

18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU
PEDIATRICS**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 3 (2023)

TATOCHENKO, V.K.

For an interview with
an Honoured Scientist
of the Russian Federation,
Chief Research Associate
at the National Medical
Research Centre for Children's
Health of the Ministry of Health
of the Russian Federation
see pages 4–6

Таточенко Владимир Кириллович

Интервью с заслуженным
деятелем науки Российской
Федерации, главным
научным сотрудником
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 3 (2023)

Линейка ИВЛ EVE



EVE TR Транспортный

Вентиляция по нажатию
одной кнопки специально для
спасательных ситуаций, когда
каждая секунда на счету

EVE NEO Неонатальный

Респираторная
поддержка и мониторинг
малышей на начальных
ступенях адаптации
к окружающему миру

EVE IN Универсальный

Надежный уход за пациентами
отделений интенсивной терапии
и во время внутриклинической
транспортировки



ГРУППА КОМПАНИЙ



+7 (495) 663-83-36

info@trimm.ru

www.trimm.ru

г. Москва, ул.Лобачика, 15

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2021 — 0,669

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 22, № 3 (2023)

Геппе Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Боровик Т.Э., д. м. н., профессор
Жолобова Е.С., д. м. н., профессор

Колосова Н.Г., к. м. н.

Кудрявцева А.В., д. м. н.

Лукоянова О.Л., д. м. н.

Милованова Н.В., к. м. н.

Павличенко М. В., к. м. н.

Погодина Е.В., к. м. н.

Файзуллина Р.А., д. м. н., профессор

Эрдес С.И., д. м. н., профессор

Медицинский советник

Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antoniadi@journaldoctor.ru

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Выпускающий редактор

Козьякина А.В., a.kozyakina@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17, пом. XXII, ком. 1, оф. 62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Общество с ограниченной ответственностью «Центр содействия образованию врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.

Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 31.05.2023

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 7 500 адр.

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 3 (2023)

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 Профессор Таточенко В.К.: «Должен ли педиатр сидеть у постели больного ребенка дома?»

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 7–14 Телемедицинские консультации в педиатрии — структура и анализ
Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Вершинин Г.С., Бабаян А.Р.
- 15–21 Противопневмококковая иммунизация у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью
Курдуп М.К., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Жужула А.А., Алябьева Н.М., Басаргина Е.Н.
- 22–31 Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования
Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю., Буянова Г.В., Вайнштейн Н.П., Волчихин М.В., Гируцкая И.В., Давыдова И.В., Жакота Д.А., Коваленко И.В., Король К.Д., Кузнецова А.А., Крушельницкий А.А., Малахов А.Б., Малютин Л.В., Мамаева Е.А., Маршалкина Т.В., Мигали А.И., Орлов А.В., Пастернак А.Ю., Петрова С.И., Петрайкина Е.Е., Петрайкина Е.С., Прокопьев Г.Г., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Сигова Ю.А., Скобеев Д.А., Судакова О.В., Талалаев А.Г., Топилин О.Г., Траубе М.А., Фисенко А.П., Холопова А.Ю., Цвирева А.Г., Цокова Н.Б., Черкасова С.В.
- 32–39 Влияние карбоцистеина на выраженность кашля и компоненты местного иммунитета слизистых оболочек на фоне ОРВИ у детей
Геппе Н.А., Великорецкая М.Д., Озерская И.В., Кожевникова Т.Н., Файзуллина Р.М., Шаталина С.И., Зискина Н.К., Сидерко Е.А.
- 40–44 Анализ вариантов противовоспалительной терапии облитерирующего бронхолита у детей
Потапова Н.Л., Марковская А.И.
- 45–50 Регистратор респираторных звуков для компьютерного анализа паттерна дыхания у детей
Асеева Е.В., Геппе Н.А., Малышев В.С., Бухаров Д.Г., Старостина Л.С., Шаталина С.И.

НЕВРОЛОГИЯ

- 51–55 Магнитно-резонансная томография при гипоксически-ишемических поражениях мозга у новорожденных: эволюция взглядов и перспективы развития
Романов П.А., Соколов П.Л., Притыко А.Г., Чебаненко Н.В.
- 56–60 Особенности психологического статуса матерей недоношенных и доношенных детей
Арустамян М.А., Аветисян Л.Р., Котанян А.О., Оганян М.Р., Мардяян М.А., Чопикян А.С.
- 61–64 Варианты и периодичность эпигенетических влияний на развитие плода
Соколов П.Л., Чебаненко Н.В.

КАРДИОЛОГИЯ

- 65–69 Оптимизация функционального состояния сердечно-сосудистой системы детей, испытавших стресс военных действий
Левчин А.М., Ершова И.Б., Роговцова А.Г.
- 70–75 Социальные и метаболические факторы риска артериальной гипертензии у подростков
Костюченко Ю.Р., Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Паничева Е.С., Дубровский Ю.А., Усольцева Е.И., Лосева Н.И.

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- 76–80 Возможность применения одноразовых подгузников в целях профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей до 2 лет
Захарова Н.И., Одинаева Н.Д., Грызунова А.С., Шведова М.А.
- 81–88 Олигосахариды грудного молока: участие в иммунных реакциях и потенциальная роль в профилактике аллергических заболеваний
Мухаметова Е.М.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 89–91 Опыт успешного применения этанерцепта у ребенка с артритом, ассоциированным с энтезитом
Аксёнов А.В., Ивановская Е.А.

Doctor.Ru

PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 3 (2023)

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor V.K. Tatochenko:** "Should the children's doctor sit at an ill child's bedside?"

PULMONOLOGY

- 7–14 **Telemedicine Consultations in Pediatrics — the Structure and Analysis**
V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze, G.S. Vershinin, A.R. Babayan
- 15–21 **Pneumococcal Immunization in Young Children with Chronic Heart Failure**
M.K. Kurdup, A.P. Fisenko, I.V. Davydova, A.A. Zhuzhula, N.M. Alyabieva, E.N. Basargina
- 22–31 **Genetic Dysfunctions of the Surfactant System in Children: Results of a Multicenter Study**
D.Yu. Ovsyannikov, M.A. Zhestkova, V.A. Strelnikova, A.P. Averin, M.A. Atipaeva, O.Yu. Brunova, G.V. Buyanova, N.P. Weinstein, M.V. Volchikhin, I.V. Girutskaia, I.V. Davydova, D.A. Zhakota, I.V. Kovalenko, K.D. Korol, A.A. Kuznetsova, A.A. Krushelnitsky, A.B. Malakhov, L.V. Malyutina, E.A. Mamaeva, T.V. Marshalkina, A.I. Migali, A.V. Orlov, A.Yu. Pastarnak, S.I. Petrova, E.E. Petryaikina, E.S. Petryaikina, G.G. Prokopiev, A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov, Yu.A. Sigova, D.A. Skobeev, O.V. Sudakova, A.G. Talalaev, O.G. Topilin, M.A. Traube, A.P. Fisenko, A.Yu. Kholopova, A.G. Tsverava, N.B. Tsokova, S.V. Cherkasova
- 32–39 **Carbocysteine Influence on Cough Severity and Local Mucosal Immunity in Acute Respiratory Viral Infections in Children**
N.A. Geppe, M.D. Velikoretskaya, I.V. Ozerskaya, T.N. Kozhevnikova, R.M. Faizullina, S.I. Shatalina, N.K. Ziskina, E.A. Siderko
- 40–44 **Analysis of Anti-Inflammatory Therapy Options for Bronchiolitis Obliterans in Children**
N.L. Potapova, A.I. Markovskaya
- 45–50 **Respiratory Sound Recorder for Computer Analysis of Breathing Patterns in Children**
E.V. Aseeva, N.A. Geppe, V.S. Malyshev, D.G. Bukharov, L.S. Starostina, S.I. Shatalina

NEUROLOGY

- 51–55 **Magnetic Resonance Imaging in Hypoxic-Ischemic Brain Lesions in Newborns: Evolution of Views and Development Prospects**
P.A. Romanov, P.L. Sokolov, A.G. Prityko, N.V. Chebanenko
- 56–60 **Psychological Features of Mothers of Premature and Full-term Babies**
M.A. Arustamyan, L.R. Avetisyan, A.O. Kotanyan, M.R. Ohanyan, M.A. Mardiyani, A.S. Chopikyan
- 61–64 **Options and Periods of Epigenetic Influences on the Development of the Fetus**
P.L. Sokolov, N.V. Chebanenko

CARDIOLOGY

- 65–69 **Optimization of the Functional State of the Cardiovascular System of Children Who Have Experienced the Stress of Military Operations**
A.M. Levchin, I.B. Ershova, A.G. Rogovtsova
- 70–75 **Social and Metabolic Risk Factors for Arterial Hypertension in Adolescents**
Yu.R. Kostyuchenko, T.V. Potupchik, L.S. Evert, E.S. Panicheva, Yu.A. Dubrovsky, E.I. Usoltseva, N.I. Loseva

ALLERGOLOGY

- 76–80 **Possible Use of Disposable Nappies for the Prevention of Diaper Dermatitis in Newborns and Babies Under 2 Years of Age**
Zakharova N.I., Odinaeva N.D., Gryzunova A.S., Shvedova M.A.
- 81–88 **Breast Milk Oligosaccharides: Their Role in Immune Reactions and Potential Role in Allergy Prevention**
E.M. Mukhametova

CLINICAL OBSERVATION

- 89–91 **Successful Use of Etanercept in a Child with Enthesitis-Associated Arthritis**
A.V. Aksenov, E.A. Ivanovskaya

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2021): 0.669

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 22, No. 3 (2023)

Geppe, N.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

Borovik, T.E., Professor, Doctor of Medical Sciences
Zholobova, E.S., Professor, Doctor of Medical Sciences
Kolosova, N.G., Candidate of Medical Sciences
Kudryavtseva, A.V., Doctor of Medical Sciences
Lukyanova, O.L., Doctor of Medical Sciences
Milovanova, N.V., Candidate of Medical Sciences
Pavlichenko, M.V., Candidate of Medical Sciences
Pogodina, E.V., Candidate of Medical Sciences
Faizullina, R.A., Professor, Doctor of Medical Sciences
Erdes, S.I., Professor, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

Elisova, O.V., Candidate of Medical Sciences,
proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antonadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Journal Director

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Publishing Editor

Kozyavkina, A.V., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Literary Editor

Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,
Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement of
Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 31.05.2023

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 7,500 emails

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малявин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревакина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербakov П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevoy Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyayeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protseenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohr Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Vesellov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Должен ли педиатр сидеть у постели больного ребенка дома?»



Таточенко Владимир Кириллович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Автор более 300 научных трудов, в том числе 35 монографий, 10 руководств, пособий и учебников. Под его руководством защищены 16 докторских и 72 кандидатские диссертации.

Почетный член Союза педиатров России, эксперт Всемирной организации здравоохранения.

“Should the children’s doctor sit at an ill child’s bedside?”

An interview with Professor Vladimir Kirillovich Tatochenko, Dr. Med. Sci., Chief Research Associate at the National Medical Research Centre for Children’s Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, an Honoured Scientist of the Russian Federation.

Vladimir Kirillovich told us what vaccines should be included in the National Calendar of Prophylactic Immunization in Russia; when an individual vaccination schedule of a child is justified; why not all patients have ARVI-associated pneumonia and why some children have it quite often; about diagnostic and therapeutic faults in the management of patients with community-acquired pneumonia; about challenges with antibiotic resistance. Professor Tatochenko discussed the paths of further development and introduction of social paediatrics into medical practice, and gave some advice on the development and organisation of telemedicine for patients in highly specialised medical institutions.

— **Глубокоуважаемый Владимир Кириллович, кто повлиял на Ваше решение стать педиатром? И кто из учителей оставил наиболее глубокий след в Вашей жизни?**

— Моя мать была педиатром, и медицинские темы у нас обсуждались ежедневно, на меня смотрели тисненные золотом корешки довоенной медицинской энциклопедии, в эвакуации

в Омске я жил вместе с преподавателями 2-го Московского государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова в учебном анатомическом комплексе, где на стенах висели портреты великих анатомов мира, слышал разговоры сотрудников на медицинские темы, поэтому поступление в этот вуз было вполне естественным.

Из педагогов на меня произвел впечатление профессор С.Я. Капланский — биохимик, лекции которого возмещали до известной степени ущерб, нанесенный кафедре биологии в 1948 г. сессией ВАСХНИЛ. Интерес к патологической анатомии привила мне К.А. Горнак, пригласившая меня помогать ей на вскрытиях, когда я учился на 4–6-м курсах. Педиатрию интересно преподавали

профессор П.А. Пономарёва, ассистент М.И. Саврик, но основные клинические знания я получил в субординатуре в группе, которую вела весь год профессор Н.И. Нисевич.

В ординатуре моим учителем стал профессор И.В. Цимблер, чьи идеи в области первичного туберкулеза я в кандидатской диссертации развил, а кое-какие оспорил, вызвав его одобрение, а не укор. Это был важный моральный урок, я его помнил всю жизнь. И.В. Цимблер не принимал псевдонаучные концепции (учение И.П. Павлова в применении к практическим аспектам клиники, подсадки по Филатову, вздорные учения Бошьяна и Лепешинской) и непроверенные методы лечения (повсеместное увлечение витаминами, акупунктуру и т. д.). Будучи высокообразованным врачом, он поощрял чтение мировой литературы, с интересом знакомился с тем новым, что выискивали его сотрудники. Будучи учеником и другом Г.Н. Сперанского, И.В. Цимблер в течение ряда лет приглашал его проводить обходы в клинике, и они стали отличной школой для всех нас.

«... Многие современные педиатры все больше полагаются на анализы и инструментальные исследования в ущерб клиническим наблюдениям за симптомами и течением болезни»

— Современный врач-педиатр и врач-педиатр XX века: насколько велика разница? Врач у постели больного ребенка дома — этот образ уже в прошлом?

— Современный врач-педиатр отличается от педиатра XX века тем, что в условиях накопления множества новых знаний по диагностике и лечению, профилактике и реабилитации он должен быть более образованным. Он может не знать деталей лечения многих болезней, которыми занимаются узкие специалисты, но должен уметь заподозрить у ребенка отклонения в развитии, признаки начинающейся болезни и направить его к соответствующему специалисту. Но мои наблюдения показывают,

что многие современные педиатры все больше полагаются на анализы и инструментальные исследования в ущерб клиническим наблюдениям за симптомами и течением болезни.

«Система помощи на дому изжита во всем мире как неэффективная, лишаящая больного всех преимуществ современной диагностики»

Должен ли педиатр сидеть у постели больного ребенка дома? Да, если он живет в отдаленном районе, если больной — нетранспортабельный инвалид. Но посещать на дому пациента в условиях города, где до поликлиники всего 2–3 квартала — ненужная трата времени педиатра на оказание не самой эффективной во многих случаях помощи.

Система помощи на дому изжита во всем мире как неэффективная, лишаящая больного всех преимуществ современной диагностики. Ведь даже анализы мочи и крови *cito* на дому невыполнимы! Остро заболевшие дети должны обследоваться в условиях, позволяющих сделать подобные анализы и ряд других (на С-реактивный белок, прокальцитонин), рентгенографию, быстро показать данные коллегам-специалистам, например в поликлинике или неотложном отделении больницы. В зависимости от результатов осмотра больного госпитализируют или отправляют лечиться дома. Такая схема освободит педиатра от хождений по лестницам, даст ему время для самообразования и предотвратит выгорание.

— Вашими заслугами являются совершенствование и расширение национального календаря профилактических прививок в России. По Вашему мнению, какие прививки необходимо туда включить?

— Вряд ли это только моя заслуга, здесь работали многие специалисты, побуждая законодателей ввести в календарь ту или иную прививку. Не менее важной и сложной задачей было убедить Минздрав в необходимости сокращения числа противопоказаний к прививкам. Теперь большинство болезней, которые

в XX веке считались противопоказаниями к прививкам, стали приоритетными показаниями. Даже самые решительные противники прививок для своего контингента — ревматологи — сейчас разрешают прививать своих больных.

В нашем календаре пока не хватает достаточно хорошо апробированных в мире прививок против таких болезней, как ротавирусная и папилломавирусная инфекции, ветряная оспа, менингиты.

— В каких случаях оправдана вакцинация ребенка по индивидуальному графику?

— Ни в каких, разве что для лиц, не полностью или невакцинированных, — с тем, чтобы все необходимые прививки сделать как можно быстрее. Существуют противопоказания для отдельных групп больных, касающиеся живых вакцин, но это не индивидуальный график.

— Пневмония на фоне острой респираторной вирусной инфекции возникает не у всех, но у некоторых детей — достаточно часто. Почему так происходит? И какова тактика ведения подобных больных?

— Внебольничную пневмонию у детей вызывают всего полдюжины микробов, чаще всего пневмококки и микоплазмы. У пневмококков очень много серотипов, они живут в носоглотке, и постепенно ребенок вырабатывает иммунитет, но при заражении пневмококком другого серотипа повышается риск развития болезни, в т. ч. пневмонии.

Носительство микоплазм повсеместно, его частота повышается каждые 3–5 лет, тогда учащаются и пневмонии. Очевидно, что повторная пневмония у ребенка может быть вызвана разными возбудителями, однако это встречается нечасто. Повторные пневмонии (доказанные рентгенологически, а не бронхиты) — относительная редкость, заставляющая врача исключить ряд редких хронических болезней, predisposing к развитию пневмонии (иммунодефициты, муковисцидоз, пороки развития бронхов и легких).

— В клинической практике неизбежны диагностические и терапевтические ошибки ведения больных с внебольничной пневмонией. Какие из них наиболее частые?

— Чаще всего пневмонию диагностируют у детей с бронхитом, особенно обструктивным (услышав хрипы), напрасно назначая антибиотики. Хуже,

если врач не слышит хрипы (случаев таких пневмоний — 30–40%), сбивает температуру, не обращая внимания на признаки тяжести болезни.

«Я могу посоветовать педиатрам обращать больше внимания на течение пневмоний разной этиологии, динамику температуры и уровней маркеров воспаления»

Подобные ошибки связаны с тем, что пневмококки чувствительны к β -лактамам и резистентны к макролидам, а микоплазмы, наоборот, резистентны к β -лактамам. Педиатры часто не различают эти два вида пневмоний (хотя их симптоматика различна), назначают не те препараты и, главное, долго не исправляют свою ошибку, продолжая неэффективное лечение. При осложненных формах (в основном пневмококковых), не получив быстрого эффекта (в течение 48 часов), меняют препараты первого ряда на резервные, не учитывая, что эффект обычно наступает после опорожнения гнойных полостей в легком.

Кстати, после пандемии COVID-19 резко возросла частота необоснованного использования компьютерной томографии, в т. ч. при пневмонии, хотя рентгенографии достаточно для диагноза и наблюдения за процессом в легких. Помимо 100-кратной лучевой нагрузки при компьютерной томографии, яркое изображение инфильтрата с множественными воздушными полостями побуждает к продолжению терапии, хотя она уже не может оказать влияния на дальнейшую динамику процесса в легком (кстати, вполне благоприятную у большинства больных). Я могу посоветовать педиатрам обращать больше внимания на течение пневмоний разной этиологии, динамику температуры и уровней маркеров воспаления.

— Как бороться с резистентностью к антибиотикам? Как остановить «гонку вооружений» бактерий?

— Прежде всего необходимо соблюдать правила применения антибиотиков — не назначать их при вирусных инфекциях, не использовать резерв-

ные препараты вместо средств первого выбора (многие убеждены, что чем новее и чем «резервнее» препарат, тем он сильнее). Не следует затягивать курс лечения антибиотиком, избежать этого помогает анализ маркеров воспаления.

Многие педиатры мало знакомы со сведениями о возбудителях, их резистентности и спектрах действия антибиотиков. Думаю, указанные вопросы должны занять ведущее место в обучении и экзаменационных билетах в системе повышения квалификации педиатров всех уровней.

«Работая последние 40 лет с остро заболевшими пациентами, я убедился, что следствиями помощи на дому являются поздняя диагностика и несвоевременное лечение детей с тяжелой инфекцией и ее последствиями, необоснованное применение антибиотиков и массы других лекарств...»

— Владимир Кириллович, какие Вы рассматриваете пути дальнейшего развития и внедрения принципов социальной педиатрии в медицинскую практику?

— Я уверен, что наша система социальной педиатрии — учет в детской поликлинике всех детей, наблюдение за их развитием, профилактика, стимулирующие мероприятия, лечение нетяжелых болезней — вполне адекватна. Однако помощь на дому остро заболевшим детям полностью себя исчерпала. Работая последние 40 лет с остро заболевшими пациентами, я убедился, что следствиями помощи на дому являются поздняя диагностика и несвоевременное лечение детей с тяжелой инфекцией и ее последствиями, необоснованное применение антибиотиков и массы других лекарств у детей, которым достаточно промыть нос физраствором и дать теплое питье с вареньем или медом.

— В Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей проводится телемедицинское консультирование пациентов. Чего удалось достичь и что в планах на будущее? Какие Вы бы сделали прогнозы по развитию телемедицины в России?

— В современном здравоохранении многие решения принимаются без консультации с клиницистами, в результате чего «продукт» не дотягивает до необходимого качества. В схеме телеконсультации пропущены важные аспекты, прежде всего живое общение (через Интернет, конечно) с врачами, что не позволяет оперативно уточнить важные вопросы. Форма предоставления выписки во многом затрудняет рекомендации, которые должен дать консультант, иногда в течение нескольких часов. Эти недостатки устранимы, но конечно, только при желании руководства программой.

«Загружать свой мозг работой — лучший способ тренировки, причем в отличие от физической тренировки перегрузки здесь не бывает»

— В чем Ваш секрет творческого, профессионального долголетия? Как гореть долго, не сгорая?

— Не могу дать совет представителям любой профессии, но для докторов и других творческих работников (врачей я к ним причисляю, безусловно) залогом когнитивного долголетия является увлеченность своей профессией, любознательность, в т. ч. за пределами узкой специальности. Я слежу за новостями медицины, благо, сейчас есть все возможности получать информацию. Нас, стариков, чаще всего просят проконсультировать сложных больных, а для этого надо быть на уровне и даже чуть выше. Загружать свой мозг работой — лучший способ тренировки, причем в отличие от физической тренировки перегрузки здесь не бывает. И это, видимо, сказывается на сохранении способности анализировать и принимать взвешенные решения, несмотря на возраст.

Специально для *Доктор.Ру*
Козьякина А.В.

Телемедицинские консультации в педиатрии — структура и анализ

В.К. Таточенко ✉, М.Д. Бакрадзе, Г.С. Вершинин, А.Р. Бабаян

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ контента заявок на телемедицинские консультации (ТМК), полученных ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, и сделать ряд предложений по их совершенствованию.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Рассмотрены 167 обращений за ТМК по «общепедиатрическому профилю», полученные в 2021 и 2022 г.

Результаты. Среди причин обращения за ТМК лидировала (43,1%) «необъяснимая» температура, чаще всего у подростков 9–17 лет с признаками фиктивной лихорадки. Столь же часто заявки касались детей с субфебрилитетом (37,0–37,5°C), у которых доктора тщательно пытались выявить признаки болезни. Из 4 больных с синдромом Кавасаки лишь у одного диагноз был заподозрен в поздние сроки. Заявки по поводу болезней органов дыхания (37,1%) чаще всего касались их хронических форм. Анализ показал, что педиатры мало знакомы с диагностикой и лечением синдрома привычной аспирации пищи, в т. ч. у детей с поражением центральной нервной системы. Редкие заболевания и/или необычные симптомы, как и вопросы лечения проблемных больных с известным диагнозом, реже становились причинами заявок на ТМК (12 и 7,8% соответственно).

Заключение. Анализ заявок показал наличие широких диагностических возможностей в детских стационарах, за исключением бактериологической диагностики, нуждающейся в развитии. При этом отчетливо видна тенденция проводить в неясных случаях многочисленные нецеленаправленные исследования, не всегда правильно интерпретируемые, а также выставять произвольные диагнозы. Нуждаются в преодолении и избыточное, нецеловое и нереконмендованное применение антибиотиков, «дезинтоксикационных» инфузий, полипрагмазия. Для совершенствования ТМК представляется важным регламентировать включение в выписки данных о течении и динамике значимых клинических и параклинических параметров, помещать результаты анализов и инструментальных исследований в виде приложения, предусмотреть обратную связь — направление ответа на ТМК с указанием ее эффективности.

Ключевые слова: телемедицина, телемедицинские консультации в педиатрии.

Для цитирования: Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Вершинин Г.С., Бабаян А.Р. Телемедицинские консультации в педиатрии — структура и анализ. Доктор.Ру. 2023;22(3):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-7-14

Telemedicine Consultations in Pediatrics — the Structure and Analysis

V.K. Tatochenko ✉, M.D. Bakradze, G.S. Vershinin, A.R. Babayan

National Medical Research Center for Children's Health; 2 Lomonosov Ave., build. 1, Moscow, Russian Federation 119296

ABSTRACT

Aim: To analyze the content of requests for telemedicine consultations (TMC), received by the National Medical Research Center for Children's Health, and suggest possible steps to perfect it.

Design: Retrospective study.

Material and methods. We analyzed the content of 167 TMC requests for patients with “general pediatric profile” received in 2021 and 2022.

Results. Among requests for TMC the majority (43.1%) were for “non-explainable” fever in adolescents 9–17 years of age — with clear signs of a fictitious fever. Similar number of requests were for children with a low grade fever (37,0–37,5°C) that had been vainly investigated to find out the disease causing it. Of 4 children with Kawasaki syndrome only in one it had been suspected at the late stage. Requests for respiratory disease (37.1%) were mostly for their chronic forms. Pediatricians seem not to be conversant with chronic food aspiration syndromes' diagnosis and management, including that in patient with neurologic conditions. Rare disease and/or unusual symptoms, as well as management of problem patients with known disease were less often the subject of TMC (12 and 7.8% respectively).

Conclusion. We could state that pediatric hospitals have extensive diagnostic potential — except bacteriology that has to be upgrade. At the same time there is a tendency of pediatricians to conduct in problem cases multiple non-directional analyses and investigations, incorrectly interpret their results, as well as voluntarily formulate diagnoses. There is a need to do away with excessive and non-recommended use of antibiotics, IV infusion of “desintoxication” solutions, as well as polypharmacy. For the improvement of TMC it seems important to foresee the inclusion into TMS requests data on the disease progression as well as on the dynamics of relevant clinical and paraclinical parameters; the results of analyses and instrumental investigations should be put into addendum. There should be a feedback mechanism — a response to TMC with an appraisal of its effectivity.

Keywords: telemedicine, telemedicine consultations in pediatrics.

For citation: Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Vershinin G.S., Babayan A.R. Telemedicine consultations in pediatrics — the structure and analysis. Doctor.Ru. 2023;22(3):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Телемедицинские консультации (ТМК) в медицинских учреждениях 3-го уровня создают возможность для медицинских работников привлечь знания и опыт коллег, имеющих доступ

к современным методам диагностики и лечения наиболее сложных заболеваний. Использование Интернета резко сокращает время, затрачиваемое на обмен данными и получение консультации, что особенно важно для «острых» больных [1].

✉ Таточенко Владимир Кириллович / Tatochenko, V.K. — E-mail: tatovk@yandex.ru



ТМК по системе «врач — врач» в России в основном осуществляются через телемедицинскую систему Минздрава России, созданную на базе ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» ФМБА России», по защищенному каналу связи¹. С конца 2018 г. проводятся консультации для Донецкой и Луганской областей (порядка 20–30 консультаций в год).

Порядок оказания ТМК регулируется Приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

Запрос на ТМК может подать учреждение из любого региона Российской Федерации, он изначально обрабатывается дежурной службой ФГБУ ВЦМК «Защита», после чего поступает во «входящие заявки» специально созданного отдела ТМК в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр).

Авторы заявок сами выбирают узкий профиль педиатрии и детской хирургии и приоритетность («плановая», «неотложная», «экстренная»), при необходимости отдел ТМК дорабатывает сортировку. Заявка отправляется в соответствующее клиническое отделение Центра, который может привлечь специалистов из других отделений и/или запросить дополнительные данные (обычно компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), рентгенограммы).

Центр оказывает помощь по всем педиатрическим специальностям, кроме иммунологии, нейрохирургии, гнойной хирургии и паллиативной помощи; по этим специальностям рекомендуется обратиться в профильные центры (за 2021 г. было 365 таких заявок — менее 10% от общего их числа).

Большинство заявок рассматриваются заочно, в ряде случаев проводятся очные видеоконференции — консилиумы, в т. ч. с привлечением специалистов других федеральных центров, для обсуждения пациентов со смежными специалистами и/или назначения генно-инженерных особо дорогостоящих препаратов (Золгенсмы, Эксондиса). При необходимости госпитализировать ребенка в Центр посылаются вызов. Ответ на экстренные обращения, хотя бы предварительный,

давался в течение нескольких часов; на плановые обращения — в течение 1–4 дней; задержка чаще всего связана с запросом оригиналов рентгенограмм и КТ.

Программа ТМК также дает возможность очертить ситуации, с которыми врачи на местах испытывают особые трудности, и оценить диагностические возможности детских стационаров и соответствие их использования современным установкам. Естественно, выводы такого выборочного анализа нельзя экстраполировать на всю педиатрию, однако ряд достаточно типичных ситуаций заслуживает внимания.

Цель исследования: провести анализ телеобращений по «общепедиатрическому профилю» и сделать предложения, которые могли бы повысить эффективность ТМК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ТМК ведутся в Центре с 2016 г., создание отдела ТМК в сентябре 2018 г. позволило очень значительно повысить их число — со 135 в 2018 г. до 2375 в 2019 г. и 6021 в 2022 г., из них 4909 по профилю «Педиатрия» и 1112 — «Детская хирургия».

Распределение указанных в заявках диагнозов по рубрикам Международной классификации болезней 10-го пересмотра за 2021 г. представлено в *таблице*, оно соответствует долям участия разных специалистов: неврологов (20,7%), ревматологов (14,3%), гастроэнтерологов (13%). Среди хирургических специалистов наиболее востребованы торакальные (5,2%), неонатальные (4,6%), абдоминальные (3%) хирурги. Непрофильные для Центра заявки составили меньшинство: онкология (0,2%), диетология (0,3%), психиатрия (0,3%).

Большинство заявок связаны с патологиями, лечение которых может осуществляться по программе высоких медицинских технологий. Об этом говорит и большое количество вызовов на госпитализацию: в 2022 г. их было 1755 (29% от общего числа заявок), из них по 1151 профилю «Педиатрия» и 604 — «Детская хирургия».

Существенно меньше заявок поступает по поводу «общепедиатрических» проблем; таких заявок в 2021 и 2022 г. было 167 (2% от всех педиатрических заявок), их анализ

Таблица / Table

**Структура основных диагнозов по классам
Международной классификации болезней 10-го пересмотра, указанных в заявках
на телемедицинские консультации, в 2021 году (n = 4518)**
**Structure of primary diagnoses according to the International Classification of Diseases, revision 10,
stated in requests for telemedicine consultations, in 2021 (n = 4518)**

Класс	Число заявок, n (%)
G00-G99 Болезни нервной системы	914 (20,2)
K00-K93 Болезни органов пищеварения	559 (12,4)
Q00-Q99 Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения	540 (12,0)
M00-M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	454 (10,0)
E00-E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	380 (8,4)
I00-I99 Болезни системы кровообращения	351 (7,8)
N00-N99 Болезни мочеполовой системы	274 (6,1)
J00-J99 Болезни органов дыхания	227 (5,0)
P00-P96 Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	223 (4,9)

¹ Приказ Минздрава России от 28.04.2011 г. № 364 «Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения»; Порядок организации телемедицинских консультаций в федеральных государственных бюджетных учреждениях при оказании медицинской помощи (проект). М.; 2015.

Класс	Число заявок, n (%)
C00-D48 Новообразования D50-D89 Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	222 (4,8)
A00-B99 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	110 (2,5)
L00-L99 Болезни кожи и подкожной клетчатки	103 (2,3)
R00-R99 Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	61 (1,4)
H00-H59 Болезни глаза и его придаточного аппарата H60-H95 Болезни уха и сосцевидного отростка	31 (0,7)
S00-T98 Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	25 (0,5)
U00-U85 Коды для особых целей, в том числе U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован	18 (0,4)
Z00-Z99 Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	16 (0,3)
F00-F99 Психические расстройства и расстройства поведения	7 (0,2)
O00-O99 Беременность, роды и послеродовой период	3 (0,1)

проводился сотрудниками диагностического отделения (в т. ч. в составе консилиума с узкими специалистами). Основными причинами 167 обращений за ТМК стали:

- 1) длительное «необъяснимое» повышение температуры без симптомов, позволяющих связать ее с конкретным заболеванием (n = 72, 43,1%);
- 2) проблемы, связанные с заболеваниями органов дыхания (n = 62, 37,1%);
- 3) редкие заболевания и/или необычные симптомы (n = 20, 12%);
- 4) лечение проблемных больных с известным диагнозом (n = 13, 7,8%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительное «необъяснимое» повышение температуры

В этой категории 63,9% составили больные с вариантом диагноза «Лихорадка неясного генеза» (ЛНГ), 36,1% — «Длительный субфебрилитет».

