исходя из поставленной перед нами цели научного исследования, после проведения клинико-лабораторных исследований дети, у которых было выявлено бессимптомное носительство *St. pneumoniae* ($n = 96$), были включены в основную группу исследования, из них дети до 3 лет (неорганизованные дети) составили 25% (24/96), дети, посещающие ДДУ, – 75% (72/96). Если рассмотреть возрастную встречаемость бессимптомного носительства *St. pneumoniae*, то выявляемость патогена до вакцинации среди детей, посещающих ДДУ, превалирует в два раза (50,4% против 25,8%) по отношению к неорганизованным детям ($p < 0,005$).

Если рассмотреть микробную обсемененность носоглоточного пространства детей с носительством

Таблица 2. Микробный спектр при носоглоточном носительстве у детей до 5 лет ($n = 236$)

Table 2. Microbial spectrum isolated from nasopharyngeal carriage in children under 5 years old ($n = 236$)

Микрофлора	1-я возрастная группа (неорганизованные дети), $n = 93$		2-я возрастная группа (дети, посещающие ДДУ), $n = 143$	
	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	24	25,81	72	50,35
<i>Haemophilus influenzae</i>	18	19,35	34	23,78
<i>Moraxella catarrhalis</i>	11	11,83	21	14,69
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	7,53	16	11,19
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	3,23	9	6,29
Прочая	39	41,94	47	32,87

St. pneumoniae (n = 96), то заметен рост условно патогенной флоры (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Candida albicans* и др.) наряду с *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*), *Streptococcus* (*St. pyogenes*, *St. agalactiae*, *St. salivarius*) и различными видами энтеробактерий.

При этом среди детей – носителей *St. pneumoniae* у 58,3% (56/96) зафиксировано микс-носительство, т. е. выявлено носительство двух и более условно патогенных микроорганизмов. Наиболее часто встречали ассоциацию *St. pneumoniae* с *H. influenzae* и *S. aureus* (n = 35, или 62,5% из n = 56). Присутствие *M. catarrhalis* в данной комбинации отмечено у 11 детей (19,6% из n = 56). Также отмечали ассоциацию *St. pneumoniae* с *H. influenzae* (n = 9), *St. pneumoniae* только с *M. catarrhalis* (n = 6).

В то же время реже выявлялись комбинации *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (n = 2), а также *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (n = 2). Комбинацию только с *S. aureus* отмечали у 8,9% детей (5/56).

В последующем было проведено катamnестическое наблюдение за здоровьем данных детей в течение 2 лет.

Как показали исследования, у 94 (97,9%) из 96 детей с бессимптомным носительством *St. pneumoniae* в течение 2 лет отмечали заболевания респираторного тракта, при этом не исключали в качестве возможной причины наличие у больных комбинации *St. pneumoniae* с другими условно патогенными возбудителями.

По данным наших наблюдений, в течение двух лет среди детей из первой возрастной группы отмечали развитие острых респираторных заболеваний с осложнениями в виде острой пневмонии – 79,2% (19/24), острого фарингита – 45,8% (11/24), острого синусита – 25% (6/24) и острого отита – 20,8% (5/24). При этом у детей были отмечены повторные эпизоды пневмонии – 29,2% (7/24), что на 5,2 раза больше по отношению к детям из второй возрастной группы (5,6%). Одновременно по течению острой пневмонии у детей ранних возрастов превалировало тяжелое течение заболевания – 58,3% (14/24), или 53,8% (14/26) из общего эпизода заболевания острой пневмонией данной возрастной группы. В то же время у детей из второй возрастной группы превалировало среднетяжелое течение пневмонии – 51,2% (21/41) от общего числа детей данной возрастной группы, перенесших острую пневмонию (табл. 3).

Наряду с этим, у детей из первой возрастной группы по отношению ко второй возрастной группе превалировала встречаемость острого фарингита (58,2% против 40,2%), острого отита (20,8% против 15,7%). Полученные данные свидетельствуют о высокой степени заболеваемости детей до 3 лет с *St. pneumoniae*, при этом заболевание протекает в более тяжелой форме.

Следовательно, проведение вакцинации против пневмококковой инфекции обоснованно и характеризуется предупреждением ряда острых воспалительных процессов у детей младшего возраста и их тяжелого течения. Данное обстоятельство должно учитываться семейными врачами с последующей эффективной организацией им-мунизации детского населения.

Таблица 3. Заболеваемость у детей с носительством *Streptococcus pneumoniae*, диагностированной в ходе катamnестического наблюдения, в течение двух лет (n = 96)
Table 3. Morbidity rates in children with *Streptococcus pneumoniae* carriage detected during 2-year follow-up (n = 96)

Патология	1-я возрастная группа (неорганизованные дети), n = 24		2-я возрастная группа (дети, посещающие ДДУ), n = 72	
	абс.	%	абс.	%
Острый отит	5	20,83	11	15,71
Острый фарингит	14	58,33	29	40,28
Острый синусит	6	25,00	24	33,33
Острая пневмония	19	79,17	37	51,39
Из них: два и более раза повторная заболеваемость в течение 2 лет	7	29,17	4	5,56
Тяжелое течение	14	58,33	7	9,72
Среднее тяжелое течение	9	37,50	21	29,17
Легкое течение	3	12,50	13	18,06

Исследования в данной области продолжаются с целью изучения заболеваемости у детей после внедрения вакцинации против пневмококковой инфекции на основании национального календаря прививок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью *St. pneumoniae* является тот факт, что данный возбудитель обнаруживается в верхних дыхательных путях в виде нормальной флоры и колонизирует носоглоточную область. Однако, имея способность в определенных условиях прогрессировать до респираторных или даже системных заболеваний, *St. pneumoniae* (*Pneumococcus*) является основным патогеном, вызывающим ежегодно смертность более миллиона детей во всем мире [5]. Во всем мире бессимптомное носоглоточное носительство *St. pneumoniae* среди детей составляет от 27 до 65% в зависимости от региона проживания, а среди взрослого населения < 10% [7].

М. Tilahun et al., изучив бессимптомное носительство среди детей, посещающих ДДУ, пришли к выводу, что встречаемость среди них *St. pneumoniae* намного выше, чем у неорганизованных детей, и данный показатель меняется в зависимости от возрастной категории детей. В частности, среди детей до 2 лет выявляемость составила 28%, от 3 до 4 лет – 31,4%, от 5 до 6 лет – 29%. При этом дальнейшая госпитализация детей составила до 66,4% [5]. Они объясняют данные высокие показатели скученностью детей, а также носительством возбудителя самими родителями, а постепенное снижение показателя после 5 лет связывают с развитием иммунитета слизистой оболочки дыхательных путей [5, 8].