Диагноз ЛНГ соответствовал существующим критериям: только у 8 детей в возрасте 5–17 лет, у которых длительный фебрилитет сочетался с отклонениями лабораторных параметров, в процессе наблюдения выявлялись клинические (часто неявные) и лабораторные признаки, оправдывавшие передачу их под наблюдение ревматологов.

У 4 детей в возрасте 10–18 месяцев со стойкой фебрильной температурой диагноз ЛНГ был некорректен, т. к., судя по анамнезу, у них имелся хотя бы один из признаков болезни Кавасаки (БК), появившийся как в раннем периоде болезни, так и со 2–3-й недели заболевания, и не принятый врачами во внимание. Это отечность стоп и кистей, пластинчатое шелушение кожи кончиков пальцев, сыпь, лимфаденит, конъюнктивит, склерит, а также лейкоцитоз на 1-й и тромбоцитоз на 2-й неделе болезни. Диагноз БК на месте предположен лишь у одного ребенка (на 17-й день болезни и 14-й день госпитализации), у остальных ставили диагнозы ЛНГ, персистирующей герпетической инфекции, первичного и неуточненного иммунодефицита и т. д.

Обращения за ТМК были направлены поздно — через 1–2,5 месяца от начала болезни (2–3 недели от момента госпитализации). Столь длительные сроки объясняются как низкой настороженностью педиатров в отношении БК, так и стремлением провести как можно больше анализов в расчете на выяв-

ление причины. Но ни в одном случае не исследовались коронарные артерии (коронарит, аневризма), хотя эхокардиография (ЭхоКГ) производилась у всех детей. Все дети получали антибиотики, двум из них вводили глюкокортикостероиды (ГКС) в малой дозе коротким курсом без эффекта.

Представляется важным у детей со стойким фебрилитетом, особенно раннего возраста, сделать обязательными описание в статусе симптомов БК а и раннее проведение ЭхоКГ коронарных сосудов.

Выписки 4 больных с рецидивирующими атаками фебрильной температуры и тонзиллита позволяли заподозрить у них синдром Маршалла; у 2 из них этот диагноз был заподозрен, но не подтвержден на месте. У них рекомендовали для подтверждения диагноза провести пробу с преднизолоном при очередном обострении.

Диагноз ЛНГ оказался неправомерным у лихорадящего ребенка 3 лет с ВЗБ-инфекцией (вирусом Эпштейна — Барр) с гепатоспленомегалией, не получавшего рекомендованные в таких случаях стероиды, а также у больного 7 лет с острым тонзиллитом и подчелюстным лимфаденитом, получавшего нерекомендованный макролид; снижение температуры тела наступило после назначения амоксициллина.

У большинства (28 больных) с диагнозом ЛНГ (наряду с другими) представленные в выписках данные позволяли заподозрить синдром Мюнхгаузена (фиктивная температура, Z76.5). Это были подростки 9–17 лет, термометрия которых показывала цифры 39–40°C при нормальном общем состоянии, отсутствии объективных симптомов и отклонений в анализах. Речь идет о сознательном манипулировании термометром, причем врачи (и многочисленные консультанты) не выражали недоверие этим показателям, хотя в отдельных случаях отмечали асимметрию показателей (слева — 40,2°, справа — 37,0°; аксиллярная — 39,9°, ректальная — 37,4°), несоответствие пульса температуре.

«Подъем» температуры у таких детей часто начинался после острой респираторной вирусной инфекции, тонзиллита, кишечной инфекции и сопровождался обычно не очень яркими субъективными жалобами на головные боли, усталость, тошноту (без рвоты) и т. п., что контрастировало с отсутствием объективных симптомов. «Высокая температура» иногда выявлялась при каждом измерении, чаще — только в вечерние часы. Во сне она всегда была нормальной. Родители часто указывали, что при «очень высокой температуре» на ощупь ребенок оставался холодным.

Запросы на ТМК направлялись после подробнейшего обследования в стационаре. Удивляет согласие подростков на подчас неприятные и болезненные процедуры (пункции вен, костного мозга и даже люмбальные). Общее число исследований, включая МРТ головы и брюшной полости, ЭЭГ, подчас невозможно подсчитать. Тщетные поиски соматической причины «лихорадки» понуждают педиатров ставить сомнительные диагнозы, такие как центральная температура, термоневроз, соматоформная вегетативная дисфункция, недифференцированное заболевание соединительной ткани, вторичный иммунодефицит и т. д., несмотря на отсутствие изменений на МРТ и ЭЭГ, а также в иммунологических анализах.

Множество исследований у некоторых родителей, особенно с тревожно-мнительной установкой, подкрепляют их убеждение в серьезности заболевания и необходимости госпитализации в ведущий лечебный центр.

Все дети получали антибиотики без эффекта, ряду детей с антителами к герпесвирусам прописывали противовирусные препараты.

ТМК по поводу таких больных состояла в направлении их врачам методических материалов по диагностике фиктивной температуры (подсчет частоты сердечных сокращений во время «температуры», ее измерение в обеих аксиллярных впадинах, а также во рту, прямой кишке (но не поверхностно — в анусе), наружном ушном проходе, кожной температуры [2]. Эффективно измерение температуры «вместе с пальцем медсестры», что предотвращает «натирание» термометра. Наш опыт показал, что после раскрытия их «секрета» подростки прекращают фальсифицировать температуру; обычно прекращаются и субъективные жалобы. При этом в их поведении трудно усмотреть не только угрозы совести по поводу обмана, но и тени смущения.

Длительный субфебрилитет у детей, не имевших видимых соматических его причин, — также частая причина обращения за ТМК (26 заявок). Это дети разного возраста, чаще подростки, у которых температура, как правило, в пределах $37,5^{\circ}$, отмечалась после перенесенного острого заболевания, иногда сопровождалась субъективными жалобами (слабостью, усталостью, мышечными болями), обычными в периоде реконвалесценции. Родители этих детей, как и лечащие врачи, считали такие цифры патологическими, хотя давно установлено, что нормальная температура тела подвержена суточным изменениям на $0,5\text{--}1,0^{\circ}$ (аксиллярная — от $36,5^{\circ}$ до $37,5^{\circ}$) с повышением в вечерние часы [3, 4].

Несмотря на отсутствие клинических проявлений, большинство детей подвергались многостороннему — явно избыточному — обследованию, не выявлявшему какой-либо патологии.

Субфебрильная температура тела без клинических проявлений не должна вызывать тревогу, может быть оправдано проведение анализов мочи и крови, но она никак не является основанием для госпитализации и обширного обследования.

Особая группа — больные с патологией центральной нервной системы (ЦНС), субфебрилитет у которых связан обычно с нарушением теплоотдачи, об этом можно было говорить у 2 детей с демиелинизирующими заболеваниями. Для них рекомендовали прием никотиновой кислоты, расширяющей кожные сосуды (титровать начиная с малых доз; замена на никотинамид некорректна, т. к. он, по нашему опыту, не вызывает указанный эффект). Часто диагностируемое «центральное» повышение температуры наблюдается иногда после черепно-мозговой травмы; оно имело место у ребенка 5 лет с детским церебральным параличом (ДЦП), однако его длительность не превышала 2 дней.

Нарушение теплоотдачи может быть связано с изоляцией здорового грудного ребенка с излишней «защитой от охлаждения» — обычно после лихорадочного заболевания ребенка прекращают купать, тщательно кутают. Такую ситуацию можно было предположить у 4 детей 4–12 месяцев, родителям которых рекомендовали нормализацию теплового режима, термометрию после раскрытия ребенка в помещении с комнатной температурой воздуха.

Проблемы, связанные с заболеваниями органов дыхания

В этой категории из 63 обращений 40 (63,5%) направлены по поводу острого заболевания, остальные — по поводу хронической и рецидивирующей патологии.

Пневмонии стали причиной для 13 обращений, из которых 9 — из-за легочной деструкции с плевритом у детей 1–11 лет. Лишь у одного больного получен результат посева плеврального экссудата, так что антибиотики назначались обычно вслепую. Основным поводом для ТМК являлось отсутствие эффекта лечения, в том числе резервными препаратами, — сохранение лихорадки при «угрожающей» картине на КТ (инфильтрат с множественными воздушными полостями — буллами). Сохранение повышения температуры при появлении булл и нормализации числа лейкоцитов (и увеличении скорости оседания эритроцитов) свидетельствует об окончании гнойного процесса и метапневмоническом ее генезе, что требует терапии ГКС; их не назначали ни в одном случае. Дефектом ведения таких больных является отсутствие детального сопоставления уровней маркеров воспаления с рентгеновской картиной.

У 3 больных развился пиопневмоторакс, по анамнезу можно было говорить о позднем (после 7 дней) начале лечения.

Один запрос касался лечения больного с пневмонией, у которого не было ответа на терапию цефтазидимом с метронидазолом, но наступил быстрый ответ на лечение азитромицином. Это позволяет предполагать атипичную этиологию пневмонии (респираторный микоплазмоз, хламидофилез).

У детей 4 и 6 лет имело место острое лихорадочное заболевание с не характерной для бактериальных пневмоний выраженной дыхательной недостаточностью с первых дней и преимущественно интерстициальными изменениями в легких. У одного из них с подтвержденным гриппом можно было говорить о вирусной пневмонии (на КТ множественные участки затенения типа «матового стекла»), у второго этиологию определить не удалось. Рекомендовано дальнейшее наблюдение у пульмонолога.

Коронавирусная болезнь стала причиной обращения по поводу всего 6 детей, поскольку реанимационные случаи и случаи с мультисистемным воспалительным синдромом направлялись сразу соответствующим специалистам (реаниматологам, ревматологам). Трое детей имели обширные поражения легких при COVID-19 у детей редко создает длительные проблемы, основная опасность — гиперциткинемия, как у ребенка 8 лет с микроангиопатией, уровнем С-реактивного белка 120 мг/л, которому вынуждены были провести трахеостомию.

У подростка 12 лет проблему можно было обозначить как постковидную депрессию, у 5-летнего мальчика с синдромом Клайнфельтера после массивного лечения коронавирусной инфекции антибиотиками развилось диссеминированное поражение легкого, предположительно грибковой природы. Даны соответствующие рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению.

Привычная аспирация пищи — диагноз, редко устанавливаемый у детей с респираторными нарушениями. Обычно у них диагностируют пневмонию в анамнезе с локализацией в правом легком или верхних долях обеих легких (патогномичный признак). Клинически обычно преобладает рецидивирующий обструктивный синдром. Таких обращений было 7, из них 6 — по поводу детей в возрасте до 1 года (один больной с синдромом Дауна). У 2 из 6 детей имел место «цветущий» рахит (в одном случае наличие утолщения реберных хрящей не было замечено рентгенологом), что не способствует нормализации картины в легком.

Рекомендации по таким выпискам — уточнение наличия дисфагии (наблюдение во время кормления) и применения комплекса мер по ее минимизации: подбор позиции кормления, размера отверстия соски, кормление с ложки, а также введение густой пищи, уменьшение объема пищи на один глоток.

Значительно тяжелее аспирационный синдром протекает у детей с поражениями ЦНС — таких обращений было 6, их основной вопрос — что делать с рецидивами пневмонии, характерной чертой которых является наличие множественных пневмонических инфильтратов в разных отделах легких, как свежих, так и на разных фазах обратного развития. Единственный выход — наложение гастростомы: из 6 таких больных она была наложена ребенку 8 лет с ДЦП, у которого вследствие массивного гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) эффект без антирефлюксной операции не достигнут. Подростку 12 лет с эпилепсией наложили трахеостому, что не прекратило аспирацию. Основная рекомендация — раннее наложение гастростомы (с антирефлюксной операцией при ГЭР) — представляется наиболее рациональным подходом, способным остановить прогрессирование легочных изменений.

Хроническая патология органов дыхания представляет серьезную проблему для педиатров, судя по числу обращений (31 — половина всех «легочных» ТМК). Вопросы нередко вызывает повторное развитие воспаления в той же доле, описываемое как «полисегментарная пневмония». Так, у 6-летней девочки с 5 эпизодами нижнедолевого процесса слева с рождения рекомендовано исключить порок развития либо пневмосклероз этой доли, у девочки 3 лет с «повторными пневмониями» и поствоспалительным пневмосклерозом средней доли и язычковых сегментов — первичную цилиарную дискинезию.

У больной 15 лет с «рефрактерной бронхиальной обструкцией» КТ-картина была расшифрована как синдром Вильямса — Эмпбелла, а у ребенка 6 месяцев с диагнозом бронхолегочной дисплазии (БЛД) выявлена врожденная эмфизема нижней доли правого легкого, требующая операции. Такие обращения говорят о малой доступности пульмонологической помощи в регионах, из которых они поступают.

Восемь обращений по поводу рецидивирующей бронхиальной обструкции/астмы касались в основном подбора терапии, в т. ч. у детей 5 лет с апноэ во сне, 15 лет — с сахарным диабетом и ожирением, 4 лет — с БЛД в анамнезе. Из-за неверной трактовки рентгенограммы больной 11 лет с рецидивирующей бронхиальной обструкцией ставили диагноз пневмонии и часто лечили антибиотиками без эффекта.

У 2 подростков с астмой «необычные» обострения имели все признаки аллергического бронхолегочного аспергиллеза (эозинофилия, $IgE > 1000$ Ед/мл, расширение и деформация бронхов); даны рекомендации по обследованию и лечению.

Подробная выписка эмоционально лабильного, мнительного подростка 17 лет с жалобами на приступы «нехватки

воздуха», часто с головокружением, болями в области сердца, учащенным сердцебиением, онемением в конечностях, иногда с потерей сознания по типу обмороков позволила с большой вероятностью предположить гипервентиляционный синдром и рекомендовать соответствующее лечение (включая обучение диафрагмальному дыханию).

Из обращений по поводу «необычных» болезней легких некоторые заболевания диагностировали на месте, вопрос стоял о коррекции терапии. Среди них 2 обращения касались детей с саркоидозом, по одному — подростка с эозинофильным васкулитом — синдромом Черджа — Стросса, ребенка с IgA-нефropатией и картиной полиангиита в легких, ребенка 18 месяцев с хилотораксом после травмы. У некоторых детей без диагноза оказалось возможным поставить его по данным выписок.

У 2 грудных детей выявлена клиническая и КТ-картина, соответствующая нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев (снижение SpO_2 , тахипноэ в отсутствие бронхиальной обструкции, крепитирующие хрипы, интерстициальные изменения в легких), что позволило избавить их от терапии стероидами. У 2 детей было снято подозрение на опухоль, в т. ч. у ребенка 4 лет с туберкулезом внутригрудных лимфоузлов.

У подростка 15 лет после спортивной травмы с переломом на рентгенограммах и КТ обнаружены повторные небольшие высыпания мелких (милиарных) очагов в легких, исчезавших в течение около 1 месяца; такая картина соответствует жировой эмболии.

У 12-летнего больного с неспецифическим язвенным колитом острый эпизод сопровождался высокой температурой, дыхательной недостаточностью и легочными инфильтратами, расцененными как «полисегментарная пневмония», против которых не помогали антибиотики. Детальное изучение предыдущего течения болезни выявило аналогичный эпизод 6 месяцев назад, успешно леченный в отделении реанимации и интенсивной терапии преднизолоном, что позволило расшифровать его как проявление системного воспалительного процесса с гранулематозным поражением легких.

Ребенка 2,5 лет с рецидивирующим плевральным выпотом (анализ плевральной жидкости, полученной при повторных пункциях не проводился) и умеренной полицитемией рекомендовано госпитализировать в гематологическую клинику, поскольку в отсутствие признаков сердечной недостаточности (и средиземноморской лихорадки — периодической болезни) диагноз остается неясным (IgG4-синдром?).

Двух детей с картиной, совместимой с диагнозами гистиоцитоза и лимфомы, рекомендовали направить в онкологическую, а подростка 18 лет с картиной интерстициальной болезни легких — в пульмонологическую клинику.

Редкие и «необычные» болезни

Эти болезни явились причиной обращения за ТМК по поводу 20 больных. У 8 из них диагноз был установлен на месте, и вопросы касались в основном тактики лечения (болезнь Уиппла, нейтропения у больного с кишечной патологией, гнойный перикардит, алиментарная дистрофия). Родителям ребенка 4 лет с синдромом Кастлемана (подтвержденным биопсией) и частыми обострениями, не получавшего эффективную терапию (операция, ГКС, цитостатики, анти-ИЛ-6 препараты), рекомендовано обратиться в онкологическое учреждение.

У 12 детей возможно было поставить диагноз на основании наблюдений и исследований, проведенных на месте.

Так, у ребенка 6 лет с длительными желудочно-кишечными и общими расстройствами и рецидивами афтозного стоматита обращено внимание на высокую вероятность болезни Крона.

У 2 детей 1,5 и 3 лет на фоне длительной температуры появились гепатоспленомегалия и на ультразвуковом исследовании (УЗИ) и МРТ — множественные очаговые образования в печени при общем удовлетворительном состоянии и нормальных анализах. Эта картина типична для генерализованного бартонеллеза (болезни кошачьей царапины) [5]. В одном случае этот диагноз был заподозрен на месте, и у ребенка прекратилась лихорадка при лечении азитромицином с цефоперазоном. У другого больного также помог рекомендованный азитромицин. К сожалению, серологический анализ на *Bartonella henselae* провести не удалось.

У девочки 14 лет после эпизода пищевого отравления со рвотой и эпилептическим приступом остро развились артериальные тромбозы конечностей, ангиопатии сердца (инфаркт), мозга (2 фокуса кровоизлияния), легких (отек с картиной «матового стекла») с появлением множественных кист в тканях мозга, селезенке, диафрагме и мышцах тазового пояса. Это позволило предположить паразитарную инвазию, вероятнее всего, цистицеркоз, требующий энергичного лечения.

У подростка 16 лет основной жалобой стала выраженная потеря массы тела при отсутствии аппетита; лечение диетой и антибиотиками эффекта не дало. Заподозрен диагноз *apogexia nervosa*, рекомендованы консультация психиатра, меры по оральному и парентеральному питанию.

У двух больных, по данным исследования на месте, выявлены изменения уровней иммуноглобулинов крови, говорящие в пользу гипер-IgM-синдрома. Родителями этих детей, как и трех пациентов с гиперэозинофильным синдромом, у которых на месте исключены инвазия тканевыми гельминтами и аллергия, рекомендовано обратиться в соответствующее специализированное гематологическое учреждение

Лечение проблемных больных с известным диагнозом

У 13 детей с установленным диагнозом врачи обратились за ТМК в связи с рядом трудностей. Для трех детей 3–6 лет с вирусным менингоэнцефалитом и сопутствующим гнойным отитом давали рекомендации по антибактериальной терапии. Совет был дан и в отношении ребенка 9 месяцев с необычным (волнообразным) течением гнойного менингита (вероятно, гемофильного b). Рекомендации по антибиотикотерапии давали для детей с сепсисом, комой после стеноза гортани, патологией желчного пузыря, рецидивирующим пиелонефритом. Во многом сложности возникали из-за отсутствия у этих детей микробиологических исследований.

Выше указывалось, что ряд врачей при выявлении антител к цитомегаловирусу (ЦМВ) необоснованно диагностируют «латентную» инфекцию, объясняя ею не свойственные ей клинические симптомы. О слабом знании данной патологии говорили и обращения по поводу двух детей с врожденной ЦМВ-инфекцией и сенсорной глухотой. Так, ребенка с типичной картиной глухоты, сформировавшейся к возрасту 1,5 года, усиленно лечили ганцикловиром и Цитотектом, которые на этой стадии уже неэффективны; рекомендовано наблюдение и лечение у аудиолога. Проблемой другого ребенка 2,5 года стал отказ в реабилитации как больному активной ЦМВ-инфекцией; разъяснено, что наличие врожденной ЦМВ-инфекции не может служить препятствием для проведения реабилитации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных по ТМК показывает безусловный успех программы — благодаря ей тысячи больных детей со всей страны получили доступ к специализированной и высокотехнологичной помощи. И то, что основная их масса — это пациенты с «узкими профилями патологии», вполне объяснимо и оправдано. Настоящее исследование касается больных, чьи диагнозы и симптомы не позволяют их сразу направить к специалистам узких профилей, хотя, как следует из анализа, многие из них в конце концов направляются к ним.

Задача ТМК — прежде всего дать рекомендации лечащим врачам по диагностике и лечению конкретных больных. Наряду с этим консультанты смогли обратить внимание на типичные повторяющиеся ситуации, вызывающие проблемы у врачей, сделать ряд выводов и обобщений, касающихся диагностической и лечебной практики, а также возможности совершенствования программы ТМК.

Качество обследования больных и диагностические практики

Материалы обращений за ТМК показывают, что диагностические возможности детских больниц и не только крупных, находятся на высоком уровне. Широко используются лабораторные анализаторы, определяются антитела к множеству возбудителей, сложные биохимические и иммунологические параметры. КТ и МРТ также больше не являются дефицитными, часто проводятся исследования мозга и других органов. Не было ни одной выписки, в которой не хватало бы результатов этих исследований для постановки диагноза, хотя в ряде учреждений подобные исследования у больных в критическом состоянии затруднены необходимостью транспортировки.

Это же можно сказать и об ультразвуковой технике — практически у всех больных проводилось УЗИ всех органов, часто по несколько раз за время пребывания в больнице.

Хуже ситуация с микробиологическими исследованиями. Во многих выписках приводятся результаты вирусологических и бактериологических исследований материала из верхних дыхательных путей, что для практики не дает полезных данных (исключение — экспресс-диагностика гриппа). В то же время намного реже осуществляются посевы крови, мокроты, плеврального экссудата и определение лекарственной чувствительности.

Материал для посевов часто берется на фоне лечения антибиотиками, что дает мало шансов на положительный результат. Задержка с производством посевов, вероятно, связана с отсутствием собственных лабораторий в больницах. Но дело не только в этом — педиатры не привыкли использовать микробиологические данные. Лишь в единичных случаях выбор антибиотика определялся данными посева.

Мы не встретили ни одного экспресс-анализа на гемолитический стрептококк, который не нужно делать в лаборатории, хотя в этом может быть и вина администрации, не видящей необходимости закупать тест-системы.

Высокий уровень диагностических возможностей, однако, часто сочетается с низкой целенаправленностью их использования. Помимо значительных расходов на некорректные исследования, большой лучевой нагрузкой, настораживает недостаточное знакомство врачей с особенностями симптоматики и течения ряда видов патологий, диагнозы которых они надеются подтвердить с помощью дополнительных исследований. Они часто проводятся, в т. ч. многократно, без должных показаний, без оценки предыдущих данных,

вне связи с течением болезни. Создается впечатление, что врачи рассчитывают на подсказку диагноза, если результат какого-либо из них окажется положительным.

Подобный подход, однако, малопродуктивен: ни у одного больного, обследованного на наличие клеточного иммунного дефекта (несмотря на отсутствие клинических признаков), исследования не дали результата. Часто проводимое определение антител к герпесвирусам также не помогло поставить диагноз ни у одного больного; диагноз «латентная ЦМВ-инфекция» (или ВЗБ, вирус простого герпеса, вирус герпеса 6-го типа), фигурирующий во многих заявках, не имеет смысла, поскольку пожизненная латенция характерна для этих вирусов. То же относится к исследованию сывороточных антител к микоплазмам и хламидиям в отсутствие пневмонии, поскольку они не вызывают хронические и рецидивирующие синдромы.

Мы смогли также отметить тенденцию всякое «затенение» в легких считать «полисегментарной пневмонией»; такая тенденция часто не дает определить истинную природу патологии, в том числе способствовавшей развитию изменений в легких.

Бронхоскопия, имеющая довольно ограниченные показания, осуществляется нередко «с диагностической целью» у детей с неясной симптоматикой, выявляя лишь эндобронхит, наличие которого очевидно по данным физикального исследования. Но и у больных, которым бронхоскопия показана, обычно не производится взятие мокроты из бронхов на посев, биопсия слизистой бронха и исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Анализ использования рентгеновских исследований показывает высокую частоту необоснованных КТ, часто повторных, которые чуть ли не полностью заменяют рентгенографию грудной клетки. КТ имеет свои показания (COVID-пневмония, интерстициальные процессы), так что просто подозрение на пневмонию не должны быть поводом к ее выполнению. Тем более недопустима «обзорная КТ» вместо рентгенографии у больных без легочной симптоматики. Надо помнить, что КТ дает высокую лучевую нагрузку — в 50–200 раз большую, чем рентгенограмма легких.

Оценка тактики лечения проблемных больных по выпискам вряд ли правомерна, поэтому мы обращали внимание на использование средств, по которым есть современные рекомендации.

Практически у всех детей имело место избыточное применение антибиотиков в отсутствие бактериальной инфекции, назначенные по показаниям препараты очень часто не соответствовали клиническим рекомендациям. При этом необоснованно широко назначались резервные препараты, в основном меропенем, обычно вместе с ванкомицином или линезолидом, — «страховка» против метициллин-устойчивого стафилококка (MRSA), причем не только у детей с внутрибольничной инфекцией, но и у больных без ее клинических проявлений при нормальных лабораторных данных. У многих из таких пациентов отмена антибиотика задерживалась, несмотря на отсутствие эффекта.

Избыточное применение лекарств в педиатрических стационарах — полипрагмазия, многократно отмеченная в литературе, в т. ч. при проведении аудита [6], — очевидна во многих обращениях за ТМК. Это относится и к использованию внутривенных инфузий растворов натрия хлорида и глюкозы с целью «детоксикации» у больных без обез-

воживания и угрозы коллапса. Необоснованность подобной практики доказана, отказ от нее упрощает и делает более безопасным лечение большинства пациентов. Лишь у немногих тяжелых и реанимационных больных мы встретили запись в выписке об объемах потери и потребления жидкости, а также об использовании ограниченных объемов инфузий, как требуют современные рекомендации.

Мы с удовлетворением отметили, что нереконструированные препараты с иммуностимулирующим действием (циклоферон, кагоцел и др.), интерферонотропы, как и гомеопатические средства, редко фигурировали в выписках.

Форма представления данных о больном

В программе ТМК не оговаривается форма обращения, поэтому подавляющее их большинство представляют собой выписку из истории болезни — этапный эпикриз, сверстаный, как правило, на компьютере. Она обычно включает паспортную часть, диагноз учреждения, жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни больного, статус на момент поступления. Эта часть выписки/эпикриза чаще всего повторяет текст истории болезни, занимая 1–2 страницы и отражая ситуацию на момент поступления пациента. Лишь у отдельных больных приводятся данные дополнительного анамнеза, аргументы в пользу устанавливаемого диагноза и обоснование планируемого обследования и лечения. Без этого приводимые сведения мало помогают в установлении диагноза.

За описанной частью практически во всех выписках следуют результаты параклинических исследований (иногда просто копии бланков), безотносительно к течению болезни и лечению. Серийные анализы крови и мочи иногда приводятся в виде таблицы, что облегчает понимание их динамики. Эта часть занимает нередко 10–15 страниц, очень затрудняя чтение выписки.

Диагноз у сложных больных, как и рекомендации по терапии, обычно в значительной степени базируются на анализе течения болезни, динамики симптомов и лабораторных показателей под влиянием лечения. Эти данные отсутствовали в большинстве выписок. Хотя основная масса ТМК касалась больных с неясной лихорадкой, ни одна выписка не содержала температурную кривую.

Выписки чаще всего заканчиваются перечислением медикаментов, полученных больным (редко с указанием даты их назначения и отмены), и кратким заключительным статусом.

ТМК не предусматривают обратной связи — сообщений о полезности рекомендаций консультантов, о судьбе больного; такие сообщения были единичными, обычно в отношении лечения критических больных — непосредственно через Интернет или СМС. Подобные сообщения могли бы способствовать повышению качества ТМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для совершенствования ТМК нам представляется важным:

- регламентировать включение в выписки данных о течении и динамике значимых клинических и параклинических параметров;
- помещать результаты анализов и инструментальных исследований в виде приложения;
- предусмотреть обратную связь — направление ответа на ТМК с указанием ее эффективности, хотя бы из сообщений профессиональной этики.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. — анализ телеобращений и подготовка ответов на них, утверждение рукописи в печать; Вершинин Г.С., Бабаян А.Р. — анализ телеобращений и подготовка ответов на них, анализ статистических данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tatchenko, V.K., Bakradze, M.D. — analysis and responding to teleconsultations, approval of the manuscript for publication; Vershinin, G.S., Babayan, A.R. — analysis and responding to teleconsultations, statistical analysis.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Таточенко Владимир Кириллович / Tatchenko, V.K. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6025-9389. <https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>. E-mail: tatovk@yandex.ru

Бакрадзе Майя Джамаловна / Bakradze, M.D. — д. м. н., заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9552-3737. <https://orcid.org/0000-0001-6474-6766>. E-mail: bakradze.md@yandex.ru

Вершинин Георгий Станиславович / Vershinin, G.S. — врач-педиатр отдела телемедицинских консультаций Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. E-mail: doctorvershinin@yandex.ru

Бабаян Анна Робертовна / Babayan, A.R. — врач-педиатр, заведующая отделением неотложной педиатрии с группой анестезиологии-реанимации, заведующая отделом телемедицинских консультаций ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3376-9255. <https://orcid.org/0000-0002-0115-7881>. E-mail: babayan@nczd.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kane-Gill S.L., Rincon F. Expansion of telemedicine services: telepharmacy, telestroke, teledialysis, tele-emergency medicine. *Crit. Care Clin.* 2019;35(3):519–33. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.02.007
2. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Полякова А.С. и др. Фиктивная (притворная) лихорадка. *Фарматека.* 2016;11(324):56–61. Tatchenko V.K., Bakradze M.D., Gadliya D.D., Polyakova A.S. et al. Spurious (sham) fever. *Farmateka.* 2016;11(324):56–61. (in Russian)
3. Iliff A., Lee V.A. Pulse rate, respiratory rate and body temperatures of children between two months and eighteen years of age. *Child Dev.* 1952;23(4):237–45.
4. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадки. *Справочник по диагностике и лечению. Педиатру на каждый день 2022.* М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2022. 440 с.
5. Sarno M., Rosanio F.M., De Brasi D., Santoro C. et al. Systemic cat-scratch disease: a “troublesome” diagnosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2021;40(3):e117–19. DOI: 10.1097/INF.0000000000002996
6. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации. *Вестник РАМН.* 2016;71(3):214–23. Kulichenko T.V., Baybarina E.N., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. et al. Pediatric health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(3):214–23. (in Russian). DOI: 10.15690/vramn688 

Поступила / Received: 06.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 28.03.2023

Противопневмококковая иммунизация у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью

М.К. Курдуп, А.П. Фисенко, И.В. Давыдова ✉, А.А. Жужула, Н.М. Алябьева, Е.Н. Басаргина

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить охват, эффективность и переносимость вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися хронической сердечной недостаточностью.

Дизайн: ретро- и проспективное рандомизированное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 250 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 5 лет с диагностированной хронической сердечной недостаточностью на фоне кардиомиопатии или врожденного порока сердца. В рамках профильного лабораторно-инструментального обследования у всех детей оценивали уровни специфических иммуноглобулинов (Ig) к наиболее значимым серотипам пневмококка (1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) с помощью тест-системы VacciZyme Anti-PCP IgG. При консультировании пациентов и составлении графика вакцинации проведен анализ охвата профилактическими прививками против пневмококковой инфекции и причин длительных медицинских отводов или отказов. На фоне стабильного состояния по основному заболеванию, при отсутствии противопоказаний и наличии согласия родителя пациенты вакцинированы 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13).

Результаты. При анкетировании родителей пациентов выявлено, что до момента госпитализации в отделение минимум 1 дозу вакцины против пневмококка получили всего 97 (38,8%) пациентов, в то время как оставшиеся 153 (61,2%) привиты не были. Во время госпитализации 65 (42,5%) из 153 невакцинированных пациентов в возрасте до 5 лет, не имевшие ни одной прививки от пневмококка, получили первую дозу (V1) ПКВ13; из 97 вакцинированных детей 20 (20,6%) получили вторую дозу, 18 (18,6%) — ревакцинацию от пневмококка. Определена значимая разница в уровнях антител к *Streptococcus pneumoniae* между группой пациентов, получивших полный курс иммунизации согласно возрасту, и группой невакцинированных детей: $108,1 \pm 58,4$ против $12,14 \pm 7,8$ мг/л ($p < 0,05$). У детей с незавершенным курсом вакцинации уровни специфических IgG к серотипам пневмококка оказались более низкими. В группах детей, получивших всего одну дозу вакцины на первом или втором году жизни, они составили $42,2 \pm 11,7$ и $40,2 \pm 16,2$ мг/л соответственно. Дети, получившие минимум две дозы вакцины без ревакцинации (старт до 12 месяцев), имели относительно более высокий уровень — $68,2 \pm 6,3$ мг/л. Но, несмотря на четкую тенденцию, значимой разницы между указанными группами в нашем исследовании не было. В поствакцинальном периоде у обследованных детей не зафиксировано ни одного серьезного осложнения.

Заключение. Вакцинация против пневмококковой инфекции у детей с хронической сердечной недостаточностью эффективна, безопасна и должна проводиться в сроки, максимально приближенные к графику национального календаря профилактических прививок, с ограниченным набором противопоказаний.