В то же время, по данным А. Assefa et al., до проведения пневмококковой вакцинации бессимптомное

носительство *St. pneumoniae* у детей до 3 лет составило 50,9%, от 3 до 5 лет – 40,7% [2].

Как показали исследования А. Гирина с соавт., после вакцинации носительство *St. pneumoniae* выявлено у 53,7% детей в возрасте от 2 до 6 лет, при этом у невакцинированных детей аналогичного возраста данный показатель составил 73% ($p < 0,01$) [9].

Бактериальная ассоциация также имеет огромную роль в развитии патологии верхних дыхательных путей, в частности, по данным индийских ученых, практически в 70% случаев агрессивность *St. pneumoniae* повышается при комбинации с *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitis*, *Staphylococcus aureus*, а также различными гемолитическими стрептококками колонизирует носоглотку. Вместе с тем встречаемость *St. pneumoniae* у детей от 1 до 3 лет составила 35,5%, у детей от 3 до 5 лет – 27,8% [10].

Наряду с этим, как отмечает ряд европейских ученых, до внедрения вакцинации частота инвазивных заболеваний среди детей до 2 лет с пневмококковым носительством составляла 57%, после вакцинации заболевание снизилось до 31% [4]. При этом J. Lewnard et al. в 2016 г. выявили, что у организованных детей, проживающих на Ближнем Востоке, бессимптомное носительство *St. pneumoniae* до вакцинации составило в среднем 40% [11].

По нашим исследованиям бессимптомное носительство *St. pneumoniae* у невакцинированных детей от 1,5 до 3 лет составило 25,8%, при этом у детей от 3 до 5 лет – 50,4% с последующим развитием инвазивных заболеваний. Данные различия, возможно, связаны с местом проживания и методами диагностики *St. pneumoniae* в носоглоточном пространстве.

В то же время, как указывал I. Wróbel-Pawelczyk, самый высокий коэффициент риска (RR) пневмококкового носительства наблюдался у организованных детей (RR = 2,13, 95% ДИ = 1,43–3,16; $p < 0,0001$) по отношению к неорганизованным детям (RR = 2,01, 95% ДИ = 1,53–2,64; $p < 0,0001$). Частота встречаемости превалирует в 2,9 раза, т. е. на 20 детей, посещающих ДДУ, приходится 7 неорганизованных детей [4].

Аналогичные результаты были получены нами в ходе данного научного исследования. В частности, бессимптомное носительство *St. pneumoniae* среди детей, посещающих ДДУ, превалировало в два раза (50,35% против 25,8%) по отношению к неорганизованным детям ($p < 0,05$).

Некоторые авторы придерживаются мнения, что активизация *St. pneumoniae* напрямую зависит от комбинации микроорганизмов. В частности, по мнению J. Lewnard et al., колонизация верхних дыхательных путей *St. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* предшествует развитию заболеваний дыхательных путей, связанных с *St. pneumoniae* или *Haemophilus influenzae*, независимо от сезонности патологии [11].

По результатам нашего исследования одновременная комбинация вышеперечисленных бактерий была выявлена у 27 (48,2%) из 56 детей с микс-инфекцией, но в отличие от них в нашем исследовании в комбинации

присутствовал возбудитель *M. catarrhalis*. Сочетание *St. pneumoniae* с одним из них отмечено у 28 (50%) детей. Следовательно, комбинация *St. pneumoniae* с другими возбудителями также является одним из основных факторов развития респираторной патологии, что подтверждается исследованием Е. Карповой, где авторы указывают, что основным возбудителем хронического аденоидита у детей является сочетание *St. pneumoniae* с *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [12].

В то же время, по данным А. Зайцева, в 30 до 50% случаев возбудителем внебольничной пневмонии является *St. pneumoniae* и только 3–5% случаев приходится на *H. influenzae*, *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae* [6].

По нашим результатам до вакцинации заболеваемость среди детей с носоглоточным носительством в течение двухлетнего катamnестического наблюдения составила 97,9% (94/96), что свидетельствует о высокой патогенной вирулентности *St. pneumoniae* при ассоциации с другими условно патогенными возбудителями, и на это влияет возраст ребенка. Также по результатам нашего исследования у 47 детей из 76 (61,8%; $p < 0,05$) в последующем развивалась острая внебольничная пневмония.

Однако по результатам исследования X. Wu et al. определенные штаммы *St. pneumoniae* обладают свойством вырабатывать перекись водорода (H_2O_2) двумя ферментами SpxB/LctO при высокой плотности колонизации возбудителя, что приводит к уничтожению патогенных штаммов *S. aureus* в верхних дыхательных путях [13]. Следовательно, не всегда коалицию *St. pneumoniae* и *S. aureus* можно считать усугубляющим фактором развития заболеваний верхних дыхательных путей. Данные подтверждаются и в других исследованиях [12, 14].

При этом авторы утверждают, что при использовании пневмококковой конъюгированной вакцины наблюдается потенциальная конкуренция между *St. pneumoniae* и *S. aureus* за колонизацию верхних дыхательных путей. При снижении численности в носоглоточном пространстве серотипов *St. pneumoniae* отмечается резкий рост *S. aureus* у детей [13].

Вместе с тем, по данным J. Bennett et al., наблюдается прямая связь между часто встречаемыми респираторными вирусами и уровнем колонизации *St. pneumoniae*. В частности, исследовав бессимптомное носительство *St. pneumoniae* у неорганизованных детей, ученые пришли к выводу, что некоторые распространенные виды респираторных вирусов могут повышать риск развития пневмококкового заболевания у детей. Авторы считают, что возникает вопрос о необходимости изучения влияния ряда противовирусных вакцин (против гриппа, риновирус, аденовирус, обычный коронавирус человека, вирус гриппа А/В, респираторно-синцитиальный вирус) не только на вирулентность респираторных вирусов, но и на профилактику респираторных инфекций [15, 16].

Н. Oh et al., проводя десятилетнее наблюдение за распространенностью бессимптомного носоглоточного носительства *St. pneumoniae*, пришли к выводу, что после введения вакцинации частота выявляемости *St. pneumoniae*

снизилась, при этом имела место «агрессивность» некоторых невакцинальных серотипов [17].

По мнению нидерландских ученых, пневмококковая вакцина защищает ребенка не только от заболевания, но и от колонизации возбудителя в верхних дыхательных путях [18]. Исследования на бессимптомном носительстве *St. pneumoniae* среди детей до 24 мес. после вакцинации по схеме «2 основные + 1 бустер» и детей в возрасте 44–49 мес., вакцинированных по схеме «3 основные + 1 бустер», показали, что бессимптомное носительство *St. pneumoniae* у данных детей в среднем составило 44,6%, при этом у взрослых данный показатель составил 3,8% ($p < 0,0001$) [18]. Авторы столь высокий показатель выявляемости возбудителя характеризуют использованием молекулярного метода определения *St. pneumoniae*, его высокой чувствительностью по отношению к традиционным методам определения возбудителя (ПЦР, посев и т. д.).

Следовательно, вакцинация против пневмококка детей раннего возраста требует большой ответственности от педиатров и детских инфекционистов, т. к. данное мероприятие не только защищает ребенка от инвазивных заболеваний, связанных с *St. pneumoniae*, но и предупреждает

возникновение осложнений. При лечении детей с заболеваниями, связанными с *St. pneumoniae*, следует учитывать комбинацию возможных часто встречаемых микроорганизмов, характерных для региона проживания пациентов.

ВЫВОДЫ

Бессимптомное носоглоточное носительство *St. pneumoniae* в общей сложности среди детей до 5 лет, не получавших специфическую иммунизацию, встречалось в 40,7% случаев, что больше, чем *H. influenzae* (22%) и *M. catarrhalis* (13,6%). У неорганизованных детей в возрасте до 3 лет выявляемость носительства *St. pneumoniae* составила 25,8%, у детей, посещающих дошкольные учреждения (от 3 до 5 лет), – 50,4%. На этом фоне переход бессимптомного носительства в инвазивные респираторные заболевания достигал 97,9%, что указывает на необходимость организации и проведения семейными врачами эффективной вакцинации детей до их поступления в детские дошкольные учреждения.



Поступила / Received 20.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2024

Принята в печать / Accepted 26.08.2024

Список литературы / References

- Харит СМ, Перова АЛ. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2015;(16):64–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-64-67>.
- Kharit SM, Perova AL. Modern approaches to the prevention of pneumococcal infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(16):64–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-64-67>.
- Assefa A, Gelaw B, Shiferaw Y, Tigabu Z. Nasopharyngeal carriage and antimicrobial susceptibility pattern of *St. pneumoniae* among pediatric outpatients at Gondar University Hospital, North West Ethiopia. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(5):315–321. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.03.017>.
- Заплатников АЛ, Гирина АА, Леписева ИВ. Современные возможности и эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей. *Медицинский совет*. 2016;(16):51–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-51-55>.
- Zaplatnikov AL, Girina AA, Lepiseva IV. Modern possibilities and effectiveness of vaccine prevention of pneumococcal infection in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(16):51–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-51-55>.
- Wróbel-Pawelczyk I, Ronkiewicz P, Wanke-Rytt M, Rykowska D, Górski-Kot A, Włodkowska K et al.; GIL Study Team; Skoczyska A, Trzciński K. Pneumococcal carriage in unvaccinated children at the time of vaccine implementation into the national immunization program in Poland. *Sci Rep*. 2022;12(1):5858. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09488-z>.
- Tilahun M, Fiseha M, Ebrahim E, Ali S, Belete MA, Seid A et al. High Prevalence of Asymptomatic Nasopharyngeal Carriage Rate and Multidrug Resistance Pattern of *St. pneumoniae* Among Pre-School Children in North Showa Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2022;15:4253–4268. <https://doi.org/10.2147/IDR.S377186>.
- Зайцев АА, Синопальников АИ. Внебольничная пневмония у госпитализированных больных: клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2019;(15):79–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-79-88>.
- Zaytsev AA, Sinopalnikov AI. Community-acquired pneumonia in hospitalized patients: clinical guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(15):79–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-79-88>.
- Yan Z, Cui Y, Huang X, Lei S, Zhou W, Tong W et al. Molecular Characterization Based on Whole-Genome Sequencing of *St. pneumoniae* in Children Living in Southwest China During 2017–2019. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:726–740. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.726740>.
- Турдиева ШТ, Ганиева ДК, Насирова ГР. Влияние ингаляционной бактериофаг-терапии на мукозальный иммунитет ротовой полости у детей с острым тонзиллитом. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(5):939–946. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IOI-2081>.
- Turdiyeva ST, Ganiyeva DK, Nasirova GR. Influence of inhaled bacteriophage therapy on oral mucosal immunity in children with acute tonsillitis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(5):939–946. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IOI-2081>.
- Гирина АА, Петровский ФИ, Петровская ЮА, Заплатников АЛ. Частота носительства *S. pneumoniae* у организованных детей г. Ханты-Мансийска. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):164–168. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168>.
- Girina AA, Petrovsky FI, Petrovskaya YuA, Zaplatnikov AL. Prevalence of *S. pneumoniae* carriage among children organized in kindergarten groups in Khanty-Mansiysk city. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):164–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168>.
- Kumar KL, Ashok V, Ganaie F, Ramesh AC. Nasopharyngeal carriage, antibiogram & serotype distribution of *St. pneumoniae* among healthy under five children. *Indian J Med Res*. 2014;140(2):216–220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216494>.
- Lewnard JA, Givon-Lavi N, Huppert A, Pettigrew MM, Regev-Yochay G, Dagan R, Weinberger DM. Epidemiological Markers for Interactions Among *St. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Staphylococcus aureus* in Upper Respiratory Tract Carriage. *J Infect Dis*. 2016;213(10):1596–1605. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv761>.
- Карпова ЕП, Буракова КЮ. Топические антимикробные препараты для лечения воспалительных заболеваний носоглотки в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2017;(1):133–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-133-135>.
- Karpova EP, Burlakova KY. Topical antimicrobial drugs for therapy of inflammatory nasopharyngeal diseases in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):133–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-133-135>.
- Wu X, Gordon O, Jiang W, Antezana BS, Angulo-Zamudio UA, Del Rio C et al. Interaction between *St. pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* Generates OH Radicals That Rapidly Kill *Staphylococcus aureus* Strains. *J Bacteriol*. 2019;201(21):e00474-19. <https://doi.org/10.1128/JB.00474-19>.
- Турдиева ШТ, Насирова ГР, Ганиева ДК. Возможность ингаляционной бактериофаг-терапии при лечении детей с острым тонзиллитом. *Медицинский совет*. 2021;(17):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>.
- Turdiyeva ShT, Nasirova GR, Ganiyeva DK. Possibilities of inhalation bacteriophage therapy in treatment of children with acute tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>.
- Bennett JC, Emanuels A, Heimonen J, O'Hanlon J, Hughes JP et al. *St. pneumoniae* nasal carriage patterns with and without common respiratory virus detections in households in Seattle, WA, USA before and during the COVID-19 pandemic. *Front Pediatr*. 2023;11:1198278. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1198278>.