Ключевые слова: вакцинация, 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина, иммуноглобулин G, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Курдуп М.К., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Жужула А.А., Алябьева Н.М., Басаргина Е.Н. Противопневмококковая иммунизация у детей раннего возраста с хронической сердечной недостаточностью. Доктор.Ру. 2023;22(3):15–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-15-21

Pneumococcal Immunization in Young Children with Chronic Heart Failure

M.K. Kurdup, A.P. Fisenko, I.V. Davydova ✉, A.A. Zhuzhula, N.M. Alyabieva, E.N. Basargina

National Medical Research Center for Children's Health; 2 Lomonosov Ave., build. 1, Moscow, Russian Federation 119296

ABSTRACT

Aim: To determine the coverage, efficacy and tolerability of pneumococcal vaccination in young children with cardiovascular disease associated with chronic heart failure.

Design: Retro- and prospective randomized comparative study.

Materials and methods. The study included 250 patients at the age of 2 months to 5 years with confirmed chronic cardiac failure caused by cardiomyopathy or congenital heart disorder. Within the scope of a specialised laboratory and instrumental examination, all children underwent an assessment of specific immunoglobulin (Ig) levels to the most common pneumococcal serotypes (1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) using VacciZyme Anti-PCP IgG test system. During consultations and vaccination schedule development, pneumococcal vaccination coverage and the reasons for long-term medical exemptions or refusals were analysed. Provided the primary disease was stable, there were no contraindications and a parent gave their consent, patients were vaccinated with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13).

Results. When questioning the parents of patients, it was revealed that before admission to the department, only 97 (38.8%) patients received at least 1 dose of pneumococcal vaccine, while the remaining 153 (61.2%) were not vaccinated. During hospitalization, 65 (42.5%) of 153 unvaccinated patients under 5 years of age who had not received a single pneumococcal vaccine received the first dose (V1) of PCV13; of 97 children vaccinated, 20 (20.6%) received a second dose, 18 (18.6%) — pneumococcal booster. There was a significant difference in the levels of antibodies to *Streptococcus pneumoniae* between the group of patients who received a full course

✉ Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — E-mail: davydova@nczd.ru

of immunization according to age and the group of unvaccinated children: 108.1 ± 58.4 vs. 12.14 ± 7.8 mg/l ($p < 0.05$). In children with an incomplete course of vaccination, the levels of specific IgG to pneumococcal serotypes were lower. In groups of children who received only one dose of the vaccine in the first or second year of life, they amounted to 42.2 ± 11.7 and 40.2 ± 16.2 mg/l, respectively. Children who received at least two doses of vaccine without revaccination (starting before 12 months) had a relatively higher level of 68.2 ± 6.3 mg/L. But, despite a clear trend, there was no significant difference between these groups in our study. In the post-vaccination period, no serious complications were recorded in the examined children.

Conclusion. Vaccination against pneumococcal infection in children with chronic heart failure is effective, safe and should be carried out as close as possible to the schedule of the national vaccination calendar, with a limited set of contraindications.

Keywords: vaccination, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, immunoglobulin G, chronic heart failure.

For citation: Kurdup M.K., Fisenko A.P., Davydova I.V., Zhuzhula A.A., Alyabieva N.M., Basargina E.N. Pneumococcal immunization in young children with chronic heart failure. Doctor.Ru. 2023;22(3):15–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-15-21

ВВЕДЕНИЕ

Пневмококковая инфекция — одна из самых частых бактериальных инфекций во всем мире. От заболеваний, вызванных пневмококком, умирает около 1,5 млн человек в мире за год, из которых половина — это дети первых 5 лет жизни [1].

Возбудитель *Streptococcus pneumoniae* — грамположительный, инкапсулированный анаэроб, главный фактор вирулентности которого — полисахаридная капсула, на основе ее вариаций в настоящее время идентифицированы более 100 серотипов пневмококков. Капсула позволяет возбудителю уклоняться от иммунного ответа хозяина и снижает эффективность антибактериальной терапии. Серотипы отличаются географическим распространением, локализацией инфекционного процесса, циркуляцией среди взрослого или детского населения, инвазивным потенциалом, риском летальных исходов и т. п.

Как правило, инфекционный процесс вызывают около 20 из известных серотипов. Определены серотипы, которые, например, чаще встречаются у детей при колонизации носоглотки или чаще вызывают средний отит, пневмонию, менингит [2, 3].

Говоря о таких инвазивных формах пневмококковой инфекции, как пневмония, бактериемия, менингит, эндокардит, перитонит, стоит вспомнить о доказанной кардиотоксичности этого возбудителя. Многие исследования рассматривают пневмококковую инфекцию как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечной недостаточности и сердечной аритмии. Показана более высокая смертность кардиологических больных с пневмококковой пневмонией. Пневмококки могут проникать в сердце и образовывать микропоражения, тем самым нарушая проведение электрических импульсов и сократительную функцию кардиомиоцитов. Пневмококк закрепляется в миокарде, не вызывая иммунного ответа, размножаясь во внутриклеточных везикулах и образуя биопленки [4].

Пневмококковый токсин повышает жесткость артериальной стенки, увеличивая значения пульсового и центрального артериального давления, что, в свою очередь, меняет уровень общего сосудистого сопротивления, усиливает потребность миокарда в кислороде. Развивающаяся гипоксемия повышает общее легочное сосудистое сопротивление и приводит к росту преднагрузки на миокард, а это способствует снижению сократительной способности правых отделов сердца. Тахикардия, развивающаяся на фоне пневмонии, сокращает продолжительность диастолы, что увеличивает риски фибрилляционной активности скомпрометированного миокарда.

В одном из исследований, посвященном взрослым пациентам с сердечно-сосудистой патологией, в рамках стационарного лечения показано, что сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и пневмонии повышало риск летального исхода почти в 5 раз [5].

Даже при своевременной диагностике пневмококковой инфекции и назначенной антибактериальной терапии осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы могут возникать, например, в результате использования самих лекарств. Так, некоторые β -лактамы антибиотиков могут осложнить течение ХСН из-за увеличения уровня натрия плазмы, макролиды способны вызвать сердечные аритмии, удлиняя интервал QT.

Проблема реализации профилактических мероприятий против пневмококковой инфекции среди пациентов с хроническими заболеваниями обсуждается разными специалистами в течение длительного времени. Для взрослых пациентов в клинические рекомендации по сердечной недостаточности уже включены пункты по обязательной иммунопрофилактике пневмококковой инфекции [6].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России вопросы вакцинопрофилактики детей из групп риска всегда занимали важное место в научно-исследовательской сфере.

Особенности специфической иммунопрофилактики пневмококковой инфекции изучены на примере нефротического синдрома у детей, системного ювенильного идиопатического артрита. Такие дети относятся к группе риска тяжелого течения вакциноуправляемой инфекции, вызываемой *S. pneumoniae*, т. к. находятся в группе с низким охватом вакцинацией и при этом чаще контактируют с внутрибольничной флорой из-за регулярных госпитализаций.

Проведенные исследования показали, что иммунизация пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ) высокоэффективна и безопасна у иммунокомпрометированных пациентов с поражением суставов, их результаты позволяют преодолеть необоснованную предубежденность детских ревматологов против вакцинации детей с ювенильным ревматоидным артритом [7, 8].

Аналогичная ситуация сложилась и для детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с ХСН. Таких пациентов, безусловно, тоже нужно отнести к группе риска тяжелого течения пневмококковой инфекции, у врачей отсутствует исчерпывающая информация о безопасности, эффективности и противопоказаниях к вакцинации детей с сердечной недостаточностью [9].

В отечественной и зарубежной литературе работы, посвященные эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и врожденными пороками сердца (ВПС), немногочисленны. В последнее время тема вакцинации данной категории больных становится все более актуальной.

Так, исследование охвата вакцинацией детей с ВПС в Нижегородской области выявило существенно более поздний старт вакцинации у оперированных детей на примере иммунизации против пневмококковой инфекции — защищенными оказались только 11,8%, вакцинация у них была отложена на 3 года и более [10].

Изучение иммунизации ПКВ недоношенных детей и детей с ВПС в Иркутске показало высокую эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в этой группе пациентов. В течение 1,5 года у привитых детей не зарегистрировано ни одного случая пневмонии, менингита, острого среднего отита, бронхообструктивного синдрома. Возникшие острые респираторные инфекции не требовали назначения антибактериальной терапии, в том числе и у детей, ранее получавших антибиотики более 8 раз в течение года [11].

Еще одно исследование когорты детей до 5 лет с ВПС с различными схемами вакцинации подтвердило эффективность как минимум двух доз ПКВ для снижения риска развития пневмонии — 26 случаев пневмонии в группе 196 вакцинированных детей против 51 случая пневмонии в группе 152 невакцинированных. Различий между пациентами, получившими две, три или четыре дозы, не было [12].

Для определения результативности иммунизации важен не только анализ охвата вакцинацией, но и показатели клинической и иммунологической эффективности вакцины. Для оценки иммунного ответа на вакцину проводится сравнение титров специфических антител в сыворотке крови пациентов непосредственно перед вакцинацией и в разные сроки после нее, а также сравнение этих результатов с уровнями антител у непривитых лиц [13].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, для ПКВ определена эквивалентность иммунного ответа по концентрации специфических антител иммуноглобулина G (IgG) $\geq 0,35$ мкг/мл. Однако данные об иммунологической эффективности (защитном титре антител) ПКВ у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы с сердечной недостаточностью отсутствуют или противоречивы.

Тринадцативалентная полисахаридная ПКВ (ПКВ13) включает до 90% серотипов, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций, в т. ч. устойчивых к лечению антибиотиками, демонстрирует эффективность в отношении назофарингеального носительства как серотипов, входящих в состав вакцины, так и некоторых других.

Дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН, по жизненным показаниям должны быть вакцинированы против вакциноуправляемых пневмотропных инфекций, в частности против пневмококка.

Согласно инструкции к ПКВ13, противопоказаниями являются:

- повышенная чувствительность при предшествующем введении препарата (в т. ч. анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- острые инфекционные или обострения хронических заболеваний.

Вакцинацию проводят после выздоровления и на фоне стабильного состояния по основному заболеванию.

В литературе имеются данные только по тактике вакцинации взрослых пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы. Таким больным рекомендуется проведение вакцинации в следующих случаях:

- в период ремиссии на фоне подобранной терапии;
- в случае прогрессирования заболевания вакцинацию ПКВ проводят через 2–4 недели после купирования обострения при достижении стабильных показателей гемодинамики;
- после осложненного инфаркта миокарда медицинский отвод от вакцинации на 28 дней;
- у пациентов с ХСН через 7 дней от момента окончания титрации диуретиков при стабильной массе тела;

- при дилатационной кардиомиопатии контроль гемодинамики 4 недели и вакцинация при стабильном состоянии [14].

Похожие рекомендации можно найти и для детей с ВПС и аритмиями — их прививают по достижении минимума гемодинамических нарушений, в том числе на фоне комбинированной медикаментозной терапии, в случае приобретенной кардиомиопатии — в период ремиссии. Специальных противопоказаний для этих пациентов не существует, напротив, существенные гемодинамические заболевания сердца и сосудов являются показаниями для вакцинации [15].

В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции была включена в национальный календарь профилактических прививок в марте 2014 г. для всех детей начиная с возраста 2 месяца, с введением второй дозы вакцины в 4,5 месяца и ревакцинацией на втором году жизни — в 15 месяцев. При нарушении графика вакцинации детям с 7 до 12 месяцев вводятся 2 дозы с интервалом 4 недели и ревакцинацией на втором году жизни, детям 12–23 месяцев вводятся 2 дозы с интервалом 8 недель, детям 2 лет и старше — 1 доза однократно. Прерванный курс прививок не требует повторения предыдущих доз.

Однако, как демонстрируют результаты ранее приведенных исследований, несмотря на все предпосылки для как можно более широкого охвата профилактическими прививками детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, эта группа по-прежнему остается самой уязвимой в отношении одной из вакциноуправляемых инфекций, вызываемой *S. pneumoniae*.

Цель исследования: определить охват, эффективность и переносимость вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2020–2022 гг. на базе отделения кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России исследованы эффективность и безопасность вакцинации у 250 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ХСН.

Ввиду высокой частоты бактерионосительства среди детей до 5 лет в исследуемую группу вошли дети от 2 месяцев до 5 лет [16, 17].

По нозологиям они распределились следующим образом:

- дети с ХСН на фоне кардиомиопатии (дилатационной, гипертрофической, неклассифицируемой, неуточненной) — 199 (80%);
- дети с ХСН на фоне ВПС — 51 (20%).

В рамках профильного лабораторно-инструментального обследования у всех детей оценивали уровни специфических иммуноглобулинов (Ig) к наиболее значимым серотипам пневмококка (1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) с помощью тест-системы VaccZyme Anti-PCP IgG.

При консультировании пациентов и составлении графика вакцинации проведен анализ охвата профилактическими прививками против пневмококковой инфекции и причин длительных медицинских отводов или отказов. На фоне стабильного состояния по основному заболеванию, при отсутствии противопоказаний и наличии согласия родителя дети вакцинированы ПКВ13.

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава

России, НИР «Целесообразность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с кардиологической патологией, сопровождающейся сердечной недостаточностью», протокол № 3 от 25.03.2021 г. Законные представители подписывали согласие на участие детей в исследовании после ознакомления с информационным письмом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анкетировании родителей пациентов выявлено, что до момента госпитализации в отделение минимум 1 дозу вакцины против пневмококка получили всего 97 (38,8%) детей, в то время как оставшиеся 153 (61,2%) привиты не были.

Среди вакцинированных до 5-летнего возраста больше всего было пациентов с гипертрофической и неклассифицируемой кардиомиопатией.

Анализ результатов анкетирования показал, что дети с ВПС, диагностированными при рождении, с явлениями дыхательной и сердечной недостаточности в первые сутки жизни, с дилатационной кардиомиопатией и дебютом клинических проявлений сердечной недостаточности в грудном возрасте в 99% случаев имели продолжительный медицинский отвод от всех прививок на 1-м году жизни и далее.

В качестве причин, по которым вакцинация не была проведена, родители указывали в большинстве случаев на медицинский отвод по основному заболеванию — 95 (62%), в 43 случаях (28%) — на отсутствие какой-либо информации о подобной вакцине. Только у 15 детей (10%) родители приняли самостоятельное решение об отказе от вакцинации.

Во время госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 65 (42,5%) из 153 невакцинированных пациентов в возрасте до 5 лет, не имевшие ни одной прививки от пневмококка, получили первую дозу (V1) ПКВ13; из 97 вакцинированных детей 20 (20,6%) получили вторую дозу, 18 (18,6%) — ревакцинацию от пневмококка. Средний возраст детей, получивших V1 ПКВ13, составил 32 месяца. Следует отметить, что данная вакцинация показана детям с 2-месячного возраста.

Все пациенты, вакцинированные в отделении кардиологии, проходили терапию основного заболевания — они принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, сердечные гликозиды, петлевые диуретики, антиаритмические средства. Более 50% детей получали в комбинации 3 и более препарата.

Перед проведением вакцинации все дети, находясь в отделении, прошли стандартное обследование: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ и т. д.

В соответствии с классификацией сердечной недостаточности у детей¹, ХСН степени 1 определена у 27 (10,8%), ХСН 2А — у 210 (84%), ХСН 2Б — у 13 (5,2%).

Контрольное обследование пациентов проводилось в разные интервалы времени — спустя 3–4 месяца, 6–9 месяцев и около 12 месяцев с момента проведения вакцинации — в зависимости от сроков повторной госпитализации.

По данным контрольного стандартного обследования, не выявлено ухудшение состояния больных, в том числе увеличение степени и функционального класса ХСН у детей после вакцинации (рис. 1).

При наблюдении за детьми, вакцинированными на базе нашего Центра, в первые 72 часа поствакцинального перио-

да не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления. У 19 (25%) детей отмечался подъем температуры тела, у 32 (42%) была та или иная местная реакция слабой или умеренной степени выраженности (гиперемия, отек), у 25 (33%) вообще отсутствовали какие-либо проявления в поствакцинальном периоде.

До вакцинации все дети относились к группе часто болеющих. В течение 1-го года после вакцинации частота острых респираторных вирусных заболеваний у них снизилась в 2 раза. Острую пневмонию перенесли 2 ребенка, имеющие легочную гипертензию, из группы вакцинированных пациентов с кардиомиопатией.

Острый средний отит, менингит не зарегистрированы ни у одного ребенка за время наблюдения (рис. 2).

Рис. 1. Распределение детей по степени хронической сердечной недостаточности до и после вакцинации против пневмококковой инфекции

Fig. 1. Children distribution according to the chronic cardiac failure rate before and after pneumococcal vaccination

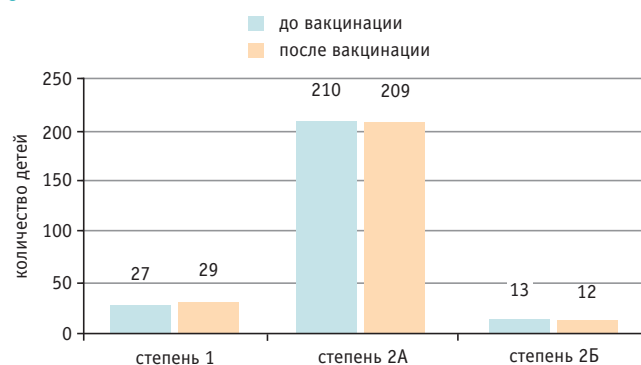


Рис. 2. Заболеваемость детей с хронической сердечной недостаточностью до и после вакцинации 13-валентной полисахаридной конъюгированной пневмококковой вакциной

Fig. 2. Morbidity of children with chronic cardiac failure before and after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination



¹ Хроническая сердечная недостаточность у детей. МКБ-10: I50. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России; 2016. 44 с.

Наибольший интерес представляли результаты обследования пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией, касающиеся иммунологической эффективности противопневмококковой вакцинации. Нами подтверждена значимая разница в уровнях антител к *S. pneumoniae* между детьми, получившими полный курс иммунизации согласно возрасту, и невакцинированными детьми: $108,1 \pm 58,4$ против $12,14 \pm 7,8$ мг/л ($p < 0,05$).

В соответствии с инструкцией к препарату ПКВ13 и согласно графику национального календаря профилактических прививок 2021 г., полный курс вакцинации определялся 1–2–3 дозами введенной вакцины в зависимости от возраста старта вакцинации.

У пациентов проведена оценка уровней специфических иммуноглобулинов к серотипам пневмококка с помощью тест-системы VaccZyme Anti-PCP IgG. Заявленный производителем порог чувствительности данной системы составлял 0,45 мг/л. Считаем важным отметить, что порог чувствительности — это рабочая характеристика тест-системы, не являющаяся ни показателем защитного уровня, ни критерием эффективности вакцинации.

С учетом высокой вероятности назофарингеального носительства и распространенности циркуляции различных серотипов *S. pneumoniae*, в том числе родственных вакцинальным, наличие некоторого небольшого количества специфических антител у детей до вакцинации стало ожидаемым результатом. Оценка иммунологической эффективности вакцинации проводилась путем сопоставления уровней антител у больных, прошедших полный курс вакцинации для своего возраста, у детей с неполным курсом и у непривитых. Уровни специфических IgG к серотипам пневмококка у них составили $12,14 \pm 7,8$, $45,6 \pm 28,9$ и $108,1 \pm 58,4$ мг/л соответственно.

Завершенный курс иммунизации предполагал:

- V1, V2 и RV для детей, начавших вакцинацию до 12 месяцев и получивших три дозы вакцины;
- V1 и V2 для детей, начавших вакцинацию с 12 до 24 месяцев и получивших две дозы вакцины;
- V1 для детей, начавших вакцинацию после 24 месяцев и получивших одну дозу вакцины.

Показатели антител у детей с завершенным курсом вакцинации значимо не различались в группах с разными сроками начала иммунизации: $104,4 \pm 52$ мг/л — старт на первом году жизни, $96,3 \pm 46,6$ мг/л — старт на втором году жизни, $123,6 \pm 42,9$ мг/л — старт вакцинации в 2 года и старше ($p > 0,05$).

Незавершенный курс иммунизации предполагал:

- V1 и V2 для детей, начавших вакцинацию до 12 месяцев и получивших две дозы вакцины;
- V1 для детей, начавших вакцинацию до 12 месяцев и получивших одну дозу вакцины;
- V1 для детей, начавших вакцинацию после 12 месяцев и получивших одну дозу вакцины.

У детей с незавершенным курсом вакцинации уровни специфических IgG к серотипам пневмококка оказались более низкими. В группах детей, получивших всего одну дозу вакцины на первом или втором году жизни, они составили $42,2 \pm 11,7$ и $40,2 \pm 16,2$ мг/л соответственно. Дети, получившие минимум две дозы вакцины без ревакцинации (старт до 12 месяцев), имели относительно более высокий уровень — $68,2 \pm 6,3$ мг/л. Но, несмотря на четкую тенденцию, значимой разницы между указанными группами в нашем исследовании не было, $p > 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ретро- и проспективного исследования нами доказана безопасность проведенной вакцинации у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными ХСН.

Так, в исследуемой группе не зафиксировано ни одного серьезного поствакцинального осложнения, не выявлено увеличение степени и функционального класса ХСН у детей после проведения вакцинации.

Нами также показана иммунологическая эффективность вакцинации на основании значимого повышения уровня антител к *S. pneumoniae* в группе пациентов, получивших полный курс иммунизации согласно возрасту ($p < 0,05$).

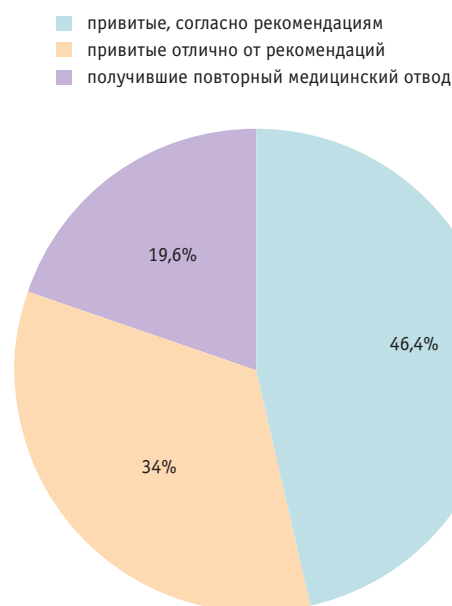
Важно отметить, что среди детей с ХСН, которые начали вакцинацию в нашем Центре и получили рекомендации продолжить ее, дальнейшую иммунизацию по месту жительства по рекомендованному графику индивидуальной иммунизации прошел только каждый второй ребенок.

Треть пациентов — 52 (34%) из 153 ранее не вакцинированных — при продолжении вакцинации получали всегда только одну вакцину вопреки рекомендованным комбинациям с другими вакцинами национального календаря профилактических прививок. Таким образом, эти пациенты еще больше отставали по срокам иммунизации от сверстников, и их «догоняющий» график, рассчитанный в среднем на 6 месяцев, удлинялся минимум в 2 раза (рис. 3).

К сожалению, существует сравнительно меньшая, но довольно значимая группа детей с ХСН, которые, несмотря на составленный график вакцинации и данные им рекомендации, вновь и вновь получали необоснованный медицинский отвод от профилактических прививок — 30 (19,6%)

Рис. 3. Продолжение вакцинации у детей с хронической сердечной недостаточностью по месту жительства, согласно полученным рекомендациям на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Fig. 3. Continued vaccination of children with chronic cardiac failure at the place of residence, according to recommendations from the National Medical Research Centre for Children's Health of the Ministry of Health of Russia



из 153 детей. Это подчеркивает необходимость продолжения санитарно-просветительской работы не только с родителями, но и с лечащими врачами детей на местах, поскольку есть значительные сложности в преодолении антивакцинальных убеждений в медицинской среде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с ХСН остаются в группе с низким охватом профилактическими прививками против пневмококковой инфекции. Способствуя необоснованным медицинским отводам от вакцинации у таких детей, мы подвергаем их риску тяжелого

течения этой инфекции, что крайне опасно в отношении прогрессирования основного заболевания.

Как и дети с другими хроническими заболеваниями, пациенты с ХСН могут быть вакцинированы в рамках национального календаря профилактических прививок в стабильном состоянии по основному заболеванию. Вакцинация против пневмококковой инфекции у детей с ХСН эффективна, безопасна и должна проводиться в сроки, максимально приближенные к графику национального календаря профилактических прививок, с ограниченным набором противопоказаний.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Курдуп М.К. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обследование и вакцинация пациентов, написание текста рукописи; Фисенко А.П. — разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Давыдова И.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания; Алябьева Н.М., Жужула А.А. — проведение лабораторных исследований, их анализ и интерпретация, статистическая обработка; Басаргина Е.Н. — оценка клинических данных, организационная поддержка.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kurdup, M.K. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, examination and vaccination of patients, writing the text of the manuscript; Fisenko, A.P. — conception of research, approval of the manuscript for publication; Davydova, I.V. — development of research design, verification of critical content; Alyabieva, N.M., Zhuzhula, A.A. — conducting laboratory studies, their analysis and interpretation, statistical processing; Basargina, E.N. — clinical evaluating, institutional support.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, НИР «Целесообразность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с кардиологической патологией, сопровождающейся сердечной недостаточностью», протокол № 3 от 25.03.2021 г. Законные представители подписывали согласие на участие детей в исследовании после ознакомления с информационным письмом.

The study was approved by the Local Ethics Committee at the National Medical Research Centre for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Research "Feasibility and safety of pneumococcal vaccine in children with a cardiac pathology associated with cardiac failure", Minutes No. 3 dated 25 March 2021. Legal representatives of children signed an Informed Consent Form.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования д. м. н. Е.Л. Семикиной и Н.Е. Ткаченко.

The authors would like to express gratitude to E.L. Semikina, Dr. Med. Sci., and N.E. Tkachenko for their contribution to the clinical study.

Об авторах / About the authors

Курдуп Мария Константиновна / Kurdup, M.K. — врач-педиатр, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4281-1003. <http://orcid.org/0000-0003-4901-8159>. E-mail: mariya.kurdup@gmail.com

Фисенко Андрей Петрович / Fisenko, A.P. — д. м. н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4397-6291. <http://orcid.org/0000-0001-8586-7946>. E-mail: director@nczd.ru

Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — д. м. н., врач-пульмонолог, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2019-6368. <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>. E-mail: davydova@nczd.ru

Жужула Анастасия Андреевна / Zhuzhula, A.A. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8783-9571. <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>. E-mail: zhuzhula.aa@nczd.ru

Алябьева Наталья Михайловна / Alyabieva, N.M. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8775-4044. <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>. E-mail: aliabeva.nm@nczd.ru

Басаргина Елена Николаевна / Basargina, E.N. — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, заведующая кардиологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5302-0767. <http://orcid.org/0000-0002-0144-2885>. E-mail: basargina@nczd.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(1):28–42. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(1):28–42. (in Russian) DOI: 10.15690/vramn1404

2. Walter E.B., Smith M.J. Prevention of pneumococcal infections in childhood: two decades of progress. Curr. Opin. Pediatr. 2022;34(2):140–6. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001112
3. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П., Симонина Е.Г. и др. Этиология пневмококковой инфекции. Антибиотикорезистентность возбудителя. В кн.: Брико Н.И., ред. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. М.: Ремедиум Приволжье; 2017: 20–1.

- Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Kostinov M.P., Simonova E.G. et al. Pneumococcal disease aetiology. Causative agent antibiotic resistance. In: Briko N.I., ed. *Epidemiology, clinical signs and prevention of pneumococcal infection*. M.: Remedium Privolzhie; 2017: 20–1. (in Russian)
4. Subramanian K., Henriques-Normark B., Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: from nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol.* 2019;21(11):e13077. DOI: 10.1111/cmi.13077
5. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Пневмония у госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Регистр Павловской больницы). Журнал «Сердечная недостаточность». 2014;15(3):146–59. Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. *Pneumonia in hospitalized patients with circulatory decompensation (Registry of Pavlov Hospital)*. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(3):146–59. (in Russian)
6. Козлов Р.С., Андреева И.В., Стецюк О.У., Муравьев А.А. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями: взгляд через призму клинических рекомендаций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(4):254–65. Kozlov R.S., Andreeva I.V., Stetsiouk O.U., Muraviov A.A. *Pneumococcal vaccination in adult patients with comorbidities: a review of the clinical practice guidelines. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(4):254–65. (in Russian). DOI: 10.36488/cmac.2020.4.254-265
7. Алексеева Е.И., Ванькова Д.Д., Солошенко М.А., Дворяковская Т.М. и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологическую терапию: обзор международного опыта. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(2):101–8. Alekseeva E.I., Van'kova D.D., Soloshenko M.A., Dvoryakovskaya T.M. et al. *Pneumococcal vaccine in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis receiving biologic therapy: international practice review. Current Pediatrics*. 2019;18(2):101–8. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2012
8. Маянский Н.А., Гречуха Т.А., Зубкова И.В., Королькова Е.Л. и др. Уровень антипневмококковых антител и его динамика после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной у детей с нефротическим синдромом. Вопросы диагностики в педиатрии. 2011;3(3):42–6. Mayanskiy N.A., Grechukha T.A., Zubkova I.V., Korolkova E.L. et al. *Anti-pneumococcal antibody level and its dynamics after immunization with polysaccharide pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. Diagnostic Issues in Pediatrics*. 2011;3(3):42–6. (in Russian)
9. Курдуп М.К., Галицкая М.Г., Давыдова И.В., Фисенко А.П. и др. Противопневмококковая вакцинация детей с хронической кардиальной патологией. Доктор.Ру. 2022;21(3):17–21. Kurdup M.K., Galitskaya M.G., Davydova I.V., Fisenko A.P. et al. *Pneumococcal vaccination of children with chronic heart disease. Doctor.Ru*. 2022;21(3):17–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-17-21
10. Новопольцева Е.Г., Тарасова А.А., Погодина Е.В., Крылова А.Н. и др. Анализ вакцинации детей с врожденными пороками сердца в Нижегородской области. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S5):57–8. Novopol'tseva E.G., Tarasova A.A., Pogodina E.V., Krylova A.N. et al. *Analysis of vaccination of children with congenital heart disorders in Nizhny Novgorod region. Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S5):57–8. (in Russian)
11. Ильина С.В., Лысанов Ю.И. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной недоношенных детей и детей с врожденными пороками сердца в Иркутске. Педиатрическая фармакология. 2013;10(3):12–16. Il'ina S.V., Lyisanov Yu.I. *Vaccination of premature infants and children with congenital heart disease in Irkutsk using conjugated pneumococcal vaccines. Pediatric Pharmacology*. 2013;10(3):12–16. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v10i3.692
12. Solórzano-Santos F., Espinoza-García L., Aguilar-Martínez G., Beirana-Palencia L. et al. *Pneumococcal conjugate vaccine and pneumonia prevention in children with congenital heart disease. Rev. Invest. Clin.* 2017;69(5):270–3. DOI: 10.24875/ric.17002241
13. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. Педиатрическая фармакология. 2014;11(4):8–15. Briko N.I., Lobzin Yu.V., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. et al. *Assessment of vaccination program effectiveness: basic approaches and issues. Pediatric Pharmacology*. 2014;11(4):8–15. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v11i4.1057
14. Костинов М.П. Вакцинация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В кн.: Костинов М.П., ред. Вакцинация для взрослых — от стратегии к тактике. М.: Группа МДВ; 2020: 93–7. Kostinov M.P. *Vaccination of patients with cardiovascular diseases*. In: Kostinov M.P., ed. *Adult vaccination: from strategy to tactics*. M.: MDV Group; 2020: 93–7. (in Russian)
15. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. Вакцинация групп риска. В кн.: Таточенко В.К., ред. Иммунопрофилактика-2020. М.: Педиатр; 2020: 184–5. Tatochenko V.K., Ozeretskovskiy N.A. *Vaccination in risk groups*. In: Tatochenko V.K., ed. *Immunological prophylaxis-2020*. M.: Pediatr; 2020: 184–5. (in Russian)
16. Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А. и др. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(2):246–55. Lazareva M.A., Kulichenko T.V., Alyab'eva N.M., Ponomarenko O.A. et al. *Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in orphans, preschool children and unorganized children under 5 years. Current Pediatrics*. 2015;14(2):246–55. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1293
17. Бейсезулова Г.Н., Рамазанова Б.А., Мустафина К.К., Колоскова Е.А. Актуальные клинико-эпидемиологические аспекты пневмококковых инфекций (обзор литературы). Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020;2:87–92. Beisegulova G.N., Ramazanova B.A., Mustafina K.K., Koloskova E.A. *Actual clinical and epidemiological aspects of pneumococcal infections (literature review). Vestnik KazNMU*. 2020;2:87–92. (in Russian) 

Поступила / Received: 28.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.03.2023



Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования

Д.Ю. Овсянников ✉, М.А. Жесткова, В.А. Стрельникова, А.П. Аверин, М.А. Атипаева, О.Ю. Брунова, Г.В. Буянова, Н.П. Вайнштейн, М.В. Волчихин, И.В. Гируцкая, И.В. Давыдова, Д.А. Жакота, И.В. Коваленко, К.Д. Король, А.А. Кузнецова, А.А. Крушельницкий, А.Б. Малахов, Л.В. Малютина, Е.А. Мамаева, Т.В. Маршалкина, А.И. Мигали, А.В. Орлов, А.Ю. Пастарнак, С.И. Петрова, Е.Е. Петряйкина, Е.С. Петряйкина, Г.Г. Прокопьев, А.А. Пушкин, К.В. Савостьянов, Ю.А. Сигова, Д.А. Скобеев, О.В. Судакова, А.Г. Талалаев, О.Г. Топилин, М.А. Траубе, А.П. Фисенко, А.Ю. Холопова, А.Г. Цверева, Н.Б. Цокова, С.В. Черкасова

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: генетическая, клиническая, лабораторно-инструментальная и морфологическая характеристика генетических дисфункций системы сурфактанта у детей, терапии и исходов заболевания.