16. Turdieva ShT, Nasirova GR. Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *BBRJ*. 2021;5(3):272–275, https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_84_21.
17. Oh H, Heo ST, Kim M, Kim YR, Yoo JR. Antimicrobial Susceptibility Trends of *St. pneumoniae* by Age Groups Over Recent 10 Years in a Single Hospital in South Korea. *Yonsei Med J*. 2021;62(4):306–314. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.4.306>.
18. Miellet WR, van Veldhuizen J, Litt D, Mariman R, Wijmenga-Monsuur AJ, Badoux P et al. It Takes Two to Tango: Combining Conventional Culture with Molecular Diagnostics Enhances Accuracy of *St. pneumoniae* Detection and Pneumococcal Serogroup/Serotype Determination in Carriage. *Front Microbiol*. 2022;13:859736. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.859736>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Т. Махкамова

Написание текста – Г.Т. Махкамова, Ш.Т. Турдиева, Э.А. Шамансурова

Обзор литературы – Э.А. Шамансурова

Редактирование – Ш.Т. Турдиева

Contribution of authors:

Concept of the article – Gulnoza T. Makhkamova

Text development – Gulnoza T. Makhkamova, Shokhida T. Turdieva, Elmira A. Shamansurova

Literature review – Elmira A. Shamansurova

Editing – Shokhida T. Turdieva

Информация об авторах:

Махкамова Гульноза Тураходжаевна, к.м.н., ассистент кафедры семейной медицины №1, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; Scopus Author ID: 58149488300; Researcher ID: ABP-4397-2022; gulnoza_mt@mail.ru

Шамансурова Элмира Амануллаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины №1, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; Scopus Author ID: 6507066500; Researcher ID: HKW-7734-2023; elmira_sh2001@mail.ru

Турдиева Шохидат Толкуновна, д.м.н., доцент кафедры семейной медицины №1, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 22; SPIN-код: 5520-6507; Scopus Author ID: 57189496193; Researcher ID: L-6078-2018; shohidahon69@mail.ru

Information about the authors:

Gulnoza T. Makhkamova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; gulnoza_mt@mail.ru

Elmira A. Shamansurova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; elmira_sh2001@mail.ru

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, Uzbekistan; shohidahon69@mail.ru

Клиническое наблюдение манифестации пароксизмальной ночной гемоглобинурии с осложнением в виде тромбоза у подростка

Е.Г. Любимова¹, <https://orcid.org/0009-0005-2941-1756>, lyubimovakozmina@mail.ru

А.А. Джумайтов¹, <https://orcid.org/0009-0007-6649-2182>, nayrat23@yandex.ru

А.А. Антонова², <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>, fduecn-2010@mail.ru

О.В. Давыдова², <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>, oksada2009@yandex.ru

П.М. Абдурахимова², <https://orcid.org/0000-0002-4381-7155>, p.abdurakhimova@inbox.ru

¹ Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6

² Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей – это приобретенное орфанное заболевание, пока недостаточно изученное. Диагностические ошибки с отсроченным диагнозом пароксизмальной ночной гемоглобинурии часто встречаются вследствие разнообразия клинической картины и недостаточной осведомленности врачей об этом редком заболевании. На примере клинического случая пациентки с пароксизмальной ночной гемоглобинурией показаны особенности манифестации и течения этого заболевания. Пациентка, 14 лет, в связи с выявленной анемией была госпитализирована в онкологическое отделение Областной детской клинической больницы им. Н.Н. Силищевой (Астрахань). При обследовании выставлен диагноз «железодофицитная анемия тяжелой степени, обильные менструации пубертатного периода». В анализе мочи отмечена микрогематурия, лейкоцитурия. Исключались системные заболевания соединительной ткани, онкологическая патология. Выполнены исследования для диагностики аутоиммунных заболеваний. По мере наблюдения за пациенткой диагностическая и лечебная концепции менялись. Учитывая наличие анемии, умеренной гипербилирубинемии, отрицательной пробы Кумбса и микрогематурии, заподозрена пароксизмальная ночная гемоглобинурия. При проведении цитофлуориметрии был выявлен ПНГ-клон – определен на эритроцитах (12,49%), гранулоцитах (93,7%) и моноцитах (91,1%); ADAMTS13 91%, что позволило подтвердить диагноз «пароксизмальная ночная гемоглобинурия». Классическая пароксизмальная ночная гемоглобинурия в практике педиатра встречается крайне редко, применение рутинных методов исследования приводит к неправильному лечению и развитию осложнений. Своевременная специфическая диагностика и терапия пациентки обеспечили положительную динамику клинико-лабораторных симптомов заболевания и благоприятный прогноз для здоровья.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, редкое заболевание, орфанное заболевание, манифестация, тромбоз, подросток

Для цитирования: Любимова ЕГ, Джумайтов АА, Антонова АА, Давыдова ОВ, Абдурахимова ПМ. Клиническое наблюдение манифестации пароксизмальной ночной гемоглобинурии с осложнением в виде тромбоза у подростка. *Медицинский совет.* 2024;18(19):261–266. <https://doi.org/10.21518/ms2024-359>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observation of the manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with a complication in the form of thrombosis in a teenager

Evgenia G. Lyubimova¹, <https://orcid.org/0009-0005-2941-1756>, lyubimovakozmina@mail.ru

Aidarbek A. Dzhumaitov¹, <https://orcid.org/0009-0007-6649-2182>, nayrat23@yandex.ru

Alyona A. Antonova², <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>, fduecn-2010@mail.ru

Oksana V. Davydova², <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>, oksada2009@yandex.ru

Patimat M. Abdurakhimova², <https://orcid.org/0000-0002-4381-7155>, p.abdurakhimova@inbox.ru

¹ Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia

² Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children is an acquired orphan disease that has not yet been sufficiently studied. Diagnostic errors with delayed diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are common, due to the diversity of the clinical picture and insufficient awareness of doctors about this rare disease. Using the example of a clinical case of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria to show the features of the manifestation and course of this disease. A 14-year-old

patient, due to anemia, was hospitalized in the oncology department of the Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva (Astrakhan). During the examination, the diagnosis was made: severe iron deficiency anemia. Copious menstruation of the puberty period. Microhematuria and leukocyturia were noted in the urine analysis. Systemic connective tissue diseases and oncological pathology were excluded. Studies have been performed to diagnose autoimmune diseases. Survey results. As the patient was monitored, the diagnostic and therapeutic concepts changed. Given the presence of anemia, moderate hyperbilirubinemia, negative Coombs test and microhematuria, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suspected. During cytofluorometry, an APG clone was detected – determined on erythrocytes (12.49%), granulocytes (93.7%) and monocytes (91.1%); ADAMTS13 91%, which confirmed the diagnosis of Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the practice of a pediatrician is extremely rare, the use of routine research methods leads to improper treatment and the development of complications. Timely specific diagnostics and therapy provided positive dynamics of clinical and laboratory symptoms of the disease and a favorable prognosis for health.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, rare disease, orphan disease, manifestation, thrombosis, teenager

For citation: Lyubimova EG, Dzhumaitov AA, Antonova AA, Davydova OV, Abdurakhimova PM. Clinical observation of the manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with a complication in the form of thrombosis in a teenager. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):261–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-359>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это ультраредкое приобретенное клональное заболевание на уровне стволовой гемопоэтической клетки, в основе которого лежит соматическая мутация гена фосфатидилинозитолгликана класса PI3-A, приводящая к неконтролируемой активации системы комплемента и образованию мембраноатакующего комплекса, который вызывает гемолиз эритроцитов, образование прокоагулянтных мембранных микрочастиц и активацию тромбоцитов [1–4]. Это особенно часто случается в ночные часы и приводит к избыточному разрушению тромбоцитов, когда происходит активация прокоагулянтов и сдвиг pH в кислую сторону [5–8]. Клинически это сопровождается хронической гемолитической анемией, перемежающейся или постоянной гемоглобинурией и гемосидеринурией, гипоплазией костного мозга, явлениями тромбоза, почечной недостаточности и легочной гипертензии из-за неконтролируемой активации системы комплемента [9–12].

У части пациентов массивная ночная гемоглобинурия вовсе отсутствует. Тромбоэмболические осложнения возникают примерно у 39% пациентов и являются наиболее распространенной причиной смерти в 40–67% случаев [13, 14]. Венозный тромбоз встречается чаще, чем артериальный. Тромбообразование может затрагивать внутрибрюшные и церебральные вены, однако тромбоз печеночных вен является наиболее распространенным вариантом при ПНГ. Тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и тромбоз кожи также относительно распространены [2, 3, 12, 15].

Диагностика ПНГ достаточно сложна, обычно заболевание диагностируется через 2–3 года от первых клинических проявлений. Внутрисосудистый гемолиз разной степени выраженности, тромбозы, органические нарушения и костномозговая недостаточность создают динамически изменяющийся уникальный клинический профиль каждого пациента [4, 10].

В настоящее время основным, ранним и достоверным методом диагностики ПНГ является проточная цитометрия с моноклональными антителами к GPI-якорным протеинам (GPI-AP). Этот метод позволяет выявить 3 типа

эритроцитов – с нормальным, частичным или полным отсутствием экспрессии GPI-AP на поверхности клеток. Наиболее информативным считают определение дефицита GPI-AP на лейкоцитах, а именно гранулоцитах, так как доля аномальных гранулоцитов точнее отражает размер клона ПНГ-клеток и не зависит от трансфузий эритроцитарной массы и массивного гемолиза дефектных эритроцитов, приводящих к заниженной оценке размеров клона [14, 16].

Тем не менее осведомленность врачей о ПНГ остается недостаточной, что обуславливает высокую частоту диагностических ошибок и терапевтической тактики, в особенности это касается уникальных клинических ситуаций, к которым относится ПНГ в детском и подростковом возрасте [4]. Примечательно, что классическая гемолитическая форма заболевания развивается в любом возрасте, пик приходится на третье – четвертое десятилетие жизни, в равной степени болеют женщины и мужчины. Поэтому манифестация у детей и подростков является необычной для данного заболевания [5, 7].

ПНГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и ассоциированным с другими патологическими состояниями, характеризующимися костномозговой недостаточностью, в первую очередь – с апластической анемией. ПНГ – заболевание с полиорганным поражением, которое нуждается в мультидисциплинарном подходе. Неправильная трактовка клинико-лабораторных данных приводит к неадекватному лечению, значительной отсрочке в постановке диагноза, увеличению числа осложнений и инвалидизации пациентов [3, 4, 6]. Стандартная терапия гемолиза с применением глюкокортикоидных гормонов, иммунодепрессантов, спленэктомии, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ здесь оказывается не эффективна. Неадекватное лечение может служить дополнительным фактором, провоцирующим тромбоз и присоединение инфекционных осложнений. Только верно поставленный диагноз позволит обосновать назначение современной патогенетической терапии препаратом экулизумаб [17–20].

В связи с этим представляет интерес клинический случай пациентки И. с диагнозом ПНГ, осложненной тромбозом глубоких вен.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок, 14 лет, при поступлении предъявляла жалобы на слабость, головные боли, головокружение, желтушность склер.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 1-й беременности, 1-х срочных родов на 38-й неделе с массой тела 2500 г, длиной 45 см. Росла и развивалась соответственно возрасту. Вакцинирована соответственно национальному календарю прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа. Наследственность отягощена по ишемической болезни сердца по линии отца. Аллергические реакции не выявлены.

Впервые в сентябре 2022 г. при диспансеризации в общем анализе крови (ОАК) было выявлено снижение гемоглобина. Направлена на обследование и лечение в онкологическое отделение, по результатам обследования выставлен диагноз «железодефицитная анемия тяжелой степени, обильные менструации пубертатного периода». После проведенного лечения девочка была выписана под амбулаторное наблюдение гематолога, осматривалась в ноябре 2022 г., антианемическую терапию с января 2023 г. не принимала, контроль ОАК не проводился. Со слов ребенка, периодически отмечались эпизоды слабости, вялости, появление мочи красно-коричневого цвета без дизурии. Контроль общего анализа мочи (ОАМ) не проводился. В мае 2023 г. отмечалось повышение температуры до 38–39 °С. Госпитализирована в Областную инфекционную клиническую больницу им. А.М. Ничоги (Астрахань), где при исследовании ОАК выявлено значительное снижение гемоглобина – до 42 г/л, в биохимическом анализе крови гипербилирубинемия 49,3 мкмоль/л, непрямая фракция 46,7 мкмоль/л, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 333 Ед/л. В ОАМ от 05.05.2023 г. лейкоцитурia до 28–30 в поле зрения, единичные эритроциты. Осмотрена гематологом 05.05.2023 г., рекомендовано проведение заместительной терапии. Ребенок переведен в Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии №2 Областной детской клинической больницы. При контрольном исследовании ОАК от 05.05.2023 г. анемия до 42 г/л, в биохимическом анализе крови гипербилирубинемия до 38,8 мкмоль/л. Исследована кровь на антиэритроцитарные антитела, прямой антиглобулиновый тест – результат отрицательный. После консультации гематолога проведена заместительная терапия эритроцитарной взвесью в объеме 789,0 мл. В контрольном ОАК от 06.05.2023 г. гемоглобин 87 г/л, в биохимическом анализе крови повышение значения креатинина до 131 мкмоль/л, мочевины – до 9,56 ммоль/л. В ОАМ от 06.05.2023 г. лейкоцитурia до 10–12–12 в поле зрения, микрогематурия – до 10–11–11 в поле зрения, измененные эритроциты – до 3–4–5 в поле зрения, цилиндры – 1–0–1 в поле зрения.