Дизайн: многоцентровое амбиспективное открытое описательное пилотное лонгитудинальное исследование.

Материалы и методы. Наблюдались 17 детей из 16 семей с идентифицированными мутациями в генах *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*. Использованные методы: генеалогический, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование клинического экзема, компьютерная томография и гистологическое исследование легких.

Результаты. В исследование вошли 8 детей с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С, 8 детей с синдромом «мозг — легкие — щитовидная железа» (СМЛЦЖ) и 1 пациент с врожденным дефицитом белка ABCA3. По результатам генетического обследования, у 2 из 8 пациентов с мутациями в гене *SFTPC* выявлен нуклеотидный вариант *c.218T>C*, описанный ранее как патогенный. У 5 детей мутации имели наследственный характер. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С, протеина ABCA3 и синдром СМЛЦЖ характеризовались клиническими, компьютерно-томографическими, морфологическими признаками интерстициального заболевания легких. Несмотря на комплексную респираторную, противовоспалительную терапию, частота летальных случаев при врожденном дефиците сурфактантного протеина С составила 37,5%.

Заключение. Детям с тяжелым респираторным дистресс-синдромом новорожденных, интерстициальным заболеванием легких с развитием тяжелой хронической дыхательной недостаточности, отягощенным семейным анамнезом следует проводить генетическое тестирование для выявления мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*. Комбинация у пациента респираторных симптомов с врожденным гипотиреозом и неврологической патологией — основание для генетического обследования на мутации гена *NKX2-1* для исключения СМЛЦЖ.

Ключевые слова: генетические дисфункции системы сурфактанта, врожденный дефицит сурфактантного протеина С, врожденный дефицит протеина ABCA3, синдром «мозг — легкие — щитовидная железа», ген *NKX2-1*, дети.

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю., Буянова Г.В., Вайнштейн Н.П., Волчихин М.В., Гируцкая И.В., Давыдова И.В., Жакота Д.А., Коваленко И.В., Король К.Д., Кузнецова А.А., Крушельницкий А.А., Малахов А.Б., Малютина Л.В., Мамаева Е.А., Маршалкина Т.В., Мигали А.И., Орлов А.В., Пастарнак А.Ю., Петрова С.И., Петряйкина Е.Е., Петряйкина Е.С., Прокопьев Г.Г., Пушкин А.А., Савостьянов К.В., Сигова Ю.А., Скобеев Д.А., Судакова О.В., Талалаев А.Г., Топилин О.Г., Траубе М.А., Фисенко А.П., Холопова А.Ю., Цверева А.Г., Цокова Н.Б., Черкасова С.В. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования. Доктор.Ру. 2023;22(3):22–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31



Genetic Dysfunctions of the Surfactant System in Children: Results of a Multicenter Study

D.Yu. Ovsyannikov ✉, M.A. Zhestkova, V.A. Strelnikova, A.P. Averin, M.A. Atipaeva, O.Yu. Brunova, G.V. Buyanova, N.P. Weinstein, M.V. Volchikhin, I.V. Girutskaia, I.V. Davydova, D.A. Zhakota, I.V. Kovalenko, K.D. Korol, A.A. Kuznetsova, A.A. Krushelnitsky, A.B. Malakhov, L.V. Malyutina, E.A. Mamaeva, T.V. Marshalkina, A.I. Migali, A.V. Orlov, A.Yu. Pastarnak, S.I. Petrova, E.E. Petryaikina, E.S. Petryaikina, G.G. Prokopiev, A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov, Yu.A. Sigova, D.A. Skobeev, O.V. Sudakova, A.G. Talalaev, O.G. Topilin, M.A. Traube, A.P. Fisenko, A.Yu. Kholopova, A.G. Tsvereva, N.B. Tsokova, S.V. Cherkasova

ABSTRACT

Aim: Genetic, clinical, laboratory-instrumental and morphological characteristics of genetic dysfunctions of the surfactant system in children, therapy and outcomes of the disease.

Design: Multicentre, ambispective, open-label, descriptive pilot longitudinal study.

Materials and methods. We observed 17 children from 16 families with identified mutations in the *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1* genes. Methods used: genealogical, Sanger sequencing, clinical exome sequencing, computed tomography and histological examination of the lungs.

Results. The study included 8 children with congenital deficiency of surfactant protein C, 8 children with brain-lung-thyroid syndrome and 1 patient with congenital deficiency of protein ABCA3. Based on the results of a genetic examination of patients, nucleotide variants *c.218T>C* were identified in 2 out of 8 patients with a mutation in the *SFTPC* gene, which is the most common according to the literature. In 5 children, the mutations were hereditary. Congenital deficiency of surfactant protein C, ABCA3 protein and brain-lung-thyroid syndrome were characterized by clinical, computed tomography, and morphological signs of interstitial lung disease. Despite complex respiratory, anti-inflammatory therapy, the frequency of deaths in congenital deficiency of surfactant protein C was 37.5%.

✉ Овсянников Дмитрий Юрьевич / Ovsyannikov, D.Yu. — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5249-5760. <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Conclusion. Children with severe respiratory distress syndrome of newborns, interstitial lung disease with the development of severe chronic respiratory failure, burdened with a family history should undergo genetic testing to detect mutations in the genes *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*. The patient's combination of respiratory symptoms with congenital hypothyroidism and neurological pathology is the basis for genetic examination for *NKX2-1* gene mutations to exclude the brain-lung-thyroid syndrome.

Keywords: genetic dysfunctions of the surfactant system, congenital deficiency of surfactant protein C, congenital deficiency of *ABCA3* protein, brain-lung-thyroid syndrome, *NKX2-1* gene, children.

For citation: Ovsyannikov D.Yu., Zhestkova M.A., Strelnikova V.A., Averin A.P., Atipaeva M.A., Brunova O.Yu., Buyanova G.V., Weinstein N.P., Volchikhin M.V., Girutskaya I.V., Davydova I.V., Zhakota D.A., Kovalenko I.V., Korol K.D., Kuznetsova A.A., Krushelnitsky A.A., Malakhov A.B., Malyutina L.V., Mamaeva E.A., Marshalkina T.V., Migali A.I., Orlov A.V., Pastarnak A.Yu., Petrova S.I., Petryaikina E.E., Petryaikina E.S., Prokopiev G.G., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Sigova Yu.A., Skobeev D.A., Sudakova O.V., Talalaev A.G., Topilin O.G., Traube M.A., Fisenko A.P., Kholopova A.Yu., Tsverava A.G., Tsokova N.B., Cherkasova S.V. Genetic dysfunctions of the surfactant system in children: results of a multicenter study. Doctor.Ru. 2023;22(3):22–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31

ВВЕДЕНИЕ

Сурфактант представляет собой легочное поверхностно-активное вещество, которое является смесью липидов и белков, покрывающей дистальные воздушные пространства и уменьшающей поверхностное натяжение в конце выдоха. Сурфактант синтезируется в альвеолоцитах II типа. Основным липид сурфактанта, который помогает снизить поверхностное натяжение, — диэлацированный фосфатидилхолин. Два небольших гидрофобных белка, называемых сурфактантными белками (SP) В и С, необходимы для того, чтобы липиды сурфактанта переходили тонкий слой жидкости, покрывающей дистальную альвеолу, и распространялись на границе раздела «воздух — жидкость» с образованием монослоя.

Сурфактант также содержит два более крупных гидрофильных родственных белка, SP-A и SP-D, которые играют важную роль во врожденном иммунитете и местной иммунной регуляции. Белок *ABCA3* принадлежит к семейству трансмембранных АТФ-связывающих кассетных транспортных бел-

ков (ABC-белков). *ABCA3* присутствует преимущественно в альвеолоцитах II типа на мембране ламеллярных телец [1].

На протяжении последних десятилетий растет интерес к изучению связанных с дисфункцией сурфактанта генетически детерминированных интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у детей и взрослых, проявляющихся симптомокомплексом диффузного паренхиматозного поражения легких, хронической дыхательной недостаточности. Генетические дисфункции системы сурфактанта представляют собой группу редких ИЗЛ в результате мутаций генов *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, кодирующих соответствующие белки (SP-B, SP-C, *ABCA3*), и гена *NKX2-1*, кодирующего фактор транскрипции щитовидной железы 1 (TTF-1).

В результате патогенных изменений нуклеотидной последовательности генов *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* развивается дефицит SP-B, SP-C, белка *ABCA3* соответственно; в результате патогенных вариантов в гене *NKX2-1* возникает синдром «мозг — легкие — щитовидная железа» (СМЛЩЖ) с поражением одноименных органов [2]. В таблице 1 приведены краткие сведения о данных заболеваниях.

Таблица 1 / Table 1

Дифференциальная диагностика генетических заболеваний, вызывающих дисфункцию системы сурфактанта [3–12]

Differential diagnosis of genetic diseases causing surfactant system dysfunction [3–12]

Признаки	Дефицит SP-B	Дефицит SP-C	Дефицит <i>ABCA3</i>	Синдром «мозг — легкие — щитовидная железа»
Этиология	Мутации в гене <i>SFTPB</i>	Мутации в гене <i>SFTPC</i>	Мутации в гене <i>ABCA3</i>	Мутации в гене <i>NKX2-1</i>
Локус	2p11.2	8p21	16p13.3	14q13.3
Эпидемиология	Очень редко, менее 1 на 1 000 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны	Редко, от 1 : 4000 до 1 : 17 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны
Возраст манифестации заболевания	Новорожденные	Любой возраст	Любой возраст, чаще новорожденные	Любой возраст
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Легочная патология	РДСН	ИЗЛ у детей и взрослых, РДСН	РДСН, детские ИЗЛ	РДСН, детские ИЗЛ, рецидивирующие респираторные инфекции, или синдром протекает без вовлечения легких
Гистопатология	ЛАП, ХПМ, ДИП	ХПМ, ДИП, НСИП, ЛАП	ЛАП, ДИП, ХПМ, НСИП	ХПМ, ДИП, НСИП, ЛАП
Исходы	Смертельный в неонатальном периоде	Вариабельный	Часто смертельный в неонатальном периоде; вариабельный в детском возрасте	Высоко вариабельный

Примечание: ДИП — десквамативный интерстициальный пневмонит, ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких, ЛАП — легочный альвеолярный протеиноз, НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония, РДСН — респираторный дистресс-синдром новорожденных, ХПМ — хронический пневмонит младенцев.

Цель исследования: генетическая, клиническая, лабораторно-инструментальная и морфологическая характеристика генетических дисфункций системы сурфактанта у детей, терапии и исходов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое амбиспективное открытое описательное пилотное лонгитудинальное исследование проводилось на базе нескольких медицинских учреждений Российской Федерации и Республики Казахстан в период с 2014 по 2023 г. В исследование включены 17 детей из 16 семей с идентифицированными мутациями в генах *SFTPC*, *NKX2-1*, *ABCA3*. Критерии включения в исследование: симптомокомплекс ИЗЛ, наличие патогенных изменений референсной последовательности генов *SFTPC*, *NKX2-1*, *ABCA3*, ответственных за дисфункции системы сурфактанта. Критерии не включения: симптомокомплекс ИЗЛ при отсутствии данных генетического тестирования, отсутствие патогенных мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*.

Молекулярно-генетическое исследование для поиска патогенных вариантов в генах *SFTPC* и *NKX2-1* проводилось методом секвенирования по Сэнгеру. У ребенка с мутацией в гене *ABCA3* выполнено секвенирование клинического экзона. Биологическим материалом для исследования служили образцы крови. Выделение геномной ДНК осуществлялось с помощью набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматической станции QIAcube (QIAGEN, Германия). Секвенирование по Сэнгеру производили на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США) при помощи набора реактивов BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя.

В случае выявления не описанного ранее в HGMD варианта анализ патогенности делался для всех найденных вариантов с частотой менее 1% по базе данных gnomAD v.2.1.1¹ на основе биоинформатических модулей SIFT, PolyPhen-1, PolyPhen-2 и Mutation Tester, интегрированных в программу Alamut Visual Plus (version 1.5.1 SOPHiA GENETICS, Switzerland, Lausanne), согласно российскому руководству по интерпретации данных ДНК человека.

Анализ и сравнение последовательностей нуклеотидов с референсной базой данных GenBank Accession проводили при помощи программного обеспечения Geneious R10 (Biomatters, Новая Зеландия).

У 7 детей осуществлялся семейный сегрегационный анализ, показанием для которого в ряде случаев являлось наличие хронических респираторных симптомов либо симптомов СМЛЩЖ.

Производились клиническое, лабораторное обследование детей, обзорная рентгенография, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК). У 4 больных выполнено гистологическое исследование легочной ткани (в двух случаях биопсия и в двух случаях аутопсия). Анализировали назначенную терапию и исходы заболевания. Данные пациентов сравнивались с результатами, полученными при проведении систематических обзоров [3, 13].

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft, США), приведено процентное выражение данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование продолжает серию ранее опубликованных наблюдений пациентов с дефицитом SP-C, СМЛЩЖ [3, 13]. Среди наблюдавшихся нами на протяжении многих лет больных с генетическими дисфункциями системы сурфактанта не встречались пациенты с дефицитом SP-B, что может быть связано как с тяжелым течением данного заболевания, часто с летальным исходом в первые месяцы жизни, так и с низкой доступностью полноценного обследования в ряде регионов страны. У одной девочки, соответствующей критериям не включения в исследование, с десквамативной интерстициальной пневмонией, идентифицированной при биопсии легких, по данным генетического обследования, мутаций в генах, ответственных за дисфункции системы сурфактанта, не было.

Включенные в исследование дети разделены на три группы: с врожденным дефицитом SP-C (8 пациентов), с СМЛЩЖ (8 пациентов), с врожденным дефицитом белка ABCA3 (1 пациент). В результате генетического обследования выявлены следующие типы мутаций: миссенс; мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, и мутации сайтов сплайсинга. Данные обследования, сведения о наличии респираторных симптомов в неонатальном периоде и исходах у наблюдавшихся пациентов представлены в *таблице 2*.

Дети с СМЛЩЖ № 13 и № 14 — разнояйцовые близнецы. Их мать с детства наблюдалась у невролога с атаксической формой детского церебрального паралича (ДЦП), в дальнейшем в ходе обследования у нее найдена аналогичная выявленная у детей мутация в гене *NKX2-1*.

Отец ребенка № 16 с патогенным вариантом в гене *NKX2-1* также в детстве наблюдался у невролога с ДЦП, имеет гипоплазию щитовидной железы.

Заслуживает внимания и семейный анамнез двух детей с врожденным дефицитом SP-C. У пациента № 2 бабушка по материнской линии наблюдалась с диагнозом «саркоидоз», в возрасте 27 лет у нее развилась кислородозависимость, в возрасте 28 лет наступил летальный исход. У матери данного больного при биопсии легких обнаружена неспецифическая интерстициальная пневмония и при дальнейшем генетическом обследовании — мутация в гене *SFTPC*.

У ребенка № 3 отец страдал от ИЗЛ, один брат отца умер в возрасте 4 месяцев (диагноз «пневмония», вскрытие не проводилось), другой брат умер во взрослом возрасте от ИЗЛ, сестра отца умерла в возрасте 2 лет (диагноз «пневмония», вскрытие не проводилось). У отца ребенка также выявлена мутация в гене *SFTPC*. Обследование родителей проводилось после манифестации заболевания у детей.

У матери пациента № 8 обнаружена та же мутация, что и у него самого, но клинических проявлений ИЗЛ на момент написания статьи нет, что может быть связано с неполной пенетрантностью заболевания.

Таким образом, у 4 родителей идентифицированы мутации в генах *SFTPC* и *NKX2-1*, ранее выявленные у пробандов.

В *таблицах 3* и *4* представлены демографические, клинические характеристики, сведения о результатах исследований (КТ ОГК, магнитно-резонансной томографии головного мозга, гистологической характеристике изменений в легких), терапии и исходах заболевания у наблюдавшихся пациентов с врожденным дефицитом SP-C и СМЛЩЖ соответственно в сравнении с данными систематических обзоров [3, 13].

¹ The Genome Aggregation Database (gnomAD). URL: <http://gnomad.broadinstitute.org> (дата обращения — 15.04.2023).

Таблица 2 / Table 2

Результаты генетического обследования, семейного сегрегационного анализа, сведения о течении неонатального периода и исходах
Results of genetic testing, family segregative analysis, information on the neonatal period and outcomes

№	Пол	Нуклеотидный вариант (аминокислотный вариант)*	Геномная координата (GRCh37)	Частота**	Семейный анамнез	Возраст манифестации	Респираторная симптоматика в неонатальном периоде	Исход
Ген SFTPC (OMIM 610913; транскрипт NM_003018.4 (GRCh37 chr8)								
1	М	c.325-2A>C	chr8:22020947:A>C	Нет данных	Нет данных	1 мес	Нет	Летальный исход
2	М	c.310T>C (p. (Tyr104His))	Chr8:22020701	Нет данных	Материнская линия	1 мес	Нет	Жив
3	Ж	c.218T>C (p. (Ile73Thr))	Chr8: 22020609	0	Отцовская линия	2,5 мес	Нет	Летальный исход
4	Ж	c.563T>C (p. (Leu188Pro))	Chr8: 22021523	Нет данных	Нет данных	С рождения	Да	Жив
5	М	c.218T>C (p. (Ile73Thr))	Chr8: 22020609	0	Нет данных	5 мес	Нет	Жив
6	М	c.465_466dup (p. (Val156Gluufs*31))	Chr8:22021425_22021426	Нет данных	Нет данных	С рождения	Да	Летальный исход
7	М	c.202G>T (p. (Val68Phe))	Chr8:22020593	Нет данных	De novo	5-е сутки жизни	Да	Жив
8	М	c.176A>G (p. (His59Arg))	Chr8:22020220	0, 01	Материнская линия	С рождения	Да	Жив
Ген NKX2-1 (OMIM 610978; транскрипт NM_001079668.3) (GRCh37 chr14)								
9	М	c.344del (p. (Gly115Alafs*10))	Chr14:36988314	0, 001	Нет данных	С рождения	Нет	Нет данных
10	М	c.584G>A (p. (Arg195Gln))	Chr14:6987105	Нет данных	Нет данных	8-е сутки жизни	Да	Нет данных
11	М	c.943_980delinsTGCAGCCTA (p. (His315Cysfs*114))	Chr14:36986709_36986746	Нет данных	Нет данных	С рождения	Да	Жив
12	М	c.221dup (p. (Gln75Profs*364))	Chr14:36988434	Нет данных	Нет данных	С рождения	Да	Жив
13	М	c.463+5G>A	Chr14:36988185	Нет данных	Материнская линия	С рождения	Да	Жив
14	М	c.463+5G>A	Chr14:36988185	Нет данных	Материнская линия	С рождения	Да	Жив
15	М	c.313dup (p. (Val105Glyfs*334))	Chr14:36988344	Нет данных	De novo	С рождения	Да	Жив
16	М	c.308del. (Ala103Glyfs*22)	Chr14:36988345	Нет данных	Нет данных	4,5 мес	Нет	Жив
Ген ABCA3 (OMIM 610921; транскрипт NM_001089.3 (GRCh37 chr16)								
17	М	c.127C>T (p. (Arg43Cys))	Chr16:2376203	0	Нет данных	С рождения	Да	Летальный исход

* Жирным шрифтом выделены нуклеотидные варианты, не описанные ранее в базах данных².

** Согласно базе gnomAD, v2.1.1³, нет данных, то есть частота в базе отсутствует.

* Nucleotide variants not previously described in databases² are given in bold print.

**According to gnomAD database, v2.1.1³, there is no information, that is, no rate of occurrence is stated in the database.

² The Genome Aggregation Database (gnomAD). URL: <http://gnomad.broadinstitute.org> (дата обращения — 15.04.2023).

³ Там же.

Характеристики наблюдавшихся пациентов с генетическими вариантами *SFTPC* в сравнении с данными систематического обзора [3], n (%) из числа детей с имеющейся информацией в отношении того или иного признака
 Characteristics of patients with *SFTPC* genetic variants vs. data of systemic review [3], n (%) of children with available information on a specific characteristic

Характеристики		Группа исследования	Систематический обзор [3]
Пол	Мужской	6/8 (75,0)	43/93 (46,2)
	Женский	2/8 (25,0)	50/93 (53,8)
Доношенный/ недоношенный	Доношенные	7/8 (87,5)	25/29 (86,2)
	Недоношенные	1/8 (12,5)	4/29 (13,8)
Возраст манифестации	1-е сутки	3/8 (37,5)	13/70 (18,6)
	2-е сутки — 1 мес	1/8 (12,5)	4/70 (5,7)
	1–12 мес	4/8 (50,0)	33/70 (47,1)
	1–3 года	0/8	9/70 (12,9)
	7–18 лет	0/8	2/70 (2,9)
	> 18 лет	0/8	6/70 (8,6)
Клинические проявления	Кашель	3/8 (37,5)	19/43 (44,2)
	Одышка/тахипноэ	7/8 (87,5)	22/43 (51,2)
	Хрипы в легких	2/8 (25,0)	5/43 (11,7)
	Изменение дистальных фаланг пальцев («барабанные палочки»)	4/8 (50,0)	6/43 (14,0)
	Респираторный дистресс-синдром новорожденных	3/8 (37,5)	8/43 (18,6)
	Инфекции нижних дыхательных путей	3/8 (37,5)	10/43 (23,3)
	Пневмоторакс	0/8	4/43 (9,3)
	Белково-энергетическая недостаточность	5/8 (62,5)	15/43 (34,9)
Признаки на компьютерных томограммах легких	Консолидация	1/7 (14,3)	1/66 (1,5)
	Кисты	2/7 (28,6)	13/66 (19,7)
	Фиброз	3/7 (42,9)	6/66 (9,1)
	Симптом «матового стекла»	5/7 (71,4)	27/66 (40,9)
	Утолщение междольковых перегородок	3/7 (42,9)	7/66 (10,6)
	Эмфизема	1/7 (14,3)	5/66 (7,6)
	«Сотовое легкое»	0/7	14/66 (21,2)
	Неклассифицируемые изменения	0/7	8/66 (12,1)
Гистологическая картина	Интерстициальная пневмония/ неклассифицируемые изменения	1/2 (50,0)	28/42 (66,7)
	Десквамативная интерстициальная пневмония	0/2	6/42 (14,3)
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	0/0	5/42 (11,9)
	Легочный альвеолярный протеиноз	1/2 (50,0)	2/42 (4,8)
	Хронический пневмонит младенцев	0/2	2/42 (4,8)
	Обычная интерстициальная пневмония	0/2	1/42 (2,4)
Лечение	Длительная респираторная терапия, в т. ч. искусственная вентиляция легких	8/8 (100,0)	28/62 (45,2)
	Системные глюкокортикостероиды	8/8 (100,0)	52/62 (83,9)
	Гидроксихлорохин	3/8 (37,5)	37/62 (59,7)
	Азатиоприн	0/8	3/62 (4,8)
	Азитромицин	4/8 (50,0)	12/62 (35,5)
	Препараты экзогенного сурфактанта	2/8 (25,0)	3/62 (4,8)
	Трансплантация легких	1/8 (12,5)	8/62 (12,9)
Исходы	Живы	5/8 (62,5)	74/93 (79,6)
	Летальный исход	3/8 (37,5)	19/93 (20,4)

Характеристики наблюдавшихся пациентов с генетическими вариантами в гене *NKX2-1* в сравнении с данными систематического обзора [13], n (%)
из числа детей с имеющейся информацией в отношении того или иного признака
Characteristics of patients with *NKX2-1* genetic variants vs. data of systemic review [13], n (%)
of children with available information on a specific characteristic

Характеристики		Группа исследования	Систематический обзор [13]
Пол	Мужской	8/8 (100,0)	72/157 (45,9)
	Женский	0/8	85/157 (54,1)
Доношенный/ недоношенный	Доношенные	6/8 (75,0)	49/58 (84,5)
	Недоношенные	2/8 (25,0)	9/58 (15,5)
Возраст манифестации	1-е сутки	6/8 (75,0)	61/119 (51,2)
	2–28-е сутки	1/8 (12,5)	3/119 (2,5)
	1–12 мес	1/8 (12,5)	14/119 (11,8)
	1–6 лет	0/8	31/119 (26,1)
	7–18 лет	0/8	5/119 (4,2)
	> 18 лет	0/8	5/119 (4,2)
Клиническая манифестация	Поражение мозга, щитовидной железы, легких	6/8 (75,0)	70/168 (41,7)
	Сочетание респираторной патологии и гипотиреоза	1/8 (12,5)	8/168 (4,8)
	Сочетание неврологической патологии и гипотиреоза	1/8 (12,5)	39/168 (23,2)
Респираторная патология	Респираторный дистресс-синдром новорожденных	5/8 (62,5)	51/113 (45,1)
	Хроническая дыхательная недостаточность	5/8 (62,5)	34/113 (30,1)
	Интерстициальное заболевание легких	7/8 (87,5)	15/113 (13,3)
	Бронхиальная астма	0/8	15/113 (13,3)
	Пневмоторакс	0/8	1/113 (0,9)
Патология щитовидной железы	Гипотиреоз	8/8 (100,0)	118/168 (70,2)
Неврологическая патология	Доброкачественная наследственная хорей	2/8 (25,0)	109/154 (70,8)
	Задержка моторного развития	8/8 (100,0)	62/154 (40,3)
	Мышечная гипотония	4/8 (50,0)	57/154 (37,0)
	Атаксия	3/8 (37,5)	30/154 (19,5)
	Хореоатетоз	1/8 (12,5)	18/154 (11,7)
	Клонусы	1/8 (12,5)	14/154 (9,1)
	Судорожный синдром	1/8 (12,5)	6/154 (3,9)
	Гиперкинезы	3/8 (37,5)	6/154 (3,9)
Признаки на компьютерных томограммах легких	Симптом «матового стекла»	5/7 (71,4)	13/16 (81,3)
	Консолидация	4/7 (57,1)	7/16 (43,8)
	Гиперинфляция	0/7	3/16 (18,8)
	Кисты	1/7 (14,3)	2/16 (12,5)
	Утолщение междольковых перегородок	2/7 (28,6)	2/16 (12,5)
	Фиброз	1/7 (14,3)	1/16 (6,3)
	Бронхоэктазы	1/7 (14,3)	0/16
Признаки при проведении компьютерной/магнитно-резонансной томографии головного мозга	Норма	0/4	18/31 (58,1)
	Пустое турецкое седло	0/4	2/31 (6,5)
	Гипоплазия гипофиза	0/4	2/31 (6,5)
	Кисты	2/4 (50,0)	2/31 (6,5)
	Агенезия/гипоплазия мозолистого тела	2/4 (50,0)	1/31 (3,2)
	Расширение полостей желудочков	0/4	1/31 (3,2)
	Дисгенезия коркового вещества	0/4	1/31 (3,2)
	Атрофия мозжечка	0/4	1/31 (3,2)
Патоморфология легких	Легочный альвеолярный протеиноз	0/1	1/10 (10,0)
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	0/1	1/10 (10,0)
	Хронический пневмонит младенцев	1/1 (100,0)	0

Характеристики		Группа исследования	Систематический обзор [13]
Лечение респираторной патологии	Длительная кислородотерапия	4/8 (50,0)	31/52 (59,6)
	Системные глюкокортикостероиды	5/8 (62,5)	25/52 (48,1)
	Азитромицин	5/8 (62,5)	14/52 (26,9)
	Гидроксихлорохин/хлорохин	1/8 (12,5)	9/52 (17,3)
	Искусственная вентиляция легких	4/8 (50,0)	8/52 (15,4)
	Ингаляционные глюкокортикостероиды	1/8 (12,5)	5/52 (9,6)
	Трансплантация легких	0/8	5/52 (9,6)
Исходы	Живы	7/7 (100,0)	155/168 (92,3)
	Летальный исход	0/7	13/168 (7,7)

Пациент № 17 (см. табл. 2) родился доношенным, через 2 часа после рождения у него появились признаки дыхательной недостаточности, которые потребовали проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). На 7-е сутки жизни в связи с отсутствием положительной динамики на ИВЛ ребенку эндотрахеально был введен экзогенный сурфактант (порактант альфа), на 15-е и 35-е сутки жизни производились повторные введения без положительной динамики, ребенок находился на ИВЛ до момента смерти.

При аускультации легких выслушивались свистящие хрипы, крепитация, наблюдались приступообразный кашель, тахипноэ, эпизоды десатурации до 38–65%, генерализованный цианоз. По данным посевов из трахеобронхиального дерева и зева, неоднократно определялись *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. На рентгенограммах ОГК визуализировались диффузное неравномерное затемнение легочных полей, мелкие воздушные полости, очаговые тени, КТ ОГК не проводилась по тяжести состояния.

Ребенок получал антибиотики, системные глюкокортикостероиды. В возрасте 75 суток жизни в результате полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

При аутопсии в легких определялись тотальный ателектаз, поля фиброза с очаговым гиалинозом альвеолярных перегородок и щелевидными структурами, высланными метаплазированным плоским эпителием; резкое утолщение и фиброз межальвеолярных перегородок, местами десквамированные альвеолоциты; перибронхиальный фиброз, воспаление и очаговая лимфоплазмациитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок; гипертрофия средней оболочки мелких артерий в сочетании с клеточной пролиферацией интимы сосудов и ее склерозом.

Перечисленные изменения могут соответствовать десквамативной интерстициальной пневмонии, легочной гипертензии. Уже после смерти мальчика были получены результаты генетического исследования, обнаружена мутация в гене *ABCA3* в гетерозиготном состоянии (см. табл. 2). Вторая мутация не найдена, так как ограничения метода высокочувствительного секвенирования не позволяют достоверно выявлять протяженные инсерции и делеции. Кроме того, возможно наличие второго патогенного варианта в интронных областях, которые не были изучены в ходе проведенного исследования.

В январе 2023 г. в этой же семье родился доношенный мальчик, с рождения у него отмечались признаки дыхательной недостаточности, потребовавшей ИВЛ, на рентгенограмме ОГК видно равномерное снижение пневматизации легочной ткани. Ребенок получал системные глюкокортикостероиды, азитромицин и гидроксихлорохин, находился на ИВЛ,

в возрасте 2 мес наступил летальный исход. На аутопсии у него выявлены морфологические изменения, сходные с таковыми у брата.

С учетом мутации в гене *ABCA3* у брата и сходной клинической картины рекомендован повторный биоинформатический анализ данных секвенирования экзона с целью поиска протяженных делеций/дупликаций в гене *ABCA3* (на момент написания статьи исследование в работе).

Интересно отметить, что ИЗЛ вследствие дисфункции системы сурфактанта могут как сочетаться с инфекциями нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония у пациента № 17 с врожденным дефицитом белка *ABCA3*; цитомегаловирусная пневмония, идентифицированная на основании специфических изменений в виде цитомегаловирусного метаморфоза эпителиоцитов — «свиный глаз» — у пациента № 6 с дефицитом SP-C), так и быть их «маской». У большинства больных, включая родственников обследованных детей, до установления диагноза генетической дисфункции сурфактанта заболевание расценивалось как пневмония.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, среди ИЗЛ в результате врожденных дисфункций сурфактанта наиболее частыми являются ассоциированные с мутациями в гене *ABCA3* [1, 2, 6], но это не подтверждается в нашем исследовании (1 пациент с данным заболеванием), что может быть связано с малочисленностью представленной выборки больных, которым проведено молекулярно-генетическое исследование для поиска патогенных вариантов в гене *ABCA3*.

При сопоставлении результатов молекулярной диагностики наблюдавшихся нами пациентов (см. табл. 2) с данными литературы можно видеть, что у 2 из 8 детей с мутацией в гене *SFTPC* выявлен нуклеотидный вариант *c.218T>C*, неоднократно описанный ранее в литературе и базе данных HGMD professional как патогенный [4, 5].

Сравнение течения в неонатальном периоде и исходов заболевания у этих двух пациентов (№ 3, № 5, см. табл. 2) с указанным выше одним патогенным вариантом доказывает клинический полиморфизм врожденного дефицита SP-C от относительного благоприятного течения заболевания на фоне комплексной терапии до летального исхода. Таким образом, больные с одним генотипом могут обладать различающимися фенотипами и по-разному отвечать на терапию.