Для дальнейшего наблюдения и обследования ребенок переведен в онкологическое отделение на гематологические койки.

Данные объективного статуса. Состояние средней степени тяжести. Самочувствие умеренно страдает.

Температура на субфебрильных значениях. Вяловата. Контактная. Сон и аппетит сохранены. Антропометрические показатели: рост 155 см, масса тела 47 кг, индекс массы тела 19,6 кг/м². Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы чистые, влажные, умеренно бледные, субиктеричные. Видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Отеков нет. Подкожная жировая клетчатка развита равномерно. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Частота дыхательных движений 20 в мин, SpO₂ 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 86 уд/мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Поколачивание по пояснице безболезненно справа и слева. Щитовидная железа не увеличена, узловые образования не определяются, безболезненна. Половые органы сформированы по женскому типу, правильно. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный справа и слева. Стул регулярный, оформленный.

С 08.05.2023 г. отмечаются жалобы на боль в месте стояния периферического венозного катетера (ПВК), отечность в области стояния ПВК справа. ПВК удален, в течение суток отмечалось повышение температуры до 39 °С, выраженная гиперемия в области стояния ПВК. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) с дуплексным сканированием сосудов верхней конечности: УЗ-признаки тромбофлебита поверхностной вены правого плеча (тромботические массы на протяжении не менее 3,2 см без признаков флотации). Консультирована сосудистым хирургом, даны рекомендации по местному лечению гепаринсодержащими препаратами, нестероидные противовоспалительные препараты по показаниям. На фоне терапии отмечалась положительная динамика.

В общем анализе крови 07.05.2023 г. сохранялась анемия средней степени тяжести (гемоглобин 88 г/л), ретикулоцитоз до 51%, лейкопения до $3,6 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови от 10.05.2023 г. умеренная гипербилирубинемия до 23,7 мкмоль/л, повышение уровня свободного гемоглобина до 250% и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1640 Ед/л, низкий уровень сывороточного железа 3,1 мкмоль/л, нормальные показатели ферритина 42,24 нг/мл. С учетом анамнеза заболевания, особенностей течения гемолитической анемии с отрицательной пробой Кумбса и характерными изменениями в биохимическом анализе крови, развитием тромбоза поверхностных вен было высказано предположение о развитии у пациентки ПНГ. Биоматериал (кровь) направлен в лабораторию иммунофенотипирования Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) имени Дмитрия Рогачева для проведения проточной цитофлуометрии.

В результате исследования (12.05.2023 г.) был выявлен ПНГ-клон – определен на эритроцитах (12,49%), гранулоцитах (93,7%) и моноцитах (91,1%); для исключения тромботической микроангиопатии исследован уровень ADAMTS13 от 12.05.2023 г. – 91%. Таким образом, диагноз ПНГ был подтвержден.

Для исключения апластической анемии была проведена костномозговая пункция. В миелограмме от 17.05.2023 г. пунктат достаточной клеточности. Кровотворение нормобластическое. Эритроидный росток в точке 1 раздражен преимущественно за счет зрелых форм нормобластов. Индекс Ле/Эр – 1,4. Гранулоцитарный росток представлен всеми стадиями морфологической дифференцировки. Наблюдается задержка вызревания клеток на уровне палочкоядерных нейтрофилов. Мегакариоцит не обнаружен.

При цитогенетическом исследовании костного мозга методом FISH моносомии/делеции 7 не обнаружено. При определении длины теломер методом проточной цитофлуориметрии относительная длина теломер 7,0% (норма 8,2–16,2). Тест с диэпоксидом отрицательный. Соответственно, данных об апластической анемии не обнаружено.

По результатам телемедицинской консультации с НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева от 19.05.2023 г. с учетом подтвержденной классической гемолитической формы ПНГ ребенку назначена специфическая терапия экулизумабом.

После выписки из стационара в течение месяца ребенок наблюдался у участкового педиатра. Отмечались жалобы на головную боль, в дальнейшем усилившиеся (до 8–9 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)). Консультирована неврологом в июне 2023 г., тогда же проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга без контрастного усиления (КУ), данных о наличии изменений очагового и диффузного характера в веществе головного мозга не выявлено. В начале июля 2023 г. появились жалобы на двоение в глазах, косоглазие. Ребенок был повторно госпитализирован в стационар.

В клиническом анализе крови от 06.07.2023 г. зарегистрирована гипохромная анемия средней степени тяжести с ретикулоцитозом, тромбоцитопенией (эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 76 г/л, ретикулоциты 57%, тромбоциты $95 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 51%, лимфоциты 38%, моноциты 6%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 60 мм/ч, анизоцитоз +, гипохромия ++).

В биохимическом анализе крови от 06.07.2023 г. выявлена умеренная гипербилирубинемия, повышение ЛДГ, С-реактивного белка (СРБ): билирубин общий 34,1 мкмоль/л, билирубин прямой 5,4 мкмоль/л, глюкоза 5,16 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 21,1 Ед/л, АСТ 63,4 Ед/л, щелочная фосфатаза 151 Ед/л, общий белок 8,1 г/л, креатинин 43,3 мкмоль/л, мочевины 4,02 ммоль/л, свободный гемоглобин 250%, ЛДГ 1018 Ед/л, СРБ 247,4 мг/мл.

В общем анализе мочи от 06.07.2023 г.: цвет желтый, прозрачность полная, относительная плотность 1,020, pH 7,0, белок 0,15 г/л, уробилиноген 66 ммоль/л, глюкоза, кетоны отрицательные, лейкоциты 8–9–10 в поле зрения, слизь ++.

Коагулограмма от 06.07.2023 г.: протромбиновое время 13,0 сек, протромбиновый индекс 112%, международное нормализованное отношение 0,87, фибриноген 5,25 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 27,8 сек.

Анализ крови на вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, маркеры вирусных гепатитов – результат отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) с доплерографией сосудов печени от 06.07.2023 г.: в области ствола воротной вены и кармана Рекса лоцируются гиперэхогенные массы общим размером $6,2 \times 1,3$ см (признаки тромбоза воротной вены), отмечаются реактивные изменения печени, поджелудочной железы, дисхолия. По данным УЗИ почек от 06.07.2023 г. патологии не выявлено.

Осмотрена врачом-офтальмологом от 07.08.2023 г.: зрительные диски зрительных нервов обоих глаз. Сходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Миопия слабой степени обоих глаз.