Еще недавно считалось возможным проводить избирательное обследование пациентов с подозрением на генетические дисфункции системы сурфактанта на основании анамнестических данных [7]. При неонатальной манифестации рекомендовалось начинать обследование с определения

мутаций гена *SFTPB*, затем переходя к определению мутаций генов *SFTPC*, *ABCA3*. По нашим данным, у 50% детей с дефицитом SP-C заболевание манифестировало в неонатальном периоде, явившись у некоторых из них неожиданной находкой, поскольку при неонатальной манифестации предполагали выявить мутации гена *SFTPB*. Поэтому при подозрении на врожденный дефицит SP определение мутаций гена *SFTPC* должно, как показывают наши данные, быть обязательным.

Вместе с тем заболевания, ассоциированные с мутациями гена *SFTPC*, могут проявляться не только у детей, но и у взрослых, о чем свидетельствуют результаты систематического обзора (см. табл. 3) и выявление заболевания у родителей наших пациентов, до этого скрывавшегося под «масками» ИЗЛ неидентифицированной этиологии или других диагнозов (саркоидоза). В этом контексте для оптимизации алгоритма диагностики у больных с подозрением на генетические дисфункции системы сурфактанта может быть рекомендовано молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с помощью панели, включающей целевые области генов *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3*.

По сравнению с диагностикой заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, диагностика СМЛЩЖ может представляться менее сложной ввиду ярких внелегочных проявлений (поражения нервной системы, гипотиреоза). Однако указанный синдром не обязательно протекает с развитием полной триады с поражением всех трех органов (см. табл. 4). Заподозрить СМЛЩЖ в одном случае позволили данные семейного анамнеза (атаксическая форма ДЦП у матери двоих разнояйцовых близнецов, родившихся с гестационным возрастом 34 недели). Доказана высокая эффективность секвенирования гена *NKX2-1* методом Сэнгера для молекулярной диагностики СМЛЩЖ.

Особого внимания заслуживает вопрос о возможности врожденной дисфункции сурфактанта у недоношенных детей, для которых типичен респираторный дистресс-син-

дром новорожденных (РДСН) в результате низкого пула сурфактанта при рождении. По нашим данным (см. табл. 3, 4), частота недоношенности у наблюдавшихся детей выше популяционной, составляющей до 8% [14]. Врожденный дефицит SP-C установлен у одного ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении, тяжелой бронхолегочной дисплазией, находившегося длительно (в возрасте старше года) на домашней кислородотерапии (пациент № 8).

По данным исследования М. Somaschini и соавт. (2018), редкие или новые генетические патогенные варианты в генах, кодирующих SP-B, SP-C, белок ABCA3, идентифицированы у 24 (35,3%) пациентов из 68 недоношенных новорожденных с особенно тяжелым РДСН, рефрактерным к стандартной терапии, или летальными исходом. Полагают, что недоношенные новорожденные с патогенными вариантами в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* могут иметь сниженную выработку или нарушенную функцию кодируемого ими белка, что в сочетании с незрелостью легких увеличивает тяжесть респираторного заболевания, являющегося в данном случае полиэтиологическим расстройством наряду с другими заболеваниями многофакторной природы [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с быстро прогрессирующим, тяжелым, не отвечающим на стандартную терапию РДСН, развивающимся как у недоношенных, так и у доношенных детей, симптомокомплексом ИЗЛ с развитием тяжелой хронической дыхательной недостаточности, отягощенным семейным анамнезом по ИЗЛ показано проведение генетического тестирования для выявления мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*. Комбинация у пациента респираторных симптомов с врожденным гипотиреозом и неврологической патологией — основание для генетического обследования на мутации гена *NKX2-1* для исключения СМЛЩЖ. Генетическое обследование является неинвазивным методом диагностики и уменьшает потребность в биопсии легких.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Овсянников Д.Ю. — разработка дизайна исследования, консультирование и курация пациентов, анализ и интерпретация данных, редактирование и утверждение рукописи для публикации; Жесткова М.А. — обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, курация пациентов; Стрельникова В.А. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю., Вайнштейн Н.П., Гируцкая И.В., Коваленко И.В., Король К.Д., Крушельницкий А.А., Кузнецова А.А., Малютин Л.В., Мигали А.И., Орлов А.В., Петрова С.И., Прокопьев Г.Г., Судакова О.В., Траубе М.А., Цвирева А.Г., Цокова Н.Б., Черкасова С.В. — курация пациентов, сбор и обработка данных; Буянова Г.В. — курация семьи пациента, сбор и обработка данных; Волчихин М.В., Жакота Д.А. — анализ, сбор и обработка данных; Давыдова И.В., Малахов А.Б., Маршалкина Т.В. — консультирование пациента, сбор и обработка данных; Мамаева Е.А., Петрайкина Е.Е., Петрайкина Е.С., Скобеев Д.А., Талалаев А.Г. — анализ данных; Пастарнак А.Ю., Фисенко А.П. — организация проведения лечебно-диагностических мероприятий; Пушков А.А. — сбор и обработка данных, написание текста рукописи; Савостьянов К.В. — сбор и обработка данных, редактирование текста рукописи; Сигова Ю.А., Холопова А.Ю. — сбор и обработка данных; Топилин О.Г. — обследование пациента.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ovsyannikov, D.Yu. — research design development, consulting and patient supervision, data analysis and interpretation, editing and approval of the manuscript for publication; Zhestkova, M.A. — review of publications on the topic, data collection and processing, patient supervision; Strelnikova, V.A. — data collection, analysis and statistical processing, writing the text of the manuscript; Averin, A.P., Atipayeva, M.A., Brunova, O.Yu., Weinstein, N.P., Girutskaya, I.V., Kovalenko, I.V., Korol, K.D., Krushelnitsky, A.A., Kuznetsova, A.A., Malyutina, L.V., Migali, A.I., Orlov, A.V., Petrova, S.I., Prokopyev, G.G., Sudakova, O.V., Traube, M.A., Tserava, A.G., Tsokova, N.B., Cherkasova, S.V. — patient supervision, data collection and processing; Buyanova, G.V. — patient family curation, data collection and processing; Volchikhin, M.V., Zhakota, D.A. — data analysis, collection and processing; Davydova, I.V., Malakhov, A.B., Marshalkina, T.V. — patient consultation, data collection and processing; Mamayeva, E.A., Petrayaikina, E.E., Petrayaikina, E.S., Skobeev, D.A., Talalaev, A.G. — data analysis; Pastarnak, A.Yu., Fisenko, A.P. — organization of medical and diagnostic measures; Pushkov, A.A. — data collection and processing, writing the text of the manuscript; Savostyanov, K.V. — data collection and processing, editing of the manuscript text; Sigova, Yu.A., Kholopova, A.Yu. — data collection and processing; Topilin, O.G. — examination of the patient.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено этическими комитетами всех учреждений. У родителей получено добровольное информированное согласие на участие детей в исследовании.

The study was approved by the Local Ethics Committees of all institutions. Parents signed voluntarily informed consent for participation of their children in the study.

Об авторах / About the authors

Овсянников Д.Ю. / Ovsyannikov, D.Yu. (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Peoples' Friendship University of Russia, Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Жесткова М.А. / Zhestkova, M.A.** (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia); **Стрельникова В.А. / Strelnikova, V.A.** (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia); **Аверин А.П. / Averin, A.P.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 8», г. Челябинск / Children's City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk); **Атипаева М.А. / Atipayeva, M.A.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 8», г. Челябинск / Children's City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk); **Брунова О.Ю. / Brunova, O.Yu.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Буянова Г.В. / Buyanova, G.V.** (ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» / Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital); **Вайнштейн Н.П. / Weinstein, N.P.** (ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, G.N. Speransky City Children's Hospital No. 9); **Волчихин М.В. / Volchikhin, M.V.** (ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро» / Chelyabinsk Regional Pathological Bureau); **Гирутская И.В. / Girutskaya, I.V.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» / G.N. Speransky City Children's Hospital No. 9); **Давыдова И.В. / Davydova, I.V.** (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России / National Medical Research Center for Children's Health); **Жакота Д.А. / Zhakota, D.A.** (ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ» / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, N.F. Filatov Children's City Hospital of the Department Moscow Department of Public Health); **Коваленко И.В. / Kovalenko, I.V.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Король К.Д. / Korol, K.D.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 8», г. Челябинск / Children's City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk); **Кузнецова А.А. / Kuznetsova, A.A.** (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России / Saint Petersburg State Pediatric Medical University); **Крушельницкий А.А. / Krushelnitsky, A.A.** (ГБУЗ «Московский областной перинатальный центр», г. Балашиха / Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha); **Малахов А.Б. / Malakhov, A.B.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University); **Малютина Л.В. / Malyutina, L.V.** (ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», ГБУЗ «Щелковский перинатальный центр» / Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Shelkovsky Perinatal Center); **Мамаева Е.А. / Mamayeva, E.A.** (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России / V.A. Almazov National Medical Research Centre); **Маршалкина Т.В. / Marshalkina, T.V.** (АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алма-Ата / Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty); **Мигали А.И. / Migali, A.I.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ» / N.F. Filatov Children's City Hospital of the Department Moscow Department of Public Health); **Орлов А.В. / Orlov, A.V.** (СПб ГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России / St. Olga Children's Hospital (St. Petersburg), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov); **Пастарнак А.Ю. / Pastarnak, A.Yu.** (ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», ГБУЗ «Щелковский перинатальный центр» / Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Shelkovsky Perinatal Center); **Петрова С.И. / Petrova, S.I.** (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России / Saint Petersburg State Pediatric Medical University); **Петрайкина Е.Е. / Petraykina, E.E.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University); **Петрайкина Е.С. / Petraykina, E.S.** (ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Peoples' Friendship University of Russia, Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Прокопьев Г.Г. / Prokopyev, G.G.** (ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, V.F. Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children); **Пушков А.А. / Pushkov, A.A.** (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России / National Medical Research Center for Children's Health); **Савостьянов К.В. / Savostyanov, K.V.** (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России / National Medical Research Center for Children's Health); **Сигова Ю.А. / Sigova, Yu.A.** (ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University); **Скобеев Д.А. / Skobeev, D.A.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Судакова О.В. / Sudakova, O.V.** (ГБУЗ «Вологодская областная детская больница № 2», г. Череповец / Vologda Regional Children's Hospital No. 2, Cherepovets); **Талалаев А.Г. / Talalaev, A.G.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University); **Топилин О.Г. / Topilin, O.G.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Траубе М.А. / Traube, M.A.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ» / N.F. Filatov Children's City Hospital of the Department Moscow Department of Public Health); **Фисенко А.П. / Fisenko, A.P.** (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России / National Medical Research Center for Children's Health); **Холопова А.Ю. / Kholopova, A.Yu.** (ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России / Chelyabinsk Regional Pathological Bureau, South-Ural State Medical University); **Цверева А.Г. / Tsvetava, A.G.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Цокова Н.Б. / Tsokova, N.B.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» / G.N. Speransky City Children's Hospital No. 9); **Черкасова С.В. / Cherkasova, S.V.** (ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ» / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, N.F. Filatov Children's City Hospital of the Department Moscow Department of Public Health).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Noguee L.M. Genetic causes of surfactant protein abnormalities. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019;31(3):330–9. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000751
2. Singh J., Jaffe A., Schultz A., Selvadurai H. Surfactant protein disorders in childhood interstitial lung disease. *Eur. J. Pediatr.* 2021;180(9):2711–21. DOI: 10.1007/s00431-021-04066-3
3. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Кузнецова А.А., Авдеев С.Н. и др. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С: обзор литературы и первые клинические наблюдения в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(3):265–73. Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Kuznetsova A.A., Avdeyev S.N. et al. Congenital deficiency of surfactant protein C: literature review and first clinical observations in the Russian Federation. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2019;98(3):265–73. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-265-273
4. Abou Taam R., Jaubert F., Emond S., Le Bourgeois M. et al. Familial interstitial disease with I73T mutation: a mid- and long-term study. *Pediatr. Pulmonol.* 2009;44(2):167–75. DOI: 10.1002/ppul.20970.
5. Thouvenin G., Abou Taam R., Flamein F., Guillot L. et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch. Dis. Child.* 2010;95(6):449–54. DOI: 10.1136/ad.2009.171553
6. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K., Noguee L.M. et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008;63(4):366–73. DOI: 10.1136/thx.2007.083766
7. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R. et al. American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease(chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(3):376–94. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST
8. Gupta A., Zheng S.L. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch. Dis. Child.* 2017;102(1):84–90. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303143
9. Edwards V., Cutz E., Viero S., Moore A.M. et al. Ultrastructure of lamellar bodies in congenital surfactant deficiency. *Ultrastruct. Pathol.* 2005;29(6):503–9. DOI: 10.1080/01913120500323480
10. Eldridge W.B., Zhang Q., Faro A., Sweet S. et al. Outcomes of lung transplantation for infants and children with genetic disorders of surfactant metabolism. *J. Pediatr.* 2017;184:157–64.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017
11. Liptzin D.R., Patel T., Deterding R.R. Chronic ventilation in infants with surfactant protein C mutations: an alternative to lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191(11):1338–40. DOI: 10.1164/rccm.201411-1955LE
12. Williamson M., Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 2014;49:299–301. DOI: 10.1002/ppul.22811
13. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г., Донин И.М. и др. Синдром «мозг — легкие — щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(5):85–93. Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Vasilieva T.G., Donin I.M. et al. Brain — lung — thyroid syndrome: literature review and series of clinical observations. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2019;98(5):85–93. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93
14. Бахметьева О.Б., Николенко А.В., Биянов А.Н., Пермякова М.А. и др. Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком. *Доктор.Ру.* 2021;20(10):31–4. Bakhmetieva O.B., Nikolenko A.V., Biyanov A.N., Permyakova M.A. et al. The role of respiratory support in bronchopulmonary dysplasia development in extremely premature children with functional ductus arteriosus. *Doctor.Ru.* 2021;20(10):31–4. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34
15. Somaschini M., Presi S., Ferrari M., Vergani B. et al. Surfactant proteins gene variants in premature newborn infants with severe respiratory distress syndrome. *J. Perinatol.* 2018;38(4):337–44. DOI: 10.1038/s41372-017-0018-2
16. Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I., Petunina N. et al. Further studies of genetic susceptibility to Graves' disease in a Russian population. *Med. Sci. Monit.* 2002;8(3):CR180–4. 

Поступила / Received: 07.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2023



Влияние карбоцистеина на выраженность кашля и компоненты местного иммунитета слизистых оболочек на фоне ОРВИ у детей

Н.А. Геппе¹, М.Д. Великорецкая¹, И.В. Озерская¹✉, Т.Н. Кожевникова², Р.М. Файзуллина³, С.И. Шаталина¹, Н.К. Зискина¹, Е.А. Сидерко¹

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»; Россия, г. Тула

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние карбоцистеина на течение кашля и уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне у детей с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и наличие корреляции между уровнем sIgA в слюне и суммарным индексом кашля.

Дизайн: многоцентровое наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 156 детей старше 2 лет ($4,4 \pm 1,2$ года) с ОРВИ. Все пациенты получали карбоцистеин в возрастной дозировке. Суммарный индекс кашля и концентрацию sIgA в слюне измеряли на 1–2-е и на 7–10-е сутки от начала ОРВИ.

Результаты. Суммарный индекс кашля значимо уменьшился у 98,7% пациентов к 7–10-му дню заболевания. Уровень sIgA в слюне исходно составлял 26,49 (8,94; 56,51) мкг/мл, в динамике — 30,07 (8,52; 60,40) мкг/мл (значимые различия не выявлены). Прирост уровня sIgA в динамике отмечен у 43,6% пациентов, при этом у подавляющего большинства он был существенным и составил 20% и более от исходного значения. Снижение концентрации sIgA в динамике наблюдалось у 55,8% пациентов, у одного (0,6%) ребенка динамика отсутствовала. Выявлена значимая корреляция между концентрациями sIgA в слюне на первом и втором визитах ($p < 0,001$). Значимая корреляция между суммарным индексом кашля и уровнем sIgA не найдена.

Заключение. На фоне приема карбоцистеина отмечена существенная положительная динамика кашля. Концентрация sIgA в слюне и в норме, и на фоне ОРВИ варьирует в широких пределах. Изменения уровня sIgA в слюне в динамике у детей с ОРВИ были разнонаправленными. Дальнейшее изучение механизмов местного мукозального иммунитета может помочь в разработке подходов к лечению и профилактике ОРВИ.

Ключевые слова: карбоцистеин, секреторный иммуноглобулин А в слюне, острая респираторная вирусная инфекция у детей, кашель, мукозальный иммунитет.

Для цитирования: Геппе Н.А., Великорецкая М.Д., Озерская И.В., Кожевникова Т.Н., Файзуллина Р.М., Шаталина С.И., Зискина Н.К., Сидерко Е.А. Влияние карбоцистеина на выраженность кашля и компоненты местного иммунитета слизистых оболочек на фоне ОРВИ у детей. Доктор.Ру. 2023;22(3):32–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-32-39



Carbocysteine Influence on Cough Severity and Local Mucosal Immunity in Acute Respiratory Viral Infections in Children

N.A. Gepppe¹, M.D. Velikoretskaya¹, I.V. Ozerskaya¹✉, T.N. Kozhevnikova², R.M. Faizullina³, S.I. Shatalina¹, N.K. Ziskina¹, E.A. Siderko¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 119435

² Tula State University; 92 Lenin Ave., Tula, Russian Federation 300012

³ Bashkir State Medical University; 3 Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450008

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effect of carbocysteine on cough and the level of secretory immunoglobulin A (sIgA) in saliva in children with acute respiratory viral infections (ARVI) and the presence of a correlation between the level of sIgA in saliva and the total cough index.

Design: Multicentre observational study.

Materials and methods. 156 children older than 2 years (4.4 ± 1.2 years) with ARVI were included in the study. All patients received carbocysteine at the age dosage. The total cough index and the concentration of sIgA in saliva were measured on days 1–2 and on days 7–10 from the onset of ARVI.

Results. The total cough index significantly decreased in 98.7% of patients by the 7–10th day of illness. The level of sIgA in saliva was initially 26.49 (8.94; 56.51) $\mu\text{g}/\text{ml}$, in dynamics — 30.07 (8.52; 60.40) $\mu\text{g}/\text{ml}$ (no significant differences were found). An increase in the level

✉ Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaya, I.V. — E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

of sIgA in dynamics was noted in 43.6% of patients, and in the vast majority of them the increase was significant — 20% or more. A decrease in the concentration of sIgA in dynamics was noted in 55.8% of patients. A significant correlation was found between sIgA concentrations in saliva at the first and second visits ($p < 0,001$). There was no significant correlation between the total cough index and sIgA levels.

Conclusion. A significant positive dynamic of cough was noted in patients with ARVI during treatment with carbocysteine. The concentration of sIgA in saliva varies within a wide range. A multidirectional change in the level of sIgA in saliva over time was noted in children with ARVI. Further study of the mechanisms of local mucosal immunity can help in the development of new approaches to the treatment and prevention of ARVI.

Keywords: carbocysteine, secretory immunoglobulin A in saliva, acute respiratory viral infections in children, cough, mucosal immunity.

For citation: Geppe N.A., Velikoretskaya M.D., Ozerskaya I.V., Kozhevnikova T.N., Faizullina R.M., Shatalina S.I., Ziskina N.K., Siderko E.A. Carbocysteine influence on cough severity and local mucosal immunity in acute respiratory viral infections in children. Doctor.Ru. 2023;22(3):32–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-32-39

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные заболевания занимают первое место как в общей структуре детской заболеваемости, так и среди всех инфекционных болезней. Возбудителями острых заболеваний респираторного тракта преимущественно становятся вирусы (> 200 групп, 6 семейств, 10 родов). Респираторный эпителий является не только входными воротами для возбудителей инфекций — именно там запускается каскад воспаления и формируется активный противовирусный ответ [1].

Местные факторы защиты слизистой оболочки респираторного тракта помогают предотвратить инфицирование и развитие клинически выраженного воспаления. Один из главных защитных механизмов респираторного тракта — система мукоцилиарного клиренса: реснички на поверхности эпителиальных клеток совершают синхронные биения в перилимфарном слое секрета, продвигая слизь к выходу из респираторного тракта [2]. По данным разных авторов, частота биения ресничек у детей достигает 10–15 Гц [3, 4].

Помимо реснитчатых клеток, в эпителиальном пласте имеются и бокаловидные клетки, продуцирующие слизь. Эффективность мукоцилиарного клиренса зависит как от координированной работы ресничек, так и от продукции адекватной по количеству и вязкости слизи [5].

Каскад воспаления в ответ на инфицирование приводит к повреждению респираторного эпителия. Происходят гибель и слущивание реснитчатых клеток, повреждение и потеря ресничек, снижение частоты биений и синхронности работы ресничек. При острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) отмечается значительное и длительное (до 32 дней) нарушение функции мукоцилиарного клиренса. Кроме того, за счет повышения проницаемости сосудов развивается отек слизистой оболочки [1].

На фоне воспаления увеличивается количество бокаловидных клеток, усиливается работа бронхиальных желез, что приводит к гиперпродукции слизи. Меняются и реологические свойства слизи в сторону повышения ее вязкости, что вносит дополнительный вклад в нарушение мукоцилиарного клиренса [6]. Мукоцилиарная недостаточность создает благоприятные условия для колонизации слизистой оболочки патогенными микроорганизмами.

В секрете слизистой оболочки респираторного тракта содержатся такие местные факторы защиты, как лизоцим, α - и β -дефензины, кателицидин, лактоферрин, ингибиторы протеаз, пептидазы, муцины, а также секреторный иммуноглобулин А (sIgA) [5, 7, 8]. sIgA является основным классом иммуноглобулинов секретов слизистых оболочек и играет ключевую роль в их защите от проникновения патогенов (мукозальный иммунитет) [5, 9].

sIgA вырабатывается плазматическими клетками в слизистой оболочке. Сывороточный IgA существует преимущественно в форме мономера, в то время как секреторный

IgA представлен полимерными молекулами, в основном в форме димера [5, 10]. Такой димер sIgA представляет собой два соединенных мономера IgA и дополнительный полипептид, который называется секреторным компонентом. Образованный плазматическими клетками sIgA связывается с рецептором pIgR на базолатеральной поверхности эпителия, затем происходит эндоцитоз комплекса «рецептор — sIgA» и его транспорт в везикулах через эпителий на поверхность слизистой оболочки [10, 11].

Концентрация sIgA на поверхности слизистых зависит от наличия и функциональной активности эпителиального рецептора pIgR, который участвует в транспорте sIgA на поверхность слизистых [12]. Экспрессия pIgR может изменяться под действием провоспалительных цитокинов, поэтому воспаление слизистой оболочки иногда сопровождается локальным повышением секреции IgA [13]. На синтез иммуноглобулинов могут воздействовать многие факторы, такие как стресс, неполноценное питание, нарушение сна, а также инфекционные и неинфекционные заболевания [14]. На синтез IgA способны влиять и микробиота слизистой оболочки, и пробиотики [14, 15]. Так, например, показано, что *Lactobacillus paragasseri* sp. nov. (LG2055) стимулирует синтез и сывороточного IgA, и sIgA в слюне и предотвращает вирусные инфекции [14].

Молекулярная стабильность и выраженные противовоспалительные свойства sIgA обеспечивают защиту слизистых оболочек от микроорганизмов [16]. sIgA связывается с микроорганизмами, блокируя их адгезию на слизистых оболочках [5, 17], а также препятствует репликации вирусов в эпителии, нейтрализуя их путем слияния эндосом, транспортирующих sIgA от базальной части эпителия к апикальной, и эндосом с вирусом из апикальной части эпителия [13]. Внутриклеточная нейтрализация с помощью IgA показана при таких респираторных вирусах, как грипп и парагрипп [9].

Уровень sIgA может служить показателем местного мукозального иммунитета. В связи со сложностью и/или инвазивностью сбора назального и бронхиального секрета чаще всего в исследованиях определяют концентрацию sIgA в слюне [18–20].

Еще одним защитным механизмом респираторного тракта является кашель. У детей раннего возраста вследствие анатомо-физиологических особенностей (узость дыхательных путей, относительно густой бронхиальный секрет, затруднение его эвакуации из респираторного тракта, недоразвитие мышечной оболочки бронхов, слабый кашлевой рефлекс) кашель на фоне респираторных инфекций часто бывает неэффективным [21, 22].

Действие мукоактивных препаратов направлено на изменение реологических свойств слизи и стимуляцию выведения вязкого секрета из дыхательных путей. Представителем мукоактивных препаратов, относящихся к группе

мукорегуляторов, является карбоцистеин. Карбоцистеин изменяет состав продуцируемого секрета за счет активации фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов — сиаловой трансферазы. Регуляция соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета нормализует вязкость слизи и облегчает ее выведение.

Карбоцистеин снижает количество и активность бокаловидных клеток, регулируя выработку слизи. Изменения качественного состава слизи происходят без увеличения ее объема, что имеет большое значение в педиатрической практике [23].

Цель исследования: оценить влияние карбоцистеина на течение кашля и уровень sIgA в слюне у детей с ОРВИ и наличие корреляции между уровнем sIgA в слюне и суммарным индексом кашля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. было проведено многоцентровое наблюдательное исследование по оценке уровня sIgA в слюне у детей с ОРВИ на фоне терапии карбоцистеином. Центрами исследования стали Университетская детская клиническая больница ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва — профессор Геппе Н.А.), поликлиника № 1 Городской клинической больницы № 2 им. Е.Г. Лазарева (г. Тула — к. м. н. Кожевникова Т.Н.), Городская детская клиническая больница № 17 (г. Уфа — профессор Файзуллина Р.М.), Детская городская клиническая больница № 1 (г. Тверь — к. м. н. Ермакова И.Н.).

В исследование включены 156 детей старше 2 лет (средний возраст — $4,4 \pm 1,2$ года) с ОРВИ, сопровождавшейся кашлем. Длительность ОРВИ на момент включения в исследование не превышала 48 ч. Все пациенты имели показания к назначению муколитической терапии и получали карбоцистеин (Флюдитек) в возрастной дозировке в соответствии с утвержденной инструкцией по применению.

В ходе исследования определяли:

- суммарный индекс кашля и его изменение на фоне терапии карбоцистеином;
- число пациентов, выздоровевших к 7–10-му дню от начала заболевания;
- уровень sIgA в слюне и его изменение на фоне приема карбоцистеина;
- корреляцию между изменением уровня sIgA слюны и суммарным индексом кашля на фоне терапии карбоцистеином.

Суммарный индекс кашля оценивали дважды: при включении пациента в исследование (1–2-й день от начала заболевания) и через 7–10 дней от начала ОРВИ. Суммарный индекс кашля — сумма дневного и ночного индексов кашля. Он отражает оценку выраженности кашля пациентом и/или его родителями в баллах от 0 до 5.

Дневной индекс кашля:

0 баллов — кашель отсутствует;

1 балл — единичные эпизоды кашля;

2 балла — кратковременные эпизоды кашля более 2 раз;

3 балла — частый кашель, не влияющий на дневную активность;

4 балла — частый кашель, снижающий дневную активность;

5 баллов — тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность.

Ночной индекс кашля:

0 баллов — кашель отсутствует;

1 балл — кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля;

2 балла — кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз;

3 балла — кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз;

4 балла — частый кашель почти всю ночь;

5 баллов — кашель в течение большей части ночи, мешающий сну.

Уровень sIgA в слюне оценивали дважды: при включении пациента в исследование (1–2-й день от начала заболевания) и через 7–10 дней. За 30 минут до сбора слюны ребенок не пил и не принимал пищу. Стерильный ватный тампон помещали в ротовую полость на 2–3 минуты для пропитывания слюной. Затем тампон клали в специальную пробирку Salivette, закрывали крышкой и помещали в морозильную камеру. Концентрацию sIgA в слюне определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Законные представители всех детей подписывали добровольное информированное согласие на их участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Stata 14 и BioStat Pro 7.6.5. Применялись стандартные методы описательной статистики. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При отсутствии нормального распределения данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (25%; 75%). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна — Уитни. Сравнение нескольких групп проводилось с помощью теста Краскела — Уоллиса. Корреляционный анализ выполняли при помощи коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Статистическая значимость устанавливалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота развития ОРВИ в анамнезе у включенных в исследование пациентов составляла от 1 до 8 раз в год ($3,4 \pm 1,4$ раза в год). Отягощенный аллергологический анамнез отмечен у 38 (24,4%) больных. На момент обследования у 25 (16%) детей имелись сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, хронический артрит, дискинезия желчевыводящих путей и др.). При включении в исследование у 20 (12,8%) участников диагностирована легкая ОРВИ, у 113 (72,5%) — средней тяжести, у 23 (14,7%) — тяжелая.

Повышение температуры тела наблюдалось у 76 (48,7%) пациентов, средняя продолжительность — $1,6 \pm 0,5$ дня. Сухой кашель был у 101 (64,7%), влажный — у 55 (35,3%) детей. Суммарный индекс кашля имел следующие значения: 2 балла — 32 (20,5%), 3 балла — 83 (53,2%), 4 балла — 13 (8,3%), 5 баллов — 20 (12,8%), 6 баллов — 8 (5,2%) пациентов. Ринит отмечен у 119 (76,3%) больных.

Поскольку исследование было наблюдательным, врачи, помимо карбоцистеина, могли также назначить другую терапию, кроме муколитиков (назальные солевые растворы, деконгестанты, противовирусные, при необходимости — антибактериальные препараты и др.).

На момент второго визита (7–10-й день от начала заболевания) 132 (84,6%) ребенка выздоровели, у остальных 24 (15,4%) зафиксированы нормализация температуры тела и положительная динамика кашля. Длительность ОРВИ у выздоровевших составила от 4 до 12 дней, средняя продолжительность — $8,0 \pm 1,4$ дня.

Суммарный индекс кашля на втором визите уменьшился у 154 (98,7%) больных и имел следующие значения: 0 баллов — 110 (70,5%), 1 балл — 34 (21,8%), 2 балла — 9 (5,8%), 3 балла — 3 (1,9%). Средняя продолжительность кашля — $6,5 \pm 1,8$ дня.

Выявлено статистически значимое снижение суммарного индекса кашля к 7–10-му дню заболевания ($p < 0,0001$) (табл. 1, рис. 1).

Уровень sIgA в слюне на первом визите (при включении пациентов в исследование) составил от 0,24 до 553,12 мкг/мл, медиана — 26,49 (8,94; 56,51) мкг/мл, на втором визите (7–10-й день заболевания) — от 0,12 до 408,20 мкг/мл, медиана — 30,07 (8,52; 60,40) мкг/мл. Значимые различия в концентрациях sIgA в слюне в начале заболевания и на 7–10-е сутки не выявлены ($p = 0,823$) (рис. 2).

Прирост уровня sIgA в динамике отмечен у 68 (43,6%) детей: у 16 он составил $< 20\%$, у 12 — от 20 до $< 50\%$, у 12 — от 50 до $< 100\%$, у 28 — 100% и более.

Таким образом, у 52 (76,5%) детей из этой группы прирост содержания sIgA был существенным и составил 20% и более от исходного значения. Медиана прироста — 15,59 (5,83; 31,29) мкг/мл.

Снижение концентрации sIgA в динамике произошло у 87 пациентов (55,8%): у 31 — на $< 20\%$, у 31 — от 20 до $< 50\%$, у 25 — от 50 до $< 100\%$. Медиана снижения: $-10,01$ ($-4,98$; $-21,02$) мкг/мл.

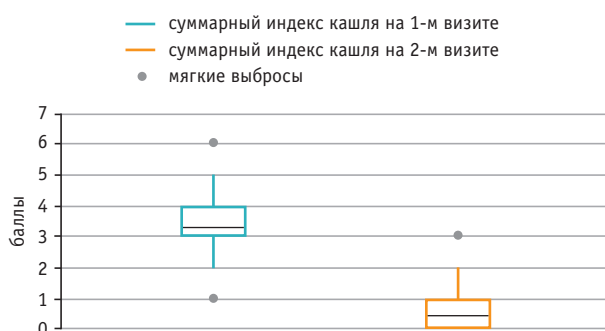
У одного (0,6%) ребенка динамика отсутствовала.

Таблица 1 / Table 1

Динамика суммарного индекса кашля, баллы
Changes in the total cough index, points

Значения	Визит 1 (1–2-й день болезни)	Визит 2 (7–10-й день болезни)
Min — Max	1–6	0–3
Медиана (Q1; Q3)	3 (3; 4)	0 (0; 1)
P	$< 0,0001$	

Рис. 1. Динамика суммарного индекса кашля, баллы
Fig. 1. Changes in the total cough index, points



При сравнении уровней sIgA в разных подгруппах не найдены статистически значимые различия этого показателя при легкой, среднетяжелой и тяжелой ОРВИ, а также у детей с наличием или отсутствием аллергологического анамнеза. Не выявлены и различия по суммарному индексу кашля между больными, у которых отмечен прирост содержания sIgA в динамике или его снижение/отсутствие динамики.

Обнаружена значимая корреляция между концентрациями sIgA в слюне на первом и втором визитах (коэффициент корреляции Спирмена — 0,7624, $t = 14,6208$, $p < 0,001$) (рис. 3).

Значимая корреляция между суммарным индексом кашля и уровнем sIgA отсутствовала. Не найдена также корреляция между частотой ОРВИ в анамнезе и содержанием sIgA, между степенью тяжести ОРВИ и уровнем sIgA, между продолжительностью ОРВИ и изменением концентрации sIgA.

В данном исследовании зарегистрированы 7 эпизодов нежелательных явлений у 7 (4,5%) пациентов, в том числе ушиб, рвота, диарея, головная боль, крапивница, расцененные как не связанные с приемом карбоцистеина. Все нежелательные явления были легкими, не потребовали отмены препарата и завершились выздоровлением детей.

Рис. 2. Динамика концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне
Fig. 2. Changes in saliva secretory immunoglobulin A (sIgA) concentration

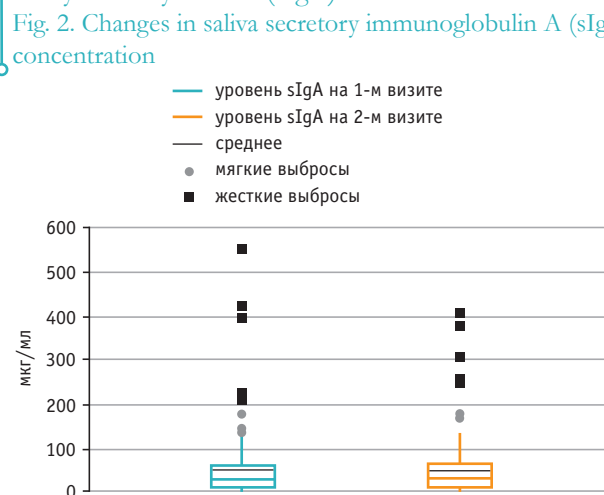
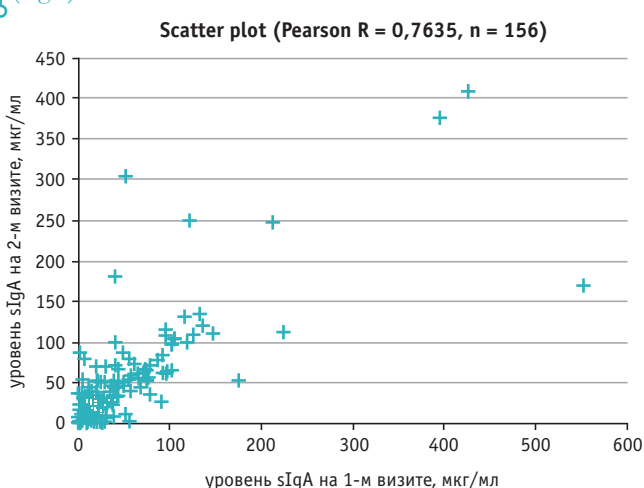


Рис. 3. Корреляция между уровнями секреторного иммуноглобулина А (sIgA) на первом и втором визитах
Fig. 3. Correlation between secretory immunoglobulin A (sIgA) levels at first and second visits

Scatter plot (Pearson $R = 0,7635$, $n = 156$)



ОБСУЖДЕНИЕ

Карбоцистеин оказывает положительное влияние на мукоцилиарный клиренс благодаря нормализации реологических свойств бронхиального секрета и стимуляции работы ресничек эпителия, преимущественно за счет увеличения амплитуды биения ресничек. Такой эффект достигается путем повышения внутриклеточного pH и усиления транспорта ионов хлора, что способствует уменьшению внутриклеточной концентрации ионов хлора [24, 25].

Кроме основного мукорегуляторного действия, карбоцистеин обладает важными дополнительными свойствами — антиоксидантным и противовоспалительным, что снижает возможность прикрепления бактерий к слизистой оболочке и репликации вирусов. Показано, что карбоцистеин уменьшает концентрации провоспалительных цитокинов (иммуноглобулинов 1, 6, 8) в респираторном эпителии в ответ на инфицирование респираторно-синцитиальным вирусом, а также экспрессию рецептора в эпителии для риновируса. Карбоцистеин снижает адгезию на эпителии таких патогенов, как *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* [26].

По данным литературы, карбоцистеин оказывает положительное влияние на факторы местной иммунной защиты, усиливая выработку sIgA, лизоцима и сульфидрильных групп компонентов слизи, регулирует фагоцитоз [27, 28]. При совместном использовании с антибиотиками при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей карбоцистеин повышает их эффективность вследствие разрушения бактериальных биопленок [27].

Клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость карбоцистеина подтверждены в ранее проведенных клинических исследованиях у детей с острыми респираторными заболеваниями: препарат значимо сокращал продолжительность кашля, длительность влажных хрипов в легких, выраженность бронхообструктивного синдрома, сроки госпитализации, а также способствовал уменьшению количества назального секрета, отечности слизистой носа, нормализации носового дыхания [23, 27, 29, 30]. В результате проведенного нами исследования также показано значительное уменьшение длительности кашля у детей с ОРВИ на фоне терапии карбоцистеином, что подтверждает его эффективность.

По данным клинических исследований, карбоцистеин имеет высокий профиль безопасности. В систематическом Кокрейновском обзоре, который включал 34 исследования с участием 2064 детей, подтверждена безопасность карбоцистеина при использовании у детей старше 2 лет с острыми респираторными инфекциями [31].

В ходе нашего исследования зарегистрированы всего 7 эпизодов нежелательных явлений легкой степени у 7 (4,5%) пациентов на фоне приема карбоцистеина, расцененных как не связанные с приемом препарата. Это свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата у детей старше 2 лет. У детей младше 2 лет широкое применение муколитиков, в том числе карбоцистеина, на фоне острых респираторных заболеваний не рекомендуется [32].

Местные защитные факторы слизистых респираторного тракта играют существенную роль в восприимчивости к инфекциям и тяжести течения респираторных заболеваний. Одним из ключевых показателей местного иммунитета слизистых является sIgA. Для оценки местного иммунитета широко используется исследование уровня sIgA в слюне. В нашем исследовании мы определяли содержание sIgA

в слюне, так как это неинвазивный и технически простой метод, подходящий для детей раннего возраста [20].

Получение назальных смывов для исследования уровня sIgA в назальном секрете вызывает неприятные ощущения у детей и требует активной кооперации, что трудно осуществить, особенно с детьми младшего возраста. Кроме того, наличие ринита (например, аллергического) будет влиять на концентрацию sIgA в назальном секрете [33]. Получение мокроты затруднено у детей младшего возраста, и кроме того, образец может содержать примесь слюны.

Уровень sIgA в слюне варьирует в норме в широких пределах, что затрудняет оценку нормальных значений (табл. 2) [18, 34–37]. Это связано как с естественными межиндивидуальными различиями, так и с применением различных методов сбора образцов слюны, их обработки, хранения и анализа.

На уровень sIgA в слюне могут влиять такие факторы, как возраст (в течение первой недели жизни sIgA в слюне практически отсутствует, а у детей младше 7 лет концентрация sIgA в слюне существенно ниже, чем у детей старшего возраста и взрослых) [18, 38–42], а также скорость секреции слюны (чем она выше, тем ниже концентрация sIgA) [18, 36, 43].

Изучению местного мукозального иммунитета и его роли в патогенезе различных заболеваний уделяется сейчас пристальное внимание. В настоящее время даже обсуждается положение о том, что более важной ролью sIgA является не блокирование патогенных микроорганизмов на поверхности слизистых, а экскреция (выведение) антигенов из эпителия и подэпителиального пространства. Своевременная элиминация чужеродных антигенов из подэпителиального пространства предотвращает инфильтрацию иммунными клетками и развитие воспаления [50].

На данный момент опубликованы результаты множества исследований по оценке мукозального иммунитета в норме и при различных заболеваниях. Их результаты не всегда согласуются между собой.

Существует теория о нарушении базального уровня секреции IgA как о причине частых респираторных заболеваний.

Таблица 2 / Table 2

Концентрация секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне у детей разного возраста, по данным разных авторов [34, 44–49]
Saliva secretory immunoglobulin A (sIgA) concentration in children of various age, according to various sources [34, 44–49]

Исследование	Возраст, годы	Уровень sIgA в слюне, мкг/мл
de Farias D.G., Bezerra A.C. (2003) [44]	1–4	32,5 ± 21,0
Chawda J.G. и др. (2011) [45]	4–8	243,6 ± 48,7
Salvaggio J. и др. (1973) [34]	4–8	80,3 ± 30,8
Pandey S. и др. (2018) [46]	5–14	214,0 ± 27,6
Doifode D., Damle S. (2011) [47]	8–10	107,4 ± 15,2
Jagadesh Babu B. и др. (2017) [48]	8–12	183,8 ± 19,4
Lo Giudice G. и др. (2019) [49]	4–16	167,0 ± 45,0

Показано снижение содержания sIgA в слюне у детей, часто болеющих респираторными заболеваниями, но не имеющих очевидных признаков иммунодефицита. Более низкие уровни sIgA у таких детей могут быть в том числе и по причине его деградации микробными протеазами [36].

Отмечена существенная обратная корреляция между уровнем sIgA в слюне в здоровом состоянии и количеством перенесенных инфекций в год у детей 6 мес — 6 лет [20]. Показано также, что повышение концентрации sIgA в слюне сопровождалось снижением частоты ОРВИ (такие данные выявлены у спортсменов в восстановительном периоде после интенсивных тренировок и соревнований) [51, 52].

В других исследованиях связь низкого базального уровня sIgA в слюне и частой заболеваемости отсутствовала. Например, в исследовании у детей 6 мес — 4 лет не найдена корреляция между уровнем sIgA в назальном секрете в здоровом состоянии и числом ОРВИ в год. Аналогично корреляции не было и для IgA в сыворотке. Однако отмечено, что дети, у которых в ответ на ОРВИ продуцировались более высокие концентрации sIgA, имели меньше эпизодов ОРВИ в год [53].

Опубликованы данные и о том, что уровень sIgA в слюне у детей, страдавших рекуррентными респираторными заболеваниями, не отличался от показателей здоровых детей, когда они не болели [35, 54]. На фоне ОРВИ у часто болеющих детей отмечалось повышение содержания sIgA до 10 раз. При этом у детей контрольной группы (без частых рекуррентных ОРВИ) на фоне ОРВИ также увеличивалось содержание sIgA, хотя и не так значительно, как у детей с частыми ОРВИ [20, 54].

На фоне острых респираторных заболеваний также отмечено увеличение концентрации sIgA и в назальном секрете, и в мокроте [55, 56]. Вероятно, уровень sIgA в гораздо большей степени зависит не от концентрации IgA в сыворотке, а от стимуляции его выработки инфекционными агентами.

Защитная функция слизистых повышается при более выраженной продукции sIgA в ответ на инфекцию. С другой стороны, есть и исследования, в которых не было существенных изменений содержания sIgA при острых или хронических респираторных заболеваниях [35, 57].

С учетом большого разброса показателей sIgA в слюне у здоровых детей, по данным литературы, и зависимости этого показателя от множества факторов представляется сложным оценить исходные уровни sIgA в слюне у пациентов, включенных в наше исследование. Поэтому более важна, на наш взгляд, оценка динамики данного показателя на фоне течения заболевания и терапии.

В литературе описана стимуляция выработки sIgA карбоцистеином. Так, например, отмечено существенное увеличение уровня sIgA в назальном секрете у детей с острыми респираторными заболеваниями на фоне приема карбоцистеина начиная с 7-го дня терапии [58]. В нашем исследовании динамика уровня sIgA в слюне на фоне ОРВИ была разнонаправленной: у 43,6% пациентов выявлен прирост показателя (причем более чем у трети этих больных он составил более 100% от исходных показателей), а у 56,4% пациентов — снижение или отсутствие динамики.

Найдена значимая корреляция между исходным уровнем sIgA и его концентрацией в динамике. Однако какой формы эта корреляция, установить в рамках проведенного статистического анализа не удалось. Возможно, например, что у пациентов с исходно низким уровнем sIgA фиксируется более выраженный прирост, а у пациентов с исходно высоким уровнем sIgA может отмечаться отсутствие прироста или снижение показателя. Требуются дальнейшие исследования, в том числе с учетом других факторов, оказывающих влияние на уровень sIgA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе клинических исследований и рутинной педиатрической практики карбоцистеин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный мукоактивный препарат, что позволяет применять его для лечения острой, рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии у детей. Помимо мукорегуляторного действия, карбоцистеин способен влиять и на местные защитные факторы слизистых оболочек, участвовать в регуляции процессов воспаления, что повышает его эффективность в лечении ОРВИ. Дальнейшее изучение механизмов местного мукозального иммунитета может помочь в разработке подходов к лечению и профилактике ОРВИ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Геппе Н.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Великорецкая М.Д., Кожевникова Т.Н., Файзуллина Р.М. — отбор, обследование и лечение пациентов; Озерская И.В. — обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Шаталина С.И., Зискина Н.К., Сидерко Е.А. — написание текста рукописи, подбор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Geppe, N.A. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Velikoretskaya, M.D., Kozhevnikova, T.N., Faizulina, R.M. — selection, examination and treatment of patients; Ozerskaya, I.V. — processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; Shatalina, S.I., Ziskina, N.K., Siderko, E.A. — writing the text of the manuscript, selection of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Публикация поддержана ООО «ИННОТЕК», что не повлияло на собственное мнение авторов.

The publication of the article was supported by Innotech LLC, which did not affect the authors own opinions.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Законные представители всех детей подписывали добровольное информированное согласие на их участие в исследовании.

The study was approved by the Local Ethics Committee at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Independent Interdisciplinary Committee for Ethics Examination of Clinical Studies. Legal representatives of all children signed a voluntary Informed Consent Form for participation in the study.

Об авторах / About the authors

Геппе Наталья Анатольевна / Geppe, N.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Великорецкая Марина Дмитриевна / Velikoretskaya, M.D. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8657-6781. <https://orcid.org/0000-0001-6592-0121>. E-mail: marvek57@mail.ru

Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaya, I.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8226-4451. <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

Кожевникова Татьяна Николаевна / Kozhevnikova, T.N. — к. м. н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ТулГУ. 300012, Россия, г. Тула, пр-т Ленина, д. 92. eLIBRARY.RU SPIN: 8527-8969. E-mail: pulmo71@yandex.ru

Файзуллина Резеда Мансафова / Faizullina, R.M. — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6706-3639. E-mail: faizullina@yandex.ru

Шаталина Светлана Игоревна / Shatalina, S.I. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7308-2768. <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>. E-mail: svetlanashatalina@mail.ru

Зискина Надежда Константиновна / Ziskina, N.K. — студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1.

Сидерко Екатерина Александровна / Siderko, E.A. — студентка 5-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(suppl.S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
2. Lee S.L., O'Callaghan C., Lau Y.L., Lee C.D. Functional analysis and evaluation of respiratory cilia in healthy Chinese children. *Respir. Res.* 2020;21(1):259. DOI: 10.1186/s12931-020-01506-w
3. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax*. 2003;58(4):333–8. DOI: 10.1136/thorax.58.4.333
4. Smith C.M., Djakow J., Free R.C., Djakow P. et al. CiliaFA: a research tool for automated, high-throughput measurement of ciliary beat frequency using freely available software. *Cilia*. 2012;1:14. DOI: 10.1186/2046-2530-1-14
5. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. М.: Липпинг; 2017. Т. 1. 640 с. Chuchalin A.G., ed. *Respiratory medicine: manual: in 3 vol. M.: Lippincott; 2017. Vol. 1. 640 p. (in Russian)*
6. Deng Y., Herbert J.A., Robinson E., Ren L. et al. Neutrophil-airway epithelial interactions result in increased epithelial damage and viral clearance during respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* 2020;94(13):e02161–19. DOI: 10.1128/JVI.02161-19
7. Геппе Н.А., Озерская И.В., Колосова Н.Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):14–20. Geppe N.A., Ozerskaya I.V., Kolosova N.G. New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):14–20. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20
8. Hijano D.R., Siefker D.T., Shrestha B., Jaligama S. et al. Type I interferon potentiates IgA immunity to respiratory syncytial virus infection during infancy. *Sci. Rep.* 2018;8(1):11034. DOI: 10.1038/s41598-018-29456-w
9. Kok T.W., Izzo A.A., Costabile M. Intracellular immunoglobulin A (iIgA) in protective immunity and vaccines. *Scand. J. Immunol.* 2023;97(4):e13253. DOI: 10.1111/sji.13253
10. Woof J.M., Kerr M.A. The function of immunoglobulin A in immunity. *J. Pathol.* 2006;208(2):270–82. DOI: 10.1002/path.1877
11. Moldt B., Saye-Francisco K., Schultz N., Burton D.R. et al. Simplifying the synthesis of sIgA: combination of dIgA and rhSC using affinity chromatography. *Methods*. 2014;65(1):127–32. DOI: 10.1016/j.ymeth.2013.06.022
12. Uren T.K., Johansen F.E., Wijburg O.L., Koentgen F. et al. Role of the polymeric Ig receptor in mucosal B cell homeostasis. *J. Immunol.* 2003;170(5):2531–9. DOI: 10.4049/jimmunol.170.5.2531
13. Strugnell R.A. When secretion turns into excretion — the different roles of IgA. *Front. Immunol.* 2022;13:1076312. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1076312
14. Kobatake E., Iwama Y., Arai T., Shiota N. et al. Intake of *Lactobacillus paragasseri* SBT2055 improves subjective symptoms of common cold during winter season in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group comparative study. *Front. Nutr.* 2022;9:1063584. DOI: 10.3389/fnut.2022.1063584
15. Takeuchi T., Ohno H. IgA in human health and diseases: potential regulator of commensal microbiota. *Front. Immunol.* 2022;13:1024330. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1024330
16. Snoeck V., Peters I.R., Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet. Res.* 2006;37(3):455–67. DOI: 10.1051/vetres:2006010
17. Armitage C.W., O'Meara C.P., Harvie M.C., Timms P. et al. Evaluation of intra- and extra-epithelial secretory IgA in chlamydial infections. *Immunology*. 2014;143(4):520–30. DOI: 10.1111/imm.12317
18. Kugler J., Hess M., Haake D. Secretion of salivary immunoglobulin A in relation to age, saliva flow, mood states, secretion of albumin, cortisol, and catecholamines in saliva. *J. Clin. Immunol.* 1992;12(1):45–9. DOI: 10.1007/BF00918272
19. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J. Oral Microbiol.* 2013;5. DOI: 10.3402/jom.v5i0.20401
20. Isaacs D., Webster A.D., Valman H.B. Immunoglobulin levels and function in pre-school children with recurrent respiratory infections. *Clin. Exp. Immunol.* 1984;58(2):335–40.
21. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Гребенева И.В. Кашель у детей: тактика педиатра в отношении диагностики и лечения. *Практическая пульмонология*. 2021;3:46–52. Malakhov A.B., Kolosova N.G., Grebeneva I.V. Cough in children: pediatrician tactics in relation to diagnosis and treatment. *Practical Pulmonology*. 2021;3:46–52. (in Russian). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12420
22. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А., Муратова Ж.К. Новые подходы к выбору муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020;1:779–82. Mizernitsky Yu.L., Sulaimanov Sh.A., Muratova Zh.K. New approaches to the choice of mucolytic therapy in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. *Vestnik KasNMU*. 2020;1:779–82. (in Russian)
23. Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л. Эффективность применения карбоцистеина в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций с осложнениями у детей до 6 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):299–300. Ermakova I.N., Mizernitsky Yu.L. Carbocysteine efficacy in the management of flu and other complicated acute respiratory viral infections in children under

- 6 years of age. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020;65(4):299–300. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018
24. Ikeuchi Y., Kogiso H., Hosogi S., Tanaka S. et al. Carbocysteine stimulated an increase in ciliary bend angle via a decrease in [Cl⁻] I in mouse airway cilia. Pflugers Arch. 2019;471(2):365–80. DOI: 10.1007/s00424-018-2212-2
25. Inui T.A., Yasuda M., Hirano S., Ikeuchi Y. et al. Enhancement of ciliary beat amplitude by carbocysteine in ciliated human nasal epithelial cells. Laryngoscope. 2020;130(5):E289–97. DOI: 10.1002/lary.28185
26. Pace E., Cerveri I., Lacedonia D., Paone G. et al. Clinical efficacy of carbocysteine in COPD: beyond the mucolytic action. Pharmaceuticals. 2022;14(6):1261. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061261
27. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике. Лечащий врач. 2018;9:42–5. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Carbocysteine in outpatient paediatric practice. Lechashi vrach. 2018;9:42–5. (in Russian)
28. Carlevato M.T., Battaglio S., Galeazzi E., Bussi M. Local immunity following treatment with S-carboxymethylcysteine-lysine in tracheotomy patients. Acta Otorhinolaryngol. Ital. 1992;12(2):127–34.
29. Балясинская Г.Л., Тимаков Е.Ю. Опыт применения препарата флюдитек при лечении острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010;55(4):45–9. Balyasinskaya G.L., Timakov E.Yu. Experience with fluditec used in the treatment of acute obstructive bronchitis in infants. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2010;55(4):45–9. (in Russian)
30. Scaglione F., Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? Clin. Med. Insights Ear Nose Throat. 2019;12:1179550618821930. DOI: 10.1177/1179550618821930
31. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2013;5:CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4
32. Mallet P., Mourdi N., Dubus J.C., Bavoux F. et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. PLoS One. 2011;6(7):e22792. DOI: 10.1371/journal.pone.0022792
33. Dilek F., Ozkaya E., Gultepe B., Yazici M. et al. Nasal fluid secretory immunoglobulin A levels in children with allergic rhinitis. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2016;83:41–6. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.01.018
34. Salvaggio J., Lopez M., Arquembourg P., Waldman R. et al. Salivary, nasal wash, and sputum IgA concentrations in atopic and nonatopic individuals. J. Allergy Clin. Immunol. 1973;51(6):335–43. DOI: 10.1016/0091-6749(73)90072-9
35. Ring B., Hein J., Seyfarth M. Bestimmungen des sekretorischen Immunoglobulin A im Speichel von Kindern mit rezidivierenden und chronischen Atemwegserkrankungen während eines Klimakuraufenthaltes [Determination of secretory immunoglobulin A in the saliva of children with recurrent and chronic respiratory tract diseases during a stay at a health resort]. Kinderarztl. Prax. 1991;59(7–8):225–30.
36. Brandtzaeg P. Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity? Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007;1098:288–311. DOI: 10.1196/annals.1384.012
37. Wu Z., Gong Y., Wang C., Lin J. et al. Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: an updated meta-analysis. Biosci. Rep. 2020;4(12):BSR20203208. DOI: 10.1042/BSR20203208
38. Sonesson M., Hamberg K., Wallengren M.L., Matsson L. et al. Salivary IgA in minor-gland saliva of children, adolescents, and young adults. Eur. J. Oral Sci. 2011;119(1):15–20. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2010.00794.x
39. Manzke H., Groh S., Glienicke C. Sekretorisches Immunoglobulin A im Speichel von gesunden Kindern und Kindern mit Atemwegserkrankungen [Secretory immunoglobulin A in saliva of healthy children and children with airway diseases]. Klin. Padiatr. 1991;203(3):149–54. DOI: 10.1055/s-2007-1025420
40. Jafarzadeh A., Sadeghi M., Karam G.A., Vazirinejad R. Salivary IgA and IgE levels in healthy subjects: relation to age and gender. Braz. Oral Res. 2010;24(1):21–7. DOI: 10.1590/s1806-83242010000100004
41. Khan S.F., Katti G., Baba I., Khan N. Age-related changes of salivary IgA among healthy subjects. J. Indian Acad. Radiol. 2015;27(2):203–6. DOI: 10.4103/0972-1363.170138
42. Gleeson M., Cripps A.W., Clancy R.L. Modifiers of the human mucosal immune system. Immunol. Cell Biol. 1995;73(5):397–404. DOI: 10.1038/icb.1995.62
43. Booth C.K., Dwyer D.B., Pacque P.F., Ball M.J. Measurement of immunoglobulin A in saliva by particle-enhanced nephelometric immunoassay: sample collection, limits of quantitation, precision, stability and reference range. Ann. Clin. Biochem. 2009;46(5):401–6. DOI: 10.1258/acb.2009.008248
44. de Farias D.G., Bezerra A.C. Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries. Clin. Oral Investig. 2003;7:154–7. DOI: 10.1007/s00784-003-0222-7
45. Chawda J.G., Chaduvula N., Patel H.R., Jain S.S. et al. Salivary sIgA and dental caries activity. Indian Pediatr. 2011;48:719–21. DOI: 10.1007/s13312-011-0113-y
46. Pandey S., Goel M., Nagpal R., Kar A. et al. Evaluation of total salivary secretory immunoglobulin A and M/fans-specific sIgA among children having dissimilar caries status. J. Contemp. Dent. Pract. 2018;19(6):651–5.
47. Doifode D., Damle S. Comparison of salivary IgA levels in caries free and caries active children. Int. J. Clin. Dent. Sci. 2011;2:10–14.
48. Jagadeesh Babu B., Venugopal Reddy N., Thimma Reddy B.V., Daneswari V. et al. Comparative evaluation of salivary IgA levels and dental caries in obese and non-obese children. Int. J. Adv. Res. 2017;5:766–72.
49. Lo Giudice G., Nicita F., Militi A., Bertino R. et al. Correlation of s-IgA and IL-6 salivary with caries disease and oral hygiene parameters in children. Dent. J. (Basel). 2020;8(1):3. DOI: 10.3390/dj8010003
50. Makary C.A., Purnell P.R., O'Brien D., Chaiban R. et al. Antibody deficiencies are more common in adult versus pediatric recurrent acute rhinosinusitis. Am. J. Otolaryngol. 2021;42(5):103004. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103004
51. Moreira A., Mortatti A.L., Arruda A.F., Freitas C.G. et al. Salivary IgA response and upper respiratory tract infection symptoms during a 21-week competitive season in young soccer players. J. Strength Cond. Res. 2014;28(2):467–73. DOI: 10.1519/JSC.0b013e31829b5512
52. Antualpa K., Aoki M.S., Moreira A. Intensified training period increases salivary IgA responses but does not affect the severity of upper respiratory tract infection symptoms in prepubertal rhythmic gymnasts. Pediatr. Exerc. Sci. 2018;30(2):189–97. DOI: 10.1123/pes.2017-0079
53. Yodfat Y., Silvan I. A prospective study of acute respiratory tract infections among children in a kibbutz: the role of secretory IgA and serum immunoglobulins. J. Infect. Dis. 1977;136(1):26–30. DOI: 10.1093/infdis/136.1.26
54. Lepore L., Longo F., Mascarin M., Toscano C. Salivary IgA in a group of children with recurrent respiratory infections. Minerva Pediatr. 1989;41(4):205–8.
55. Wiersbitzky S., Pester R. Die Kinetik der humoralen und sekretorischen IgA-Produktion im Beginn eines akuten respiratorischen Infektes (A.R.E.) im Säuglings- und Kleinkindesalter [The kinetics of the humoral and secretory IgA-production at the beginning of an acute respiratory disease (A.R.D.) in infants (author's transl)]. Allerg. Immunol. (Leipz). 1977;23(4):268–72.
56. Del Castillo Aguas G., García Hernández G., Villa Asensi J.R., Ferriz J. et al. Secretory IgA and infantile respiratory pathology. An. Esp. Pediatr. 1988;29(6):428–30.
57. Hofstötter H., Riedler J., Huber E.G. Immunoglobulin A in saliva of children: age dependence and effect of respiratory tract diseases. Wien Klin. Wochenschr. 1996;108(20):640–2.
58. Henocq A., Moreau C., Mallet E., Sauger F. et al. Changes in IgA levels in nasal mucus after upper respiratory tract diseases in infants treated with carbocysteine. Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. 1985;102(5):373–5. ■

Поступила / Received: 01.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 03.04.2023



Анализ вариантов противовоспалительной терапии облитерирующего бронхоолита у детей

Н.Л. Потапова ✉, А.И. Марковская

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить актуальную информацию о новых подходах к терапии облитерирующего бронхоолита у детей, основанную на данных зарубежных исследователей.

Основные положения. Облитерирующий бронхоолит является необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких, сопровождающимся дыхательной недостаточностью, существенным снижением качества жизни, формированием стойких признаков инвалидности. Несмотря на значительный интерес к данной проблеме, остаются актуальными вопросы тактики ведения пациентов и подбора алгоритмов эффективной терапии. Риск развития побочных явлений при применении системных кортикостероидов обосновывает поиск альтернативных схем терапии. В обзоре представлена информация о комбинированном использовании ингаляционных кортикостероидов, азитромицина, монтелукаста и N-ацетилцистеина.

Заключение. Дальнейшая разработка альтернативных схем терапии хронического облитерирующего бронхоолита может помочь в достижении эффективного контроля над данным заболеванием.

Ключевые слова: облитерирующий бронхоолит, терапия, дети.

Для цитирования: Потапова Н.Л., Марковская А.И. Анализ вариантов противовоспалительной терапии облитерирующего бронхоолита у детей. Доктор.Ру. 2023;22(3):40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-40-44



Analysis of Anti-Inflammatory Therapy Options for Bronchiolitis Obliterans in Children

N.L. Potapova ✉, A.I. Markovskaya

Chita State Medical Academy; 39a Gor'kogo Str., Chita, Russian Federation, 672000

ABSTRACT

Aim: To present the relevant information on the new approaches to the management of obliterating bronchiolitis in children, based on the data generated by foreign researchers.

Key Points. Obliterating bronchiolitis is a non-reversible chronic obstructive lung disease associated with respiratory insufficiency, significant deterioration in the quality of life, and steady signs of disability. Despite the fact that this topic is of high interest, the management of patients and efficient therapy algorithms are a burning issue. A risk of side effects from systemic corticosteroids necessitates the search for alternative therapies. This overview presents information on a combined use of inhaled corticosteroids, azithromycin, montelukast, and N-acetylcysteine.

Conclusion. Further development of alternative therapies for chronic obliterating bronchiolitis can help in achieving efficient control of this disease.

Keywords: obliterating bronchiolitis, therapy, children.

For citation: Potapova N.L., Markovskaya A.I. Analysis of anti-inflammatory therapy options for bronchiolitis obliterans in children. Doctor.Ru. 2023;22(3):40–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-40-44

ВВЕДЕНИЕ

Облитерирующий бронхоолит (ОБ) — это хроническое заболевание легких, клинически проявляющееся прогрессирующей, стойкой обструкцией. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости ОБ среди детского населения составляет 0,2–0,4%, однако вероятность инвалидизации и неблагоприятного прогноза позволяют отнести эту нозологическую форму к наиболее актуальным в детской пульмонологии [1, 2].

Морфологической основой хронического бронхоолита является выраженная инфильтрация эпителия бронхоол с развитием перибронхолярного фиброза, облитерации и концентрическим сужением просвета мелких дыхательных путей [3]. Среди этиологических факторов чаще приводятся данные о значимости аденовируса, респираторно-синцитиального вируса, микоплазменной инфекции, гриппа, кори, а также их сочетаний [4–6]. Развитие воспаления нижних дыхательных путей и диссоциация между

✉ Потапова Наталья Леонидовна / Potapova, N.L. — E-mail: nataliapotap@yandex.ru

подавлением воспаления и пролиферацией грануляционной ткани является пусковым моментом в начальном изменении эпителия бронхиол. В развитии ОБ определенную роль может играть нейтрофильное воспаление в бронхиолах с повышением концентрации цитокинов. Провоспалительные цитокины — IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β (transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета) — активируют миграцию фибробластов и миофибробластов, что запускает процесс образования внутрипросветной зернистой ткани, способствующей окклюзии дыхательных путей [7, 8].

ПАТОГЕНЕЗ

Среди проявлений нарушений легочной вентиляции следует отметить характерную «мозаичность» легочной ткани, обусловленную параллельно протекающими процессами гиперинфляции альвеол и гипоксической вазоконстрикции. Формирование очагов гипервоздушности обусловлено компенсаторным механизмом формирования коллатералей для обеспечения вентиляции. Следующим механизмом является перенаправленное шунтирование из гиповентилируемых участков в нормальные участки легкого, что создает картину более плотной ткани и формирует мозаичное легкое [9–11]. Гипоксическая вазоконстрикция при обширных облитерирующих процессах приводит к уплотнению здорового легкого, демонстрируя ослабление признаков «матового стекла». Таким образом, при визуальной оценке обширные поражения выглядят как более выраженная «мозаичность» легких [12, 13].

Для бронхиолита детского возраста чаще характерны констриктивные изменения с перибронхиальным фиброзом и разной степенью сужения просвета бронхиол, при этом фиброз не затрагивает альвеолы и альвеолярные ходы. В случае формирования пролиферативного варианта отмечается вовлечение в фиброз альвеолярной ткани. В этом случае с течением времени за счет неравномерного изменения просвета бронхиол развиваются бронхиолоэктазы [14]. Для цитологической картины хронического бронхиолита характерно преобладание нейтрофильного или смешанного компонентов, что усложняет подбор эффективной терапии [15].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ОБ диагностируется по клиническим критериям, описывающим такие симптомы, как тахипноз, кашель, свистящее дыхание, непереносимость физической нагрузки и гипоксемия, сохраняющаяся не менее 6 нед после тяжелого бронхиолита или пневмонии с дыхательной недостаточностью. Диагноз часто ассоциируется с хронической обструктивной болезнью легких после тяжелого вирусного заболевания в детском возрасте [9]. В случае наличия в анамнезе тяжелой респираторной инфекции у ранее здорового пациента физикальное обследование не очень помогает в диагностике ОБ. Существуют неспецифические признаки, указывающие на бронхиолит, такие как крепитация, хрипы при auscultации грудной клетки и гиперинфляция.