МРТ головного мозга с КУ от 10.07.2023 г.: МР-признаки тромбоза сагиттального синуса слева (до 22–27 мм). Аплазия левой задней соединительной артерии. Ишемического поражения, геморагий и образований вещества головного мозга не выявлено. Эктопии серого вещества и признаков кортикальной дисплазии не выявлено. Ликвородинамика в норме.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОБП с КУ от 12.07.2023 г.: в венозной фазе в просвете воротной вены на уровне бифуркации на правую и левую ветвь определяется гиподенсная структура, плотность +45 ед. Н, неправильной формы, размером $13 \times 23 \times 30$ мм, с распространением на ветви: справа поперечный размер 7 мм, протяженность 28 мм, слева поперечный размер 7,8 мм, протяженность 20 мм. Отмечается центральное расположение структуры со стенозом просвета вены свыше 90% (ложный просвет воротной вены до 24,3 мм, истинный – до 1,7 мм).

С учетом данных МРТ головного мозга и МСКТ ОБП, говорящих о тромбозе сагиттального синуса и воротной вены, а также клинической картины начата антикоагулянтная терапия: гепарин натрия из расчета 18 МЕ/кг/ч внутривенно струйно в течение 24 ч с однократным болюсным введением гепарина натрия из расчета 30 МЕ/кг с последующей коррекцией суточной дозы до 20 МЕ/кг/ч внутривенно струйно в течение 24 ч (по результатам МСКТ ОБП с КУ) под ежедневным контролем ОАК (уровень тромбоцитов) и коагулограммы (АЧТВ).

Принимая во внимание тяжелое течение заболевания (выраженный хронический внутрисосудистый гемолиз, анемический синдром), наличие сосудистых осложнений и высокого риска развития жизнеугрожающих состояний, начата специфическая терапия экулизумабом в дозе 600 мг 1 раз в неделю первые 4 нед., 900 мг на 5-й неделе, в дальнейшем – по 900 мг каждые 2 нед.

На фоне антикоагулянтной терапии клинически отмечалась положительная динамика в виде снижения интенсивности головной боли (до 2–3 баллов по ВАШ), уменьшения диплопии. Через 2 нед. от начала антикоагулянтной терапии на контрольных исследованиях отмечается положительная динамика. По данным МРТ головного мозга с КУ от 24.07.2023 г. имеется уменьшение протяженности тромбоза (с 22–27 до 12–14 мм). МСКТ ОБП с КУ от 26.07.2023 г.: тромбоз воротной вены с распространением на правую и левую ветви, в динамике незначительный лизис тромба (в просвете воротной вены гиподенсная структура $8,8 \times 11,8 \times 21,2$ мм (МСКТ от 12.07.2023 г.:

13 × 23 × 30 мм), эксцентричное расположение структуры, ближе к передне-левой стенке, со стенозом просвета свыше 33% (визуализация от 12.07.2023 г.: стеноз свыше 90%).

С учетом положительной динамики по данным визуализации, клинической картины, рекомендаций сосудистого хирурга и клинического фармаколога проведена ротация антикоагулянтной терапии, а именно замена гепарина на ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в день.

На фоне проводимой терапии достигнута положительная клиническая и лабораторная динамика: повысился уровень гемоглобина, нормализовалось содержание ЛДГ.

В клиническом анализе крови от 03.08.2023 г.: эритроциты $3,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 85 г/л, ретикулоциты 35%, тромбоциты $90 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 58%, лимфоциты 30%, моноциты 7%, СОЭ 20 мм/ч, анизоцитоз +, пойкилоцитоз +.

Биохимический анализ крови от 03.08.2023 г.: СРБ 2,2 мг/мл, билирубин 37 мкмоль/л, прямой билирубин 4,3 мкмоль/л, креатинин 49,6 мкмоль/л, мочевины 2,85 ммоль/л, свободный гемоглобин 64%, ЛДГ 227 Ед/л.

После объективного улучшения пациента была выписана под наблюдение участкового педиатра с последующим продолжением терапии. Через 3 мес. после начала антикоагулянтной терапии проведены контрольные исследования МСКТ ОБП с КУ, КТ-ангиография сосудов головного мозга: отмечалось полное разрешение тромбоза воротной вены и левого саггитального венозного синуса.

Лечение экулизумабом привело к уменьшению гемолиза у пациентки, однако по прошествии 3 мес. от начала лечения сохраняется анемия средней степени тяжести, ретикулоцитоз до 30%, головная боль, которая также может быть связана с введением экулизумаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрисосудистый гемолиз с умеренной или тяжелой анемией, выраженный ретикулоцитоз и увеличение активности ЛДГ являются характерными проявлениями классической ПНГ, в ряде случаев сочетающимися с гемоглобинурией. Ранняя диагностика ПНГ играет важнейшую роль в своевременном назначении эффективного лечения. В терапевтической практике диагностика заболевания иногда растягивается на годы, длительно назначаются неэффективные лекарственные препараты, что увеличивает риск осложнений.

Классическая ПНГ в практике педиатра встречается крайне редко, что затрудняет диагностику рутинными методами обследования. Диагноз может быть заподозрен у пациентов с периодическим синдромом желтухи, сопровождающимся необоснованной лихорадкой, тромбоцитопенией, повышением ферментов печени на фоне провоцирующих факторов. Необходим тщательный сбор анамнеза, оценка предшествующей терапии и ее эффективность, так как несвоевременная диагностика ПНГ приводит к неправильному лечению и развитию осложнений, таких как тромбоз, способных привести к фатальному исходу. Приведенный клинический случай представляет интерес в связи с редкой встречаемостью данной патологии, трудностью диагностики, дает возможность проследить особенности дебюта, клинического течения ПНГ, картины периферической крови и костномозгового кроветворения.