ДИАГНОСТИКА

О стойких обструктивных нарушениях свидетельствуют показатели легочной вентиляции больных хроническим бронхиолитом: низкие значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), плохой ответ на применение бронходилататоров — в среднем на 5–11% [16]. С возрастом отмечается нарастание данных параметров,

однако ФЖЕЛ нарастает более значительно, что приводит к сохранению низких значений соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ и позволяет предполагать дисанатический вариант развития легкого (несоответствие роста дыхательных путей и паренхимы легких) [17, 18]. В литературе приводятся данные о прогнозировании легочной функции при бронхиолите, которые свидетельствуют о более неблагоприятном прогнозе при низких исходных уровнях легочной вентиляции [19].

Q. Cheng и соавт. методом регрессионного анализа установили, что значимыми факторами, влияющими на формирование ОБ после перенесенной микоплазменной пневмонии, являются уровень лейкоцитоза, объем инфильтрации легочной ткани, превышающий 2/3 долей легкого, сроки и длительность приема препаратов макролидного ряда и глюкокортикостероидов [20].

На компьютерной томограмме при бронхиолите наблюдаются неоднородная непрозрачность матового стекла, задержка воздуха, утолщение бронхиальной стенки, бронхоэктазы, мозаичная перфузия и одностороннее гиперпрозрачное легкое. Синдром задержки воздуха обладает высочайшей чувствительностью и точностью в диагностике заболевания. Чувствительность синдрома задержки воздуха при компьютерной томографии составляет 91%, специфичность — 80%, точность — 86%.

Фаза выдоха дыхания важна для диагностики задержки воздуха, особенно в менее тяжелых случаях, когда можно пропустить или недооценить незначительные изменения легочной ткани по типу «матового стекла» [20, 21]. В клинической картине важно наличие стойких мелкопузырчатых хрипов, длительно сохраняющихся после перенесенной аденовирусной, микоплазменной, респираторно-синцитиальной и других респираторных инфекций [22].

ТЕРАПИЯ

Терапевтическая тактика при хроническом бронхиолите у детей неоднозначна. Основным направлением на начальном этапе является максимально возможное предотвращение облитерации бронхиол. В этом плане рассматриваются схемы использования системных глюкокортикостероидов (ГКС), пульс-терапия метилпреднизолона, рассчитанная на прием от нескольких дней до регулярных курсов в течение нескольких месяцев [19]. H. Zheng и соавт. отмечают, что непрерывные курсы ингаляционных ГКС в течение года обеспечивают более выраженный прирост вентиляционных показателей, чем прерывистый курс [23]. Высокий риск развития бактериального воспаления на фоне измененной структуры бронхиол в ряде случаев требует назначения антибактериальных препаратов [22]. Приводятся данные о следующих сочетаниях: пероральные и ингаляционные ГКС, комбинация флутиказона, азитромицина и монтелукаста, сочетание будесонида, азитромицина, монтелукаста и ацетилцистеина, комбинация системных кортикостероидов и бронходилататоров (в большинстве случаев отмечается недостаточный эффект бронхолитической терапии) [16, 23–25].

Интенсивная и стойкая воспалительная реакция является ключом к возникновению и развитию ОБ, поэтому терапевтические вмешательства для предотвращения прогрессирования заболевания заключаются в постоянном подавлении воспалительных реакций на протяжении заболевания, чтобы предотвратить стойкое снижение функции легких и уменьшить тяжесть заболевания [23].

В последние годы рассматриваются следующие основные схемы лечения ОБ (табл. 1) [26–29]:

- ВАМА (Budesonide — будесонид, Azithromycin — азитромицин, Montelukast — монтелукаст, Acetylcysteine — ацетилцистеин);
- FAM (Fluticasone — флутиказон, Azithromycin — азитромицин, Montelukast — монтелукаст), этот вариант приводится для лечения бронхоолита после трансплантации стволовых клеток).

Исследование, посвященное изучению эффективности применения схемы ВАМА у детей с ОБ, имеет ряд особенностей [26]. В данной статье приводятся результаты комбинированного режима терапии, включающего, наряду с ВАМА, использование кортикостероидов парентерально и перорально. В это исследование были включены 75 пациентов с ОБ (медиана возраста 1,27 года) [26]. Учитывались следующие диагностические критерии: история острой и тяжелой инфекции нижних дыхательных путей у ранее здорового ребенка; повторяющийся или постоянный кашель, свистящее дыхание или одышка в течение 6 нед после острой инфекции со сниженной толерантностью к физической нагрузке и отсутствием реакции на бронходилататоры; признаки мозаичной перфузии, утолщение бронхиальной стенки, бронхоэктазы или ателектазы на компьютерной томограмме грудной клетки; обструктивная вентиляционная дисфункция

при оценке функции легких; отсутствие других обструктивных заболеваний легких, таких как астма, туберкулез легких, бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, иммунодефицит и дефицит α -1-антитрипсина.

В ходе исследования отмечено улучшение клинических и инструментальных показателей, по результатам компьютерной томографии у 82,8% пациентов сократилась мозаичность легких, отмечено уменьшение воспаления стенки бронхов у пациентов с бронхоэктазами (табл. 2). В результате использования схемы ВАМА наблюдалось сокращение числа состояний, требующих приема оральных кортикостероидов. При использовании схемы ВАМА 54% пациентов получали системные кортикостероиды менее 2 нед, у трети детей после применения препаратов ВАМА больше не возникала необходимость приема метилпреднизолона.

Таким образом, данные представленных исследований свидетельствуют о более существенном положительном влиянии непрерывного курса системных кортикостероидов на показатели легочной функции, а следовательно, и прогноз при ОБ. Исследователи, применявшие схемы ВАР и ВАМА, использовали их не изолированно, а в сочетании с оральной кортикотерапией в течение от 3 мес до 1 года, выборки пациентов были небольшими, что не позволяет объективно оценить эффективность данных схем в долгосрочном прогнозе.

Таблица 1 / Table 1

Основные терапевтические эффекты схем ВАМА и FAM Main therapeutic effects from ВАМА and FAM

Препарат	Терапевтический эффект
Будесонид	Менее липофильный будесонид легче проникает в дыхательные пути через серозный слой поверхности слизистой оболочки в дыхательных путях [29]
Флутиказон	– Более липофильный флутиказон лучше удерживается в просвете дыхательных путей и, следовательно, имеет больше шансов быть удаленным из дыхательных путей путем мукоцилиарного клиренса и кашля [30]; – при выраженной обструкции воздушного потока ингаляционные лекарственные средства откладываются более проксимально [16]; – доказано, что системное воздействие флутиказона в большей степени влияет на функцию легких, чем будесонид [18]
Азитромицин	– Противомикробный (частый этиологический фактор — микоплазма), иммуномодулирующий эффекты; – снижение нейтрофилии дыхательных путей; – предотвращение воспаления при бронхоэктазах [22, 31]
Монтелукаст	– Передача сигналов LTD4-CysLT1 усиливает выработку коллагена и миграцию фибробластов легких человека; – цистеиниловые лейкотриены увеличивают выработку трансформирующего фактора роста-β эпителиальными клетками дыхательных путей человека [32]
Ацетилцистеин	– Антиоксидантное, противовоспалительное действие; – улучшение функции легких; – ингибирование гипертрофии гладкой мускулатуры, уменьшение облитерации дыхательных путей; – N-ацетилцистеин обладает способностью препятствовать образованию биопленки, ингибируя размножение бактерий [33]

Сравнительная характеристика схем лечения
Comparative characteristic of the therapies

Показатели	Источник			
	Х. Chen и соавт., 2020 [29]	T. Weng и соавт., 2021 [26]	Н. Zheng и соавт., 2022 [23]	
Дизайн исследования	Ретроспективное	Проспективное	Ретроспективное	
Схема	ВАМ	ВАМА	Прерывистый курс ингаляционных ГКС	Непрерывный курс ингаляционных ГКС
Препараты	Будесонид, 1 мг 2 раза в день + монтелукаст, 4 мг 1 раз в день + азитромицин, 5 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней каждой недели	При ухудшении или отсутствии динамики дополнительно метилпреднизолон у 68,5% пациентов 2 нед — более 1 мес	Преднизолон, 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–6 мес + азитромицин, 5 мг/кг 3 дня в неделю в течение 3 нед + будесонид, 0,5 мг 3 раза в сутки не менее 7 дней — после острого приступа, респираторной инфекции или при рецидиве кашля и хрипов	Преднизолон, 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–6 мес с постепенной отменой + азитромицин, 5 мг/кг 3 дня в неделю в течение 3 нед + будесонид, 0,5 мг 2 раза в сутки постоянно
Число пациентов	33	75	14	20
Длительность терапии	3 мес	3 мес	1 год	1 год
Полученные результаты	В ходе терапии отмечено увеличение скоростных показателей легочной вентиляции	У 70,4% пациентов купированы персистирующие хрипы в легких, у 31,5% одышка, на 18% увеличилась ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, у 82,5% снизилась мозаичность легких	Отмечено снижение ОФВ ₁ на 1%, увеличение ФЖЕЛ на 5%, снижение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ на 10%	Зафиксировано увеличение ОФВ ₁ на 13%, увеличение ФЖЕЛ на 15%, ОФВ ₁ /ФЖЕЛ осталось на одном уровне с исходными показателями

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОБ — тяжелое хроническое заболевание легких, требующее оптимального лечения. Лучшее понимание и знание темы поможет специалистам в разработке эффективных стратегических мер по снижению заболеваемости, раннему вмешательству

и улучшению прогноза ОБ у детей. Представленные результаты позволяют по-новому взглянуть на проблему ОБ у детей и рассмотреть вопрос дальнейших исследований тактики ведения пациентов с позиции влияния альтернативных препаратов на патофизиологические процессы данного заболевания.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Потапова Н.Л. — разработка плана статьи, обзор публикаций по теме статьи, подбор материала, анализ, написание текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Марковская А.И. — обзор публикаций по теме статьи, подбор материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Potapova, N.L. — development of the article plan, review of publications on the topic of the article, selection of material, analysis, writing of the text, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Markovskaya, A.I. — review of publications on the topic of the article, selection of material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Потапова Наталья Леонидовна / Potapova, N.L. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7460-4199. <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Марковская Анжелика Игоревна / Markovskaya, A.I. — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 5284-6383. <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>. E-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kavaliunaite E., Aurora P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019;13(5):481–488. DOI: 10.1080/17476348.2019
- Fischer G.B., Sarria E.E., Mattiello R. et al. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2010;11(4):233–239. DOI: 10.1016/j.prrv.2010.07.005
- Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит у детей. *Детские инфекции.* 2014;(2):24–28. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. Postinfectious obliterans bronchiolitis in children. *Childhood infections.* 2014;(2):24–28. (in Russian)
- Li Y.N., Liu L., Qiao H.M. et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatr.* 2014;14:238. DOI: 10.1186/1471-2431-14-238
- Yu X., Ma Y., Gao Y., You H. Epidemiology of adenovirus pneumonia and risk factors for bronchiolitis obliterans in children during an outbreak in Jilin, China. *Front. Pediatr.* 2021;9:722885. DOI: 10.3389/fped.2021.722885
- Бочкарева Л.С., Миromanova Н.А. Клинические особенности острого вирусного бронхита у детей с предикторами тяжести. *Забайкальский медицинский вестник.* 2022;(1):71–80. Bochkareva L.S., Miromanova N.A. Clinical features of acute viral bronchiolitis in children with predictors of severity. 2022;(1):71–80. (in Russian). DOI: 10.52485/19986173_2022_1_71
- Duecker R.P., De Mir Messa I., Jerkic S.P. et al. Epigenetic regulation of inflammation by microRNAs in post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin. Transl. Immunol.* 2022;11(2):e1376. DOI: 10.1002/cti2.1376
- Kang M.J., Ahn H.S., Lee S.Y. et al. TGFβ1 and POSTN as biomarkers of postinfectious bronchiolitis obliterans and asthma in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2022;57(12):3161–3164. DOI: 10.1002/ppul.26139
- Jerkic S.P., Brinkmann F., Calder A. et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: diagnostic workup and therapeutic options: a workshop report. *Can. Respir. J.* 2020;2020:5852827. DOI: 10.1155/2020/5852827
- Colom A.J., Teper A.M. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr. Pulmonol.* 2019;54(2):212–219. DOI: 10.1002/ppul.24221
- Спичак Т.В. Облитерирующий бронхиолит в детском возрасте — это болезнь или синдром? *Педиатрия.* 2016;95(4):124–130. Spichak T.V. Bronchiolitis obliterans in childhood — a disease or a syndrome? *Pediatrics.* 2016;95(4):124–130. (in Russian)
- Lee G.M., Carroll M.B., Galvin J.R., Walker C.M. Mosaic attenuation pattern: a guide to analysis with HRCT. *Radiol. Clin. North. Am.* 2022;60(6):963–978. DOI: 10.1016/j.rcl.2022.06.009
- Mauad T., Dolhnikoff M., São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr. Pulmonol.* 2002;33(6):466–474. DOI: 10.1002/ppul.10097
- Chen I.C., Hsu J.S., Chen Y.W. et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: HRCT, DECT, pulmonary scintigraphy images, and clinical follow-up in eight children. *Front. Pediatr.* 2020;8:622065. DOI: 10.3389/fped.2020.622065
- Maia S.A., Eli D., Cunha R. et al. Clinical, functional, and cytological evaluation of sputum in postinfectious bronchiolitis obliterans: a possible overlap with asthma? *J. Bras. Pneumol.* 2019;45(5):e20190060. DOI: 10.1590/1806-3713/e20190060
- Mattiello R., Vidal P.C., Sarria E.E. et al. Evaluating bronchodilator response in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans: use of different criteria for identifying airway reversibility. *J. Bras. Pneumol.* 2016;42(3):174–178. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000065
- Yu X., Wei J., Li Y. et al. Longitudinal assessment of pulmonary function and bronchodilator response in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Front. Pediatr.* 2021;9:674310. DOI: 10.3389/fped.2021.674310
- Mosquera R.A., Hashmi S.S., Pacheco S.E. et al. Dysanaptic growth of lung and airway in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin. Respir. J.* 2014;8(1):63–71. DOI: 10.1111/crj.12037
- Jung J.H., Kim G.E., Min I.K. et al. Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(5):1069–1076. DOI: 10.1002/ppul.25220
- Cheng Q., Zhang H., Shang Y. et al. Clinical features and risk factors analysis of bronchitis obliterans due to refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a nomogram prediction model. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):1085. DOI: 10.1186/s12879-021-06783-4
- Chen D.H., Lin Y.N., Lan S.L. et al. Clinical characteristics of bronchiolitis obliterans in pediatric patients. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2012;50(2):98–102.
- Wang X., Liu C., Wang M. et al. Clinical features of post-infectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term azithromycin treatment. *Exp. Ther. Med.* 2015;9(6):2379–2383. DOI: 10.3892/etm.2015.2418
- Zheng H., Yu X., Chen Y. et al. Effects of inhaled corticosteroids on lung function in children with post-infectious bronchiolitis obliterans in remission. *Front. Pediatr.* 2022;10:827508. DOI: 10.3389/fped.2022.827508
- Jimenez A., De Jesús-Rojas W. *Mycoplasma pneumoniae* and Bronchiolitis obliterans: how a common organism leads to a rare pulmonary disease in pediatrics. *Cureus.* 2021;13(8):e17193. DOI: 10.7759/cureus.17193
- Lee E., Park S., Yang H.J. Pulmonary function in post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a systematic review and meta-analysis. *pathogens.* 2022;11(12):1538. DOI: 10.3390/pathogens11121538
- Weng T., Lin X., Wang L. et al. Follow-up on the therapeutic effects of a budesonide, azithromycin, montelukast, and acetylcysteine (BAMA) regimen in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J. Thorac. Dis.* 2021;13(8):4775–4784. DOI: 10.21037/jtd-20-3195
- Sun J., Li Y. Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases. *Pediatr. Res.* 2022;91(5):1036–1042. DOI: 10.1038/s41390-021-01613-4
- Williams K.M., Cheng G.S., Pusic I. et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(4):710–716. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.009
- Chen X., Shu J.H., Huang Y. et al. Therapeutic effect of budesonide, montelukast and azithromycin on post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Exp. Ther. Med.* 2020;20(3):2649–2656. DOI: 10.3892/etm.2020.8983
- Dalby C., Polanowski T., Larsson T. et al. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2009;10(1):104. DOI: 10.1186/1465-9921-10-104
- Jerkic S.P., Koc-Günel S., Herrmann E. et al. Long-term course of bronchial inflammation and pulmonary function testing in children with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(9):2966–2972. DOI: 10.1002/ppul.25547
- Okunishi K., Peters-Golden M. Leukotrienes and airway inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1810(11):1096–1102. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.02.005
- Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016;117:190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015

Поступила / Received: 02.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 04.03.2023

Регистратор респираторных звуков для компьютерного анализа паттерна дыхания у детей

Е.В. Асеева¹✉, Н.А. Геппе¹, В.С. Малышев², Д.Г. Бухаров², Л.С. Старостина¹, С.И. Шаталина¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Московский энергетический институт»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить опорные/нормальные показатели дыхания у здоровых детей в возрасте от 6 до 18 лет при помощи регистратора респираторных звуков.

Дизайн: проспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Проведена оценка функции внешнего дыхания у практически здоровых детей без респираторной патологии при помощи регистратора респираторных звуков. Обследованы 165 практически здоровых детей от 6 до 18 лет. Средний возраст — 11,4 ± 1,9 года, из них 86 (52%) мальчиков и 79 (48%) девочек. Определялись показатели акустического компонента работы дыхания в низкочастотном P1 (200–1200 Гц), среднечастотном P2 (> 1200–5000 Гц) и высокочастотном P3 (> 5000 Гц) диапазонах и общая акустическая работа дыхания (Р общий на вдохе и выдохе).

Результаты. При обследовании детей получены данные акустического компонента работы дыхания на вдохе для низкочастотного диапазона — 16,1 (9,8; 20,4) миллиПаскаль (мПа), среднечастотного — 5,84 (4,1; 9,4) мПа и высокочастотного — 2,26 (1,3; 2,5) мПа, на выдохе — 23,9 (16,2; 30,1), 8,35 (5,6; 12,2) и 2,57 (2,0; 3,3) мПа соответственно. При исследовании общего акустического компонента работы дыхания получены следующие значения: на вдохе Р общий — 23,8 (16,5; 32,8) мПа, на выдохе — 35,6 (24,5; 47,6) мПа. Не выявлены статистически значимые половые различия и разница между детьми разного возраста ($p > 0,05$).

Заключение. Регистратор респираторных звуков — перспективное устройство, которое может быть использовано для диагностики различных респираторных патологий у детей всех возрастных групп.

Ключевые слова: регистратор респираторных звуков, компьютерная бронхофонография, дыхательные звуки, дети.

Для цитирования: Асеева Е.В., Геппе Н.А., Малышев В.С., Бухаров Д.Г., Старостина Л.С., Шаталина С.И. Регистратор респираторных звуков для компьютерного анализа паттерна дыхания у детей. Доктор.Ру. 2023;22(3):45–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-45-50

Respiratory Sound Recorder for Computer Analysis of Breathing Patterns in Children

E.V. Aseeva¹✉, N.A. Geppe¹, V.S. Malyshev², D.G. Bukharov², L.S. Starostina¹, S.I. Shatalina¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 119435

² National Research University "Moscow Power Engineering Institute"; 14 Krasnokazarmennaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 111250

ABSTRACT

Aim: To evaluate the reference/normal breathing parameters in healthy children aged 6 to 18 years using a respiratory sound recorder.

Design: Prospective, open-label, non-randomized clinical trial.

Materials and methods. The function of external respiration was assessed in practically healthy children without respiratory pathology using a respiratory sound recorder. 165 practically healthy children from 6 to 18 years old were examined. Mean age — 11.4 ± 1.9 years, of which 86 (52%) boys and 79 (48%) girls. The indicators of the acoustic component of the work of breathing in the low-frequency P1 (200–1200 Hz), mid-frequency P2 (> 1200–5000 Hz) and high-frequency P3 (> 5000 Hz) ranges and the total acoustic work of breathing (P total on inhalation and exhalation) were determined.

Results. When examining children, data were obtained for the acoustic component of the work of breathing on inspiration for the low-frequency range — 16.1 (9.8; 20.4) milliPascal (mPa), the mid-frequency range — 5.84 (4.1; 9.4) mPa and the high-frequency range — 2.26 (1.3; 2.5) mPa, on exhalation — 23.9 (16.2; 30.1), 8.35 (5.6; 12.2) and 2.57 (2.0; 3.3) mPa, respectively. In the study of the general acoustic component of the work of breathing, the following values were obtained: on inhalation P total — 23.8 (16.5; 32.8) mPa, on exhalation — 35.6 (24.5; 47.6) mPa. There were no statistically significant gender differences and differences between children of different ages ($p > 0.05$).

Conclusion. The respiratory sound recorder — is a promising device that can be used to diagnose various respiratory pathologies in children of all age groups.

Keywords: respiratory sound recorder, computer bronchophonography, respiratory sounds, children.

For citation: Aseeva E.V., Geppe N.A., Malyshev V.S., Bukharov D.G., Starostina L.S., Shatalina S.I. Respiratory sound recorder for computer analysis of breathing patterns in children. Doctor.Ru. 2023;22(3):45–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-45-50

✉ Асеева Елизавета Витальевна / Aseeva, E.V. — E-mail: liza.romantseva@yandex.ru



ВВЕДЕНИЕ

Аускультация — простой и доступный метод оценки состояния дыхательной системы, который остается одним из основных элементов клинического обследования пациентов с XIX века. С момента изобретения стетоскопа и публикации Р. Лаэннеком в 1817 году «Трактата о болезнях грудной клетки» аускультация стала незаменимой в медицинской практике [1]. В работах ученого изложены основные принципы и понятия, многие из которых, включая механизмы образования звуков и названия звуковых явлений, до сих пор используются в клинической практике.

Дыхательные звуки можно классифицировать как нормальные (везикулярное дыхание) и побочные (хрипы, крепитация, шум трения плевры). Нормальные дыхательные звуки образуются в здоровых дыхательных путях при физиологическом спокойном дыхании. Они обычно подразделяются на трахеобронхиальные и везикулярные [2].

Механизм появления звука зависит от типа воздушного потока, возникающего при движении по бронхам [3–5]. Можно выделить несколько типов дыхательных потоков: ламинарный, турбулентный и переходный. Ламинарный (рис. 1) характеризуется слоями движущегося потока воздуха, параллельными друг другу и стенкам дыхательных путей, и формируется при низких объемных скоростях. При высоких скоростях потока преобладает турбулентное движение (рис. 2).

Для определения типа воздушного потока используется числовая величина, называемая числом Рейнольдса (Re), — это безразмерная величина, которая связывает среднюю скорость потока, плотность и вязкость газа. При $Re > 2000$ поток является турбулентным, $Re < 2000$ — ламинарным, переходный поток — Re около 2000.

Переходный поток формируется в местах дихотомического разветвления трахеобронхиального дерева и является важным паттерном движения воздуха в легких (рис. 3) [4].

При везикулярном дыхании инспираторная фаза длиннее и интенсивнее экспираторной, а дыхательные шумы имеют акустически мягкий характер [5]. За развитие нормального дыхательного звука отвечает турбулентный поток в крупных и средних бронхах. По мере увеличения общего поперечного сечения бронхов по направлению к периферии легкого изме-

няется скорость потока в дистальных дыхательных путях. В периферических дыхательных путях наблюдается ламинарный поток, который продолжает уменьшаться в направлении альвеол и заканчивается диффузией. Ламинарный поток и диффузия являются процессами без шумообразования [6].

Патологические звуки возникают при сужении дыхательной трубки вследствие различных причин. Громкость, тембр и высота хрипов зависят от диаметра дыхательной трубки, скорости воздушного потока и плотности пристеночного секрета. При накоплении в просвете трахеи и бронхов крупного и среднего калибра секрета из-за воспаления и отека внутренний диаметр дыхательных путей сужается, что приводит к появлению низких сухих хрипов [7].

Паренхима легких и стенка грудной клетки действуют как фильтр низких частот, не пропуская высокочастотные звуки. Поэтому звуки, слышимые над грудной стенкой, — в основном низкочастотные. Частотный диапазон нормального дыхания — 200–1200 Гц; в зависимости от частоты дыхательные звуки классифицируются на следующие группы: низкочастотные (< 200 Гц), средне- (200–600 Гц) и высокочастотные (> 600 Гц) [6].

Введение в клиническую практику компьютерных методов оценки акустических явлений позволило расширить возможности диагностики бронхоппульмональных заболеваний у детей.

Оценка функционального состояния органов дыхания — важная задача практикующего врача-пульмонолога. На сегодняшний день сложно представить рутинное физикальное обследование без ежедневного мониторинга состояния дыхательной системы при помощи аускультации. Однако аускультация является субъективным методом оценки состояния респираторного тракта, несмотря на ее определенные преимущества. Современный стетоскоп из-за особенностей строения усиливает низкочастотные звуки и ослабляет высокочастотные, что вызывает определенные сложности у врача при диагностике [2].

Помимо аускультации легких, необходимо использование других, уже ставших рутинными, объективных методов оценки состояния дыхательной системы. Спирография с анализом показателей функции внешнего дыхания (ФВД) требуется для установления диагноза и определения степени тяжести заболевания, а также для выбора тактики лечения и контроля эффективности проводимой терапии [8]. Тем не менее при ряде хронических заболеваний органов дыхания, благодаря высоким компенсаторным возможностям детского организма, патофизиологические изменения, лежащие в основе дыхания, могут не сопровождаться изменениями ФВД.

Рис. 1. Ламинарный поток воздуха. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Laminar air flow. All illustrations in the paper courtesy of the authors

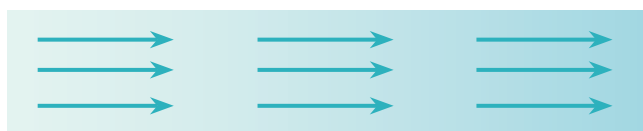


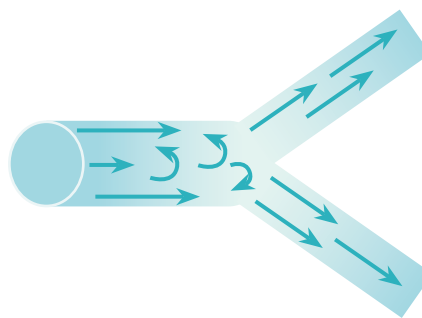
Рис. 2. Турбулентный поток воздуха

Fig. 2. Turbulent air flow



Рис. 3. Переходный поток воздуха

Fig. 3. Transient air flow



¹ The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2022. URL: <http://www.ginasthma.org> (дата обращения — 15.04.2023).

Исследование ФВД у детей имеет определенные особенности: в отличие от взрослых у них продолжают расти и развиваться бронхолегочные структуры¹. Спирограмма проводится у детей с шестилетнего возраста, и в ряде случаев, особенно при обострении заболевания, возникают сложности с выполнением дыхательных маневров. У детей с бронхиальной астмой нередко определяются нормальные функциональные показатели, несмотря на повторяющиеся обострения, особенно при легком течении астмы. Кроме того, показатели ФВД могут не иметь прямой корреляции со степенью выраженности симптомов астмы².

Высокая распространенность и разнообразие заболеваний бронхолегочной системы у детей требуют развития методов изучения ФВД без использования форсированного дыхания, задержки дыхания, глубокого вдоха и мощного выдоха, которые дети не всегда могут выполнить.

Быстрое развитие технологий в последние годы повысило интерес исследователей к автоматическому компьютеризированному анализу легочных звуков [9–11]. Данный метод является одним из инструментов для оптимизации и количественной оценки параметров на основе конкретных спектральных характеристик легочных звуков. Углубленное изучение звуков привело к появлению приборов, позволяющих применять высокоточные, а также портативные варианты измерения в условиях поликлиники, стационара [1].

В 1981 году в России был разработан прибор для оценки ФВД, основной принцип работы которого — компьютерный анализ паттерна дыхания [1]. Последующие исследования акустических характеристик дыхательных шумов при бронхолегочной патологии положили начало методу компьютерной бронхофонографии (КБФГ).

Данный метод заключается в регистрации дыхательных звуков, возникающих при дыхании и изменяющихся в зависимости от наличия патологических состояний, затрагивающих верхние и нижние дыхательные пути [12]. Для фиксации акустического шумового сигнала, связанного с дыханием, используется микрофон, который размещается в ротовой полости на глубине 1,5–2 см вместе с загубником, на нос накладывается зажим.

Начало записи совпадает с началом выдоха. Для получения воспроизводимых результатов без артефактов исследование производится не менее трех раз. При проведении исследования у одного ребенка необходимо анализировать сходные по длительности дыхательные циклы с разницей не более 10%. Полученная запись отображается на экране персонального компьютера.

С помощью КБФГ оценивается интенсивность акустического компонента работы дыхания (АКРД). Метод основывается на регистрации и последующем анализе частотно-амплитудных характеристик дыхательных шумов. Сканирование респираторной волны осуществляется в частотном диапазоне от 200 до 12000 Гц. Выделяются три зоны частотного спектра: 200–1200 Гц — низкочастотный диапазон (НЧД), > 1200–5000 Гц — средние частоты (СЧД), > 5000 Гц — высокочастотный диапазон (ВЧД)³.

Компьютерно-диагностический комплекс «Паттерн-01» активно используется в клинической практике для проведения КБФГ [13–17]. Прибор применяют у детей с первых месяцев жизни с обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой.

В настоящее время на кафедре инженерной экологии и охраны труда Московского энергетического института создан прибор по новым медико-техническим требованиям — регистратор респираторных звуков (РРЗ) (ТУ 26.60.12-001-56880266-2019), в котором использован принцип работы «Паттерн-01», но имеется ряд преимуществ.

Особенности конструкции РРЗ — малый размер и вес до 1 кг, что позволяет использовать прибор у постели пациента. Отличительная особенность РРЗ — возможность аудиозаписи дыхания. Врач может прослушать аудиозаписи регистрации паттерна дыхания пациента, которые сохраняются в архиве, что позволяет сравнить полученные результаты у одного больного до и после проведенной терапии [12]. Можно также соотносить акустические изменения с изменениями АКРД.

В РРЗ реализована функция визуализации спектральных характеристик в режиме реального времени (рис. 4), что позволяет проводить экспресс-обследования (скрининг) (рис. 5, б). Для оценки характеристик вдоха и выдоха в отдельности разработана процедура разметки во времени (рис. 7). Появилась возможность анализировать динамические спектры звукового давления — разность между статическим атмосферным давлением и давлением в данной точке звукового поля в единицах Па (Паскаль), временные, звуковые и мощностные характеристики вдоха и выдоха в отдельности, отношения мощности в частотных диапазонах, отношения максимальных значений к средним для исследований спектральной неравномерности.

В 2022 году на базе педиатрического отделения Сеченовского центра материнства и детства Сеченовского Университета (Университетская детская клиническая больница)

Рис. 4. Акустический портрет респираторного цикла (общий вид)

Fig. 4. Acoustic pattern of the respiratory cycle (general view)

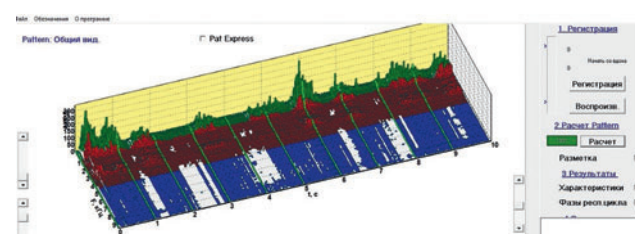
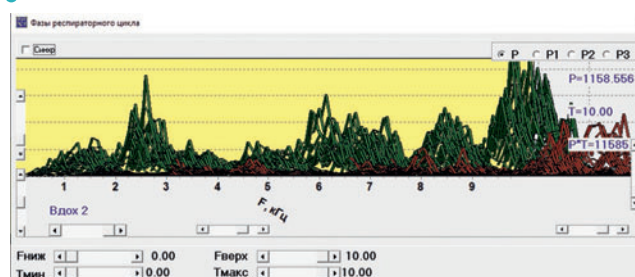


Рис. 5. 3D-модель акустического компонента работы дыхания во всех частотных диапазонах

Fig. 5. 3D model of an acoustic component of the work of breathing in all frequency ranges



² Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2021. URL: Бронхиальная астма (2021) (spulmo.ru) (дата обращения — 15.04.2023).

³ Малышев В.С., Ардашников С.Н., Каганов С.Ю., Манюков М.Ф. и др. Способ регистрации дыхательных шумов. Патент РФ № 5062396. Бюлл. изобрет. 1995; № 18.