Поступила / Received 28.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2024

Принята в печать / Accepted 25.08.2024

Список литературы / References

1. Феоктистова ТВ, Зоря ИВ, Гусева СП, Сычева ГМ, Чаплыгина НВ. Клиническое наблюдение пароксизмальной ночной гемоглобинурии в сочетании с костномозговой недостаточностью у ребенка: уроки диагностики и современные возможности терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(4):81–84. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-4-81-84>.
2. Feoktistova TV, Zorya IV, Guseva SP, Sycheva GM, Chaplygina NV. Clinical case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in conjunction with bone marrow failure in a child: diagnostics lessons and modern treatment options. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(4):81–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-4-81-84>.
3. Новичкова ГА, Петрова УН, Калинина ИИ, Масчан АА. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2016;(5):15–20. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/b22/2.pdf>.
4. Novichkova GA, Petrova UN, Kalinina II, Maschan AA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children (literature review). *Doctor.Ru*. 2016;(5):15–20. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/b22/2.pdf>.
5. Кучма ГБ, Козлова ЛК, Лебеденко СА, Шевель ЕН. Диагностика и лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии по данным регистра Оренбургской области. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):30–33. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-5/diagnostika-i-lechenie-paroksizmalnoj-nochnoj-gemoglobinurii-po-dannym-registra-orenburgskoj-oblasti/>.
6. Kuchma GB, Kozlova LK, Lebedenko SA, Shevel EN. Diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria according to the register of the Orenburg region. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(5):30–33. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-5/diagnostika-i-lechenie-paroksizmalnoj-nochnoj-gemoglobinurii-po-dannym-registra-orenburgskoj-oblasti/>.
7. Шилова ЕР. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия вчера и сегодня – проблемы и решения (лекция). *Вестник гематологии*. 2021;17(1):73–78. Режим доступа: https://bloodscience.ru/wp-content/uploads/2023/05/1_21.pdf.
8. Shilova ER. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria yesterday and today – problems and solutions (lecture). *Bulletin of Hematology*. 2021;17(1):73–78. (In Russ.) Available at: https://bloodscience.ru/wp-content/uploads/2023/05/1_21.pdf.
9. Барламов ПН, Васильева ЭР, Желобов ВГ. Сложность диагностики и эффективность патогенетической терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (на примере клинического случая). *Пермский медицинский журнал*. 2023;40(3):131–138. <https://doi.org/10.17816/pmj403131-138>.
10. Barlamov PN, Vasilyeva ER, Zhelobov VG. Difficulty of diagnosis and effectiveness of pathogenetic therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (using the example of a clinical case). *Perm Medical Journal*. 2023;40(3):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj403131-138>.
11. Пшеничная ЕВ, Лимаренко МП, Марченко ЕН, Коломенская СА, Шевцова ЕИ. Клиническое наблюдение пароксизмальной ночной гемоглобинурии у подростка. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2018;3(2):192–197. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xtbaxb>.
12. Pshenichnaya EV, Limarenko MP, Marchenko EN, Kolomenskaya SA, Shevtsova EI. Clinical observation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a teenager. *Bulletin of Urgent and Recovery Surgery*. 2018;3(2):192–197. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xtbaxb>.
13. Кулагин АД, Климова ОУ, Добронравов АВ, Рудакова ТА, Голубовская ИК, Лапина АВ и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):11–21. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21>.
14. Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, Rudakova TA, Golubovskaya IK, Lapina AV et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(3):11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21>.

8. Махнырь ЕФ, Инасаридзе НО. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: путь к диагнозу. *Клиницист*. 2018;12(3-4):56–61. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-12-3-4-56-61>.
Makhnyr EF, Inasaridze NO. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the path to diagnosis. *The Clinician*. 2018;12(3-4):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-12-3-4-56-61>.
9. Зиннатуллина АР, Ишмурзин ГП. Трудности диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии в условиях городского терапевтического стационара. *Клиническая практика*. 2022;13(1):118–122. <https://doi.org/10.17816/clinpract89570>.
Zinnatullina AR, Ishmurzin GP. Difficulties in diagnosing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a city therapeutic hospital. *Clinical Practice*. 2022;13(1):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract89570>.
10. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304–1309. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003812>.
11. Камышева КВ, Колочихина ВД, Макарова ВА, Молоткова СА, Новокрещенова ИА, Рыбалко МС. Трудности диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Смоленский медицинский альманах*. 2023;(2):141–144. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mcbarw>.
Kamyshcheva KV, Kolochikhina VD, Makarova VA, Molotkova SA, Novokreshchenova IA, Rybalko MS. Difficulties in diagnosing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Smolensk Medical Almanac*. 2023;(2):141–144. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mcbarw>.
12. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804–2811. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128>.
13. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.28>.
14. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina*. 2023;59(9):1612. <https://doi.org/10.3390/medicina59091612>.
15. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985–4996. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-311381>.
16. Sipol AA, Babenko EV, Borisov VI, Naumova EV, Boyakova EV, Yakunin DI et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015;20(1):31–38. <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.00000000162>.
17. Pelletier J, Ward C, Borloz M, Ickes A, Guelich S, Edwards E Jr. A Case of Childhood Severe Paroxysmal Cold Hemoglobinuria with Acute Renal Failure Successfully Treated with Plasma Exchange and Eculizumab. *Case Rep Pediatr*. 2022;3267189. <https://doi.org/10.1155/2022/3267189>.
18. DeZern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 – clinical utility. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):16–22. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21608>.
19. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):36–52. <https://doi.org/10.1111/ejh.13176>.
20. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12-b Suppl.):S14–S20. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s14>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Г. Любимова

Написание текста – А.А. Антонова

Сбор и обработка материала – А.А. Джумайтов, П.М. Абдурахимова

Редактирование – О.В. Давыдова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Г. Любимова, А.А. Джумайтов, А.А. Антонова, О.В. Давыдова

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgenia G. Lyubimova

Text development – Alyona A. Antonova

Collection and processing of material – Aidarbek A. Dzhumaitov, Patimat M. Abdurakhimova

Editing – Oksana V. Davydova

Approval of the final version of the article – Evgenia G. Lyubimova, Aidarbek A. Dzhumaitov, Alyona A. Antonova, Oksana V. Davydova

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторах:

Любимова Евгения Геннадьевна, заведующий онкологическим отделением, врач-гематолог, Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; lyubimovakozmina@mail.ru

Джумайтов Айдарбек Алдабергенович, врач – детский онколог, гематолог онкологического отделения, Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; nayrat23@yandex.ru

Антонова Алена Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; fduescn-2010@mail.ru

Давыдова Оксана Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; oksada2009@yandex.ru

Абдурахимова Патимат Магомедрасуловна, студент педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; p.abdurakhimova@inbox.ru

Information about the authors:

Evgenia G. Lyubimova, Head of the Oncology Department, Hematologist, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; lyubimovakozmina@mail.ru

Aidarbek A. Dzhumaitov, Pediatric Oncologist, Hematologist of the Oncology Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; nayrat23@yandex.ru

Alyona A. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; fduescn-2010@mail.ru

Oksana V. Davydova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; oksada2009@yandex.ru

Patimat M. Abdurakhimova, Student of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; p.abdurakhimova@inbox.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 S. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



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, SIPP, 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 Консенсуса 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 последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарашченко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (АМТН).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



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 АИП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегий журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, 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 СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлукова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНМУ 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 «Признание» 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 медицинской реабилитации 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 «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 150 научных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ).



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 РМАНПО, 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 РФН.



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. ака. 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».