Рис. 6. 3D-модель акустического компонента работы дыхания в низкочастотном (А), среднечастотном (В), высокочастотном (С) диапазонах

Fig. 6. 3D model of an acoustic component of the work of breathing in the low-frequency (A), mid-frequency (B), and high-frequency (C) ranges

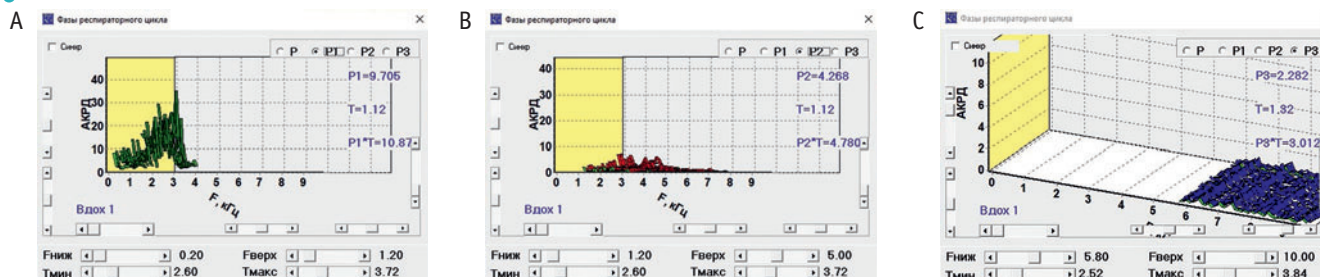


Рис. 7. Разметка фаз респираторного цикла

Fig. 7. Respiratory cycle phases



проведено исследование по определению ФВД с помощью РРЗ у детей без респираторной патологии.

Цель данного исследования — оценить опорные/нормальные показатели дыхания у здоровых детей в возрасте от 6 до 18 лет при помощи РРЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В педиатрическом отделении Сеченовского центра материнства и детства Сеченовского Университета (Университетская детская клиническая больница) обследованы 165 практически здоровых детей от 6 до 18 лет: 70 детей 6–11 лет и 95 детей старше 12 лет. Средний возраст — $11,4 \pm 1,9$ года, из них 86 (52%) мальчиков и 79 (48%) девочек.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 22-21 от 09.12.2021 г.). Законными представителями несовершеннолетних в возрасте до 15 лет и несовершеннолетними участниками исследования в возрасте 15 лет и старше подписано добровольное информированное согласие на участие.

ФВД определяли с помощью РРЗ (МЭИ, Россия, 2021 г.). Регистрация дыхательных шумов у пациента производится в положении сидя при спокойном дыхании в течение 10 секунд. Если ребенок тревожный, беспокойный, то регистрация может проводиться, когда он сидит на коленях у родителей. Для достижения трех воспроизводимых результатов процедура повторяется несколько раз.

При КБФГ оцениваются показатели АКРД в НЧД Р1 (200–1200 Гц), СЧД Р2 (> 1200–5000 Гц) и ВЧД Р3 (> 5000 Гц) и общая акустическая работа дыхания (Р общий на вдохе и выдохе).

Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica V10, StatSoft Inc. (США), SAS V8 (США) и SPSS Statistics V17 (США). Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, приведены в формате $Me (Q25\%; Q75\%)$, где Me — медиана, а $Q25\%$ и $Q75\%$ — верхний и нижний квартили.

Для сравнения числовых данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение) использовали t -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли критерий Манна — Уитни (для двух групп) для несвязанных совокупностей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании 165 детей получены следующие данные АКРД. На вдохе для НЧД показатель составил 16,1 (9,8; 20,4) мПа, СЧД — 5,84 (4,1; 9,4) мПа и ВЧД — 2,26 (1,3; 2,5) мПа, на выдохе — 23,9 (16,2; 30,1), 8,35 (5,6; 12,2) и 2,57 (2,0; 3,3) мПа соответственно. При исследовании общей АКРД (Р общий) получены следующие значения: на вдохе Р общий — 23,8 (16,5; 32,8) мПа, на выдохе — 35,6 (24,5; 47,6) мПа.

Не выявлены статистически значимые половые различия и разница между детьми разного возраста (табл. 1, 2).

В паттерне у детей без респираторных нарушений превалировали осцилляции в НЧД и СЧД. Лишь у немногих детей определялись слабо выраженные осцилляции в ВЧД.

Таблица 1 / Table 1

Опорные показатели акустического компонента работы дыхания у детей разных возрастных групп, мПа
Reference parameters of an acoustic component of the work of breathing in children from various age groups, mPa

Фаза респираторного цикла	Частотный диапазон	Дети старше 6 лет	Дети старше 12 лет
Общий	P1	19,2 (14,5; 24,0)	18,4 (15,9; 25,3)
	P2	6,1 (5,1; 11,8)	7,2 (5,4; 10,2)
	P3	2,3 (1,6; 2,4)	2,8 (1,7; 2,9)

Таблица 2 / Table 2

Опорные показатели акустического компонента работы дыхания у мальчиков и девочек, мПа

Reference parameters of an acoustic component of the work of breathing in boys and girls, mPa

Фаза респираторного цикла	Частотный диапазон	Мальчики	Девочки
Общий	P1	20,3 (16,7; 26,1)	15,3 (15,9; 21,0)
	P2	7,65 (5,4; 11,7)	5,3 (4,8; 7,4)
	P3	2,11 (1,6; 2,8)	2,6 (2,2; 3,1)

Увеличение показателей в ВЧД может свидетельствовать о появлении дыхательных шумов из-за отека, воспаления, скопления секрета по ходу респираторного тракта, возникающих при различной респираторной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За 200 лет от момента создания стетоскопа до века компьютерных технологий произошел огромный прорыв в диагностике заболеваний легких.

Звуки, возникающие при дыхании, обладают различными акустическими свойствами, анализ которых может дать необхо-

димую информацию для верификации диагноза, оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования течения заболевания.

Анализ опорных показателей у детей без дыхательных нарушений является неотъемлемой частью изучения физиологии дыхания и выделения диагностических критериев при возникновении патологических процессов на различных уровнях респираторного тракта. Данные показатели имеют большое значение для оценки состояния дыхательной системы у детей.

Различия АКРД в разных диапазонах объясняются тем, что в основе бронхофонографии лежит анализ временных и частотных характеристик дыхательного спектра. Дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей, ригидности стенок бронхов в сочетании с бифуркациями бронхиального дерева, приводят к образованию турбулентных воздушных потоков и, как следствие, акустических феноменов, регистрируемых при сканировании акта дыхания.

Учитывая чувствительность микрофонов, врач может оценить аускультативные феномены, такие как дыхательные шумы, хрипы, крепитация, в частотных диапазонах, которые невозможно услышать при помощи стетоскопа.

Благодаря возможности записи звука паттерны дыхания пациентов могут быть сохранены и архивированы, что позволяет не только оценить звуковые характеристики в момент регистрации, но и сравнить записи до и после проведенной терапии, а также расширить образовательные возможности студентов, ординаторов, аспирантов и врачей по пульмонологии.

Технология регистрации звука может быть использована для мониторинга эффективности лечебно-профилактических мероприятий у детей.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Асеева Е.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Геппе Н.А. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Малышев В.С. — разработка дизайна исследования, компьютерное и математическое моделирование, математическая и статистическая обработка данных; Бухаров Д.Г. — компьютерное и математическое моделирование, математическая и статистическая обработка данных; Старостина Л.С. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Шаталина С.И. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Aseeva, E.V. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript; Geppe, N.A. — study design development, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript, checking critical content, approval of the manuscript for publication; Malyshev, V.S. — research design development, computer and mathematical modeling, mathematical and statistical data processing; Bukharov, D.G. — computer and mathematical modeling, mathematical and statistical data processing; Starostina, L.S. — study design development, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, writing the text of the manuscript; Shatalina, S.I. — review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 22-21 от 09.12.2021 г.). Законными представителями несовершеннолетних в возрасте до 15 лет и несовершеннолетними участниками исследования в возрасте 15 лет и старше подписано добровольное информированное согласие на участие.

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Minutes No. 22-21 dated 09 December 2021). Legal representatives of children below 15 years of age and minor participants aged 15 years old and over signed the Informed Consent Form.

Об авторах / About the authors

Асеева Елизавета Витальевна / Aseeva, E.V. — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0001-7140-6874>. E-mail: liza.romantseva@yandex.ru

Геппе Наталья Анатольевна / Geppe, N.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435,

Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: gerpe@mail.ru

Малышев Владимир Серафимович / Malyshev, V.S. — д. б. н., к. т. н., профессор кафедры инженерной экологии и охраны труда ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «МЭИ». 111250, Россия, г. Москва, ул. Красноказарменная, д. 14, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9418-7193. E-mail: MalyshevVS@mpei.ru

Бухаров Дмитрий Гермагенович / Bukharov, D.G. — к. т. н., ведущий инженер кафедры инженерной экологии и охраны труда ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «МЭИ». 111250, Россия, г. Москва, ул. Красноказарменная, д.14, стр. 1. E-mail: bukharovdg@yandex.ru

Старостина Лада Сергеевна / Starostina, L.S. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6977-0200. <http://orcid.org/0000-0002-4320-0454>. E-mail: starostina-ls@yandex.ru

Шаталина Светлана Игоревна / Shatalina, S.I. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7308-2768. <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>. E-mail: svetlanashatalina@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Генне Н.А., Малышев В.С., ред. Компьютерная бронхография респираторного цикла. М.: Медиа Сфера; 2016. 108 с. Gerpe N.A., Malyshev V.S., eds. Computer bronchophonography of the respiratory cycle. M.: Mediasphera; 2016. 108 p. (in Russian)
2. Henry B., Royston T.J. Localization of adventitious respiratory sounds. *J. Acoust. Soc. Am.* 2018;143(3):1297. DOI: 10.1121/1.5025842
3. Rao A., Huynh E., Royston T.J., Kornblith A. et al. Acoustic methods for pulmonary diagnosis. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2019;12:221–39. DOI: 10.1109/RBME.2018.2874353
4. Pasterkamp H. The highs and lows of wheezing: a review of the most popular adventitious lung sound. *Pediatr. Pulmonol.* 2018;53(2):243–54. DOI: 10.1002/ppul.23930
5. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Поляков Д.В., Рылова А.К. и др. Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов. Пульмонология. 2022;32(1):118–26. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Polyakov D.V., Rylova A.K. et al. Lung auscultation: pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds. *Pulmonologiya.* 2022;32(1):118–26. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-118-126
6. Koehler U., Hildebrandt O., Kerzel S., Urban C. et al. Atemgeräusche und Atem-Nebengeräusche [Normal and adventitious breath sounds]. *Pneumologie.* 2016;70(6):397–404. DOI: 10.1055/s-0042-106155
7. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjan N., Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015;10(3):158–68. DOI: 10.4103/1817-1737
8. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: МедКом-Про; 2021. 228 с. Gerpe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. M.: MedCom-Pro; 2021. 228 p. (in Russian)
9. Gurung A., Scrafford C.G., Tielsch J.M., Levine O.S. et al. Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2011;105(9):1396–403. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.007
10. Pramono R.X.A., Bowyer S., Rodriguez-Villegas E. Automatic adventitious respiratory sound analysis: a systematic review. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177926. DOI: 10.1371/journal.pone.0177926
11. Yoshida M., Togo R., Ogawa T., Haseyama M. Off-screen sound separation based on audio-visual pre-training using binaural audio. *Sensors (Basel).* 2023;23(9):4540. DOI: 10.3390/s23094540
12. Старостина Л.С., Генне Н.А., Малышев В.С., Валиева С.И. и др. Регистратор респираторных звуков — продолжение инноваций. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021;2:146–51. Starostina L.S., Gerpe N.A., Malyshev V.S., Valieva S.I. et al. Respiratory sound recorder — continued innovation. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2021;2:146–51. (in Russian). DOI: 10.26442/26586630.2021.2.201017
13. Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков. Практическая пульмонология. 2017;4:39–44. Lukina O.F. Pulmonary function tests in children and adolescents. *Practical Pulmonology.* 2017;4:39–44. (in Russian)
14. Ханды М.В., Никифорова Т.И., Артамонова С.Ю., Маркова С.В. Компьютерная бронхофонография и тест на котинин у курящих подростков города Якутска. Медицинский вестник Башкортостана. 2018;13(6):15–19. Khandy M.V., Nikiforova T.I., Artamonova S.Yu., Markova S.V. Computed bronchophonography and cotinine test in smoking adolescents of the city of Yakutsk. *Bashkortostan Medical Journal.* 2018;13(6):15–19. (in Russian)
15. Кожевникова Т.Н., Гривас И.С., Помогаев И.В., Малышев В.С. Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков. Доктор.Ру. 2017;4(133):8–13. Kozhevnikova T.N., Grivas I.S., Pomogayev I.V., Malyshev V.S. The effects of tobacco smoking on respiratory function in children and adolescents. *Doctor.Ru.* 2017;4(133):8–13. (in Russian)
16. Малышев В.С., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л. и др. Опыт использования компьютерной бронхофонографии в педиатрической практике. Медицинский совет. 2019;2:188–93. Malyshev V.S., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L., Dorovskaya N.L. et al. Experience in using computer bronchophonography in paediatric practice. *Medical Council.* 2019;2:183–93. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-188-193
17. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Медицинский совет. 2017;9:70–5. Pavlenko V.A., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. Clinical and diagnostic aspects of prediction of bronchial asthma in early childhood. *Medical Council.* 2017;9:70–5. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75

Поступила / Received: 10.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 10.05.2023



Магнитно-резонансная томография при гипоксически-ишемических поражениях мозга у новорожденных: эволюция взглядов и перспективы развития

П.А. Романов¹, П.Л. Соколов¹✉, А.Г. Притыко¹, Н.В. Чебаненко^{2, 3}

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ООО «Геномед»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: на основе изучения большого объема доступной информации создать представление о применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга у новорожденных, описать имеющиеся алгоритмы исследования, классификации, сферу использования методики и ее информативность при названной патологии.

Основные положения. МРТ давно вошла в привычную практику невропедиатрического стационара. На сегодняшний день обследование по этой методике обладает едва ли не абсолютной значимостью в диагностике перинатальных гипоксически-ишемических поражений мозга. Кроме того, данные МРТ помогают объективизировать эффективность лечебных воздействий и прогнозировать дальнейшее развитие ребенка с перинатальным поражением головного мозга. Существует несколько классификаций МРТ-изменений при гипоксически-ишемических поражениях мозга у новорожденных детей. Они обладают различной чувствительностью к неглубоким, начальным гипоксически-ишемическим изменениям в мозге ребенка, но тем не менее позволяют ориентировочно представить процесс их формирования в динамике в морфологическом аспекте по схеме «перивентрикулярное белое вещество — подкорковые ганглии и зрительный бугор — подкорковые структуры полушарий и кора». Тем самым структуры-мишени гипоксически-ишемического поражения дают возможность выделить основные его паттерны: поражения нейрональных структур, лейкопатии и их сочетание.

Заключение. Исследования МРТ-феноменов как предикторов патологии развития показывают, что повышение детализации увеличивает точность прогноза. Однако имеющиеся данные не позволяют на сегодняшний день сформировать полноценную пространственную модель развития гипоксически-ишемических изменений в мозге новорожденного при усугублении воздействия гипоксического фактора. Видится совершенно необходимым создание трехмерной модели ее формирования в зависимости от времени и интенсивности воздействия ишемического процесса, что позволит разработать морфологически и патофизиологически обоснованную классификацию перинатальных энцефалопатий по гемодинамическому механизму их формирования.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, гипоксия-ишемия, гипоксически-ишемическое поражение мозга, новорожденные, церебральный паралич.

Для цитирования: Романов П.А., Соколов П.Л., Притыко А.Г., Чебаненко Н.В. Магнитно-резонансная томография при гипоксически-ишемических поражениях мозга у новорожденных: эволюция взглядов и перспективы развития. Доктор.Ру. 2023;22(3):51–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-51-55

Magnetic Resonance Imaging in Hypoxic-Ischemic Brain Lesions in Newborns: Evolution of Views and Development Prospects

P.A. Romanov¹, P.L. Sokolov¹✉, A.G. Prityko¹, N.V. Chebanenko^{2, 3}

¹ V.F. Voino-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children; 38 Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation 119619

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

³ LLC Genomed; 8 Podolskoe Highway, build. 5, Moscow, Russian Federation 115093

ABSTRACT

Aim: Based on the study of a large amount of available information, to create an idea of the use of magnetic resonance imaging (MRI) in hypoxic-ischemic brain lesions in newborns, to present the available research algorithms, classifications, the scope of the technique and its information content in the named pathology.

Key points. MRI has long been a common practice in a neuropsychiatric hospital. To date, examination by this method has absolute significance in the diagnosis of perinatal hypoxic-ischemic brain lesions. In addition, MRI data help to objectify the effectiveness of therapeutic interventions and predict the further development of a child with perinatal brain damage. There are several classifications of MRI changes in hypoxic-ischemic brain lesions in newborns. These classifications have varying degrees of sensitivity to the initial hypoxic-ischemic changes in the child's brain, however, allow us to roughly represent the process of their formation in dynamics in the morphological aspect

✉ Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — E-mail: psok.sci@gmail.com



according to the scheme “periventricular white matter — subcortical ganglia and thalamus — subcortical structures of the hemispheres and cerebral cortex”. Thus, the target structures of hypoxic ischemic lesions allow us to identify its main patterns: lesions of neuronal structures, leukopathy, and their combination.

Conclusion. Studies of MRI phenomena as predictors of developmental pathology show that an increase in detail increases the accuracy of the prognosis. However, the available data do not currently allow us to form a spatial model for the development of hypoxic-ischemic changes in the brain of a newborn. It seems necessary to create such a model depending on the time and intensity of the impact of the ischemic process. This will allow developing a morphological and pathophysiological classification of perinatal encephalopathies.

Keywords: magnetic resonance imaging, hypoxia-ischemia, hypoxic-ischemic brain damage, newborns, cerebral palsy.

For citation: Romanov P.A., Sokolov P.L., Prityko A.G., Chebanenko N.V. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischemic brain lesions in newborns: evolution of views and development prospects. Doctor.Ru. 2023;22(3):51–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-51-55

Магнитно-резонансная томография (МРТ) введена в медицинскую практику в конце 1980-х годов. В период до 2014–2015 гг. происходили накопление клинических и экспериментальных данных, создание новых методов, способов обработки сигнала и дополнительных инструментов визуализации. Огромный прогресс совершился в разработке сканеров, возможности которых в настоящее время позволяют учесть интересы, видимо, любого клинициста.

Сегодня мы уже подошли к тому, что появился и прижился термин «рутинное МРТ-исследование». Действительно, МРТ в классическом техническом выражении стала рутинной. Она стала более доступной благодаря увеличению количества произведенных и установленных МРТ-сканеров и снижению стоимости исследования.

Технической основой методики является регистрация колебаний атомов водорода (протонов) в постоянном магнитном поле под действием электромагнитного излучения. Основа визуализационного эффекта — регистрация различной представленности воды в тканях.

На сегодняшний день накоплен богатый клинический опыт, который позволил детально регламентировать процесс нейровизуализационных исследований при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга, в том числе в периоде новорожденности и др. [1–7].

Исследования, проведенные на начальном этапе, заложили основы МРТ-семиотики перинатальных гипоксически-ишемических поражений мозга [3]. История ее изучения знает несколько попыток, или подходов, к упорядочению и классификации перинатальных гипоксически-ишемических поражений мозга. На первом этапе были описаны основные МРТ-феномены гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

L.T.L. Sie и соавт. объединили такого рода изменения в три группы:

- 1) перивентрикулярная лейкомаляция;
- 2) поражения базальных ганглиев и/или таламуса;
- 3) поликистозная энцефалопатия, сопровождающаяся повреждением базальных ганглиев, таламуса и/или коры головного мозга [8].

По мнению J. Valk и соавт., серьезное гипоксическое воздействие у доношенных детей приводит к повреждению серого вещества, особенно базальных ганглиев и таламуса, по типу «селективного нейронального некроза» [9].

M. Rutherford и соавт. описали три стадии, или степени, поражения в зависимости от интенсивности гипоксического воздействия: легкую, среднюю и тяжелую [10].

Нормальный сигнал от задней ножки внутренней капсулы на T1- и T2-взвешенных изображениях и очаговый характер поражений, видимых в базальных ганглиях, типичны для легкого селективного некроза нейронов.

Умеренная форма этого состояния характеризуется более серьезными изменениями сигнала от задней ножки внутрен-

ней капсулы, а очаговые изменения затрагивают заднебоковую часть чечевицеобразного ядра и боковую часть таламуса.

При тяжелой форме селективного нейронального некроза всегда вовлекается задняя ножка внутренней капсулы, а также присутствуют диффузные изменения в базальных ганглиях, которые могут распространяться на средний мозг. В особо тяжелых случаях поражение может переходить на полушария, причем как на кору, так и на подкорковое белое вещество [10].

Есть мнение, что при воздействии тяжелой гипоксии в дополнение к селективному нейрональному некрозу может формироваться полость в белом веществе с вовлечением базальных ганглиев, таламуса и/или коры головного мозга [9].

M. Rutherford и соавт. выделяют и такие паттерны, как изолированное поражение белого вещества головного мозга без элементов селективного нейронального некроза, очаговые ишемические инфаркты в бассейне средней мозговой артерии, чаще слева, и «глобальный ишемический инсульт». Видимо, исходом глобального инсульта является мультикистозная энцефаломалиция, или поликистозная энцефалопатия, описанная L.T.L. Sie и соавт. [8].

Тот же тип поражения описывается F. Cowan и соавт. как «распространяющийся на глубинные структуры, перивентрикулярное белое вещество, кору и подкорку полушарий» [1, 11].

A.J. Barkovich и соавт. в процессе анализа постгипоксических изменений у детей 7–10 дней от рождения разделили полученные данные на четыре группы [12]. В первой группе аномальный сигнал отмечался в основном в глубинных структурах — подкорковых ганглиях и задней ножке внутренней капсулы. Во второй группе аномалии сигналов были в первую очередь корковыми (в глубинных слоях борозд и преимущественно в перироландической области). В третьей аномальным был сигнал в перивентрикулярном белом веществе, а точнее — в белом веществе перивентрикулярной зоны с распространением на белое вещество подкорково-полушарной локализации. В четвертой группе картина включала в себя поражения и глубинных структур, и перивентрикулярного белого вещества, и коры, и подкорки полушарий.

Новый импульс работы по изучению визуализационных особенностей гипоксически-ишемических поражений мозга получили при введении в практику метода терапевтической гипотермии. Основным запросом клиницистов состоял в МРТ-объективизации динамики на фоне лечения для оценки его эффективности. Исследования в этом направлении продолжают по сей день [13], и результатом их являются более глубокая детализация МРТ-изменений, а также увязка полученных данных со стадийностью ишемизации головного мозга при гипоксии.

В последние годы представлены способы оценки данных МРТ головного мозга S.B. Trivedi и соавт. и L.C. Weeke и соавт. [6, 14]. Основным стимулом для их создания стала необходимость количественной, балльной оценки выраженности гипоксически-ишемических изменений в головном

мозге новорожденного не только для объективизации имеющихся на момент исследования изменений, но и для выработки алгоритмов прогнозирования состояния ребенка в отдаленной перспективе (прогноза жизни, степени утраты двигательных и ментальных функций и т. д.).

По S.B. Trivedi и соавт., оценке подлежат пять областей [6]:

1) подкорковые образования, в том числе хвостатое ядро, бледный шар и скорлупа, таламус и задняя ножка внутренней капсулы;

2) белое вещество;

3) кора;

4) мозжечок;

5) ствол мозга.

Выраженность МРТ-изменений подразделяется на легкую, среднюю или тяжелую. МРТ-исследование проводится в трех режимах — стандартных T1 и T2 и DWI. При этом в оценке степени поражения базальных ганглиев режим DWI не используется.

Изменения оцениваются следующим образом:

1 — норма;

2 — легкая очаговая аномалия, поражающая < 25% анатомической области;

3 — умеренная многоочаговая аномалия, поражающая 25–50% анатомической области;

4 — тяжелая распространенная аномалия, поражающая более 50% анатомической области.

Определяется состояние анатомических структур в упомянутых областях слева и справа, и получается по две оценки на каждую анатомическую область и в целом шесть. Предполагается включение в оценку и наличия внутрижелудочкового кровоизлияния.

Система L.C. Weeke и соавт. [14] характеризует повреждение головного мозга в трех областях.

1. Серое вещество глубинной локализации (это при дословном переводе, анатомически корректнее именовать группу глубинными структурами мозга по причине наличия в ней миелинизированного коллектора — внутренней капсулы). Оценке подлежат таламус, базальные ганглии, задняя ножка внутренней капсулы, ствол мозга, перироландическая кора, гиппокамп.

2. Кора и подкорка полушарий. Оценке подлежат кора, белое вещество головного мозга, оптические излучения, мозолистое тело, наличие точечных поражений белого вещества и паренхиматозных кровоизлияний.

3. Мозжечок: оценке подлежат структура мозжечка и наличие либо отсутствие кровоизлияний.

Дополнительно характеризуются (при наличии) внутрижелудочковые, субдуральные кровоизлияния либо признаки сино-венозного тромбоза.

Методика оценки:

0 — отсутствие повреждения;

1 — очаговое (< 50%);

2 — обширное (≥ 50%) одностороннее (1 балл);

3 — обширное (≥ 50%) двустороннее (2 балла).

Итак, в процессе анализа гипоксически-ишемических изменений на МРТ используются следующие ориентиры, наличие изменений в которых позволяет не только группировать клинические случаи, но и классифицировать их по степени тяжести: задняя ножка внутренней капсулы, перивентрикулярное белое вещество, субкортикальное белое вещество больших полушарий, базальные ганглии и зрительный бугор; они выделяются в различные варианты диффузного поражения вещества головного мозга.

При этом L.T.L. Sie и соавт. в качестве «начального уровня» поражения называют перивентрикулярную лейкомаляцию, J. Valk и соавт., F. Cowan и соавт. применяют поражение задней ножки внутренней капсулы как показатель тяжести селективного нейронального некроза. A.J. Barkovich и соавт. выделили три группы гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных и начали сразу с поражений по типу селективного нейронального некроза, отнеся к первой группе «легкие» и «умеренные», по M. Rutherford, случаи, ко второй — изменения в коре больших полушарий. В третью группу они поместили случаи поражения белого вещества перивентрикулярной зоны и совместили их с распространением на белое вещество подкорково-полушарной локализации. Они также выделяют комбинацию поражения и глубинных структур, и перивентрикулярного белого вещества, и коры и подкорки полушарий. «Примерно у 50% новорожденных поражения базальных ганглиев и таламуса могут сочетаться с аномалиями белого вещества» [1, 8, 12].

При этом наиболее подробно топика гипоксически-ишемического поражения представляется при использовании методик S.B. Trivedi и соавт. и L.C. Week и соавт. [6, 14]. Видимо, причиной тому — создание указанных методик для количественной оценки эффективности терапевтического воздействия краниocereбральной гипотермии и прогнозирования объема неврологического дефицита у ребенка на выходе из острого состояния.

Необходимо отметить, что все рассмотренные методики являются по большей части описательными, не предполагая патогенетической основы, прежде всего динамики распространения ишемических изменений в мозге под воздействием гипоксии.

S. Shankaran и соавт. удалось не только выделить морфологические типы гипоксически-ишемического поражения мозговой ткани, но и указать на стадийность в их развитии (эта система оценки именуется также шкалой Национального института здоровья и развития ребенка) [15].

Авторы выделили следующие уровни гипоксически-ишемических изменений по степени их выраженности:

0 — норма;

1А — только минимальные церебральные поражения без вовлечения базальных ганглиев или таламуса либо изменения в передней или задней ножках внутренней капсулы при отсутствии инфаркта зоны водораздела;

1В — более обширные церебральные поражения, не затрагивающие базальные ганглии и таламус, заинтересованность либо инфаркт передней или задней ножки внутренней капсулы;

2А — любой степени выраженности изменения в области базальных ганглиев или таламуса, вовлечение передней или задней ножки внутренней капсулы при отсутствии инфаркта зоны водораздела или каких-либо иных признаков гипоксически-ишемического поражения мозговой ткани;

2Б — вовлечение базальных ганглиев и/или таламуса, наличие инфаркта области водораздела или иных церебральных поражений;

3 — поражение полушарий головного мозга.

Основное своеобразие классификации S. Shankaran и соавт. заключается в том, что это именно классификация, то есть она отражает связь между интенсивностью гипоксически-ишемического воздействия и локализацией и степенью выраженности гипоксически-ишемических изменений на МРТ [15].

Кроме того, «точкой отсчета» патологии для авторов являются «минимальные церебральные поражения без вовлечения базальных ганглиев или таламуса либо изменения

в передней или задней ножке внутренней капсулы при отсутствии инфаркта зоны водораздела», что делает чувствительность данного метода оценки глубины изменений в мозге более высокой. Авторы включили поражения передней ножки внутренней капсулы в число значимых критериев оценки глубины гипоксически-ишемических изменений. Выраженность последних определяется тяжестью перенесенной гипоксии-ишемии, и патогенетическая «цепочка» выстраивается, по представлениям авторов, следующим образом: изменения белого вещества без признаков селективного нейронального некроза — поражения подкорковых ганглиев и таламуса — поражение полушарий головного мозга [16].

В качестве отдельного направления сохраняется прогнозирование функционального дефицита в исходе гипоксически-ишемической энцефалопатии в зависимости от локализации и распространенности изменений в мозге, его изучение начали еще М. Rutherford и соавт. [17].

Как уже указывалось, в последние годы наметилась отчетливая тенденция к использованию данных нейроимиджинга в прогнозировании отдаленного ментального и неврологического дефицита [18–20].

У пациентов с неблагоприятным исходом развития нервной системы аномальные МРТ головного мозга новорожденных встречались значительно чаще ($p < 0,001$), при этом при тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии прогностическое значение МРТ-изменений было более высоким, чем при умеренной [21].

Имеются указания на высокую чувствительность как неонатальной МРТ, так и результатов исследований, выполненных позднее [22].

С целью повышения точности прогнозирования показатели нейроимиджинга сочетаются с данными нейрофизиологических исследований (электроэнцефалограммы, ЭЭГ). Так, «стойкий аномальный фоновый паттерн ЭЭГ до 48 часов в сочетании с аномальными изменениями МРТ в неонатальном периоде считается индикатором плохого прогноза развития нервной системы» [19].

Фоновая амплитудно-интегральная депрессия активности ЭЭГ в возрасте 3 и 4 дней и задержка появления циклической

активности статистически значимо увязываются с выраженными гипоксически-ишемическими изменениями на МРТ и плохим прогнозом развития [20].

Кроме того, для повышения точности прогнозирования данные МРТ сочетаются с объективными и признанными международным сообществом шкалами оценки психомоторного развития, прежде всего Bayley редакции III [23].

По данным S.B. Trivedi и соавт., у 95% детей со значительной выраженностью гипоксически-ишемических изменений на МРТ отмечались низкие показатели в когнитивном, моторном и речевом разделах шкалы Bayley III, высокая частота исходов в церебральный паралич [6, 23].

M.N. Bhroin и соавт. провели сравнительную оценку шкал A.J. Barkovich, S. Shankaran и L.C. Weeke на совпадение с данными шкалы Bayley III [24]. Все три шкалы показали существенную связь с ее моторным и когнитивным разделами, а шкала L.C. Weeke — еще и с речевым. Таким образом, степень детализации гипоксически-ишемических МРТ-изменений повышает прогностическую ценность исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы проследили эволюцию использования данных нейроимиджинга при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях мозга от чисто описательных до классификационных и связанных с определением прогноза дальнейшего развития нервной системы. Основными трендами совершенствования методики на сегодняшний день, позволяющими увеличить ее диагностическую и прогностическую ценность, являются усиление детализации и использование совместно с нейрофизиологическими и дефектологическими оценочными инструментами.

В качестве «последнего штриха» в понимании всех аспектов формирования гипоксически-ишемической энцефалопатии видится совершенно необходимым создание трехмерной модели ее формирования в зависимости от времени и интенсивности воздействия ишемического процесса, что позволит разработать морфологически и патофизиологически обоснованную классификацию перинатальных энцефалопатий по гемодинамическому механизму их формирования.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Романов П.А. — работа с литературными источниками, написание текста обзора; Соколов П.Л. — концепция обзора, редактирование текста, написание текста обзора; Чебаненко Н.В. — работа с литературными источниками, подготовка текста к публикации; Притыко А.Г. — участие в написании текста и редактирование, утверждение рукописи к публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Romanov, P.A. — work with literary sources, writing the text of the review; Sokolov, P.L. — the concept of the review, editing the text, writing the text of the review; Chebanenko, N.V. — work with literary sources, preparation of the text for publication; Prityko, A.G. — writing and editing, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Романов Павел Анатольевич / Romanov, P.A. — заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 5383-2770. E-mail: prc_romanov@mail.ru

Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — д. м. н., ведущий научный сотрудник группы лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 6579-9234. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: psok.sci@gmail.com

Притыко Андрей Георгиевич / Prityko, A.G. — д. м. н., профессор, президент ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 5045-6357. <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>. E-mail: prcprakt@mail.ru

Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог ООО «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cowan F., Rutherford M., Groenendaal F., Eken P. et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361(9359):736–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12658-X
2. Rutherford M., Ramenghi L.A., Edwards A.D., Brocklehurst P. et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):39–45. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70295-9
3. Rutherford M., Srinivasan L., Dyet L., Ward P. et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr. Radiol*. 2006;36(7):582–92. DOI: 10.1007/s00247-006-0164-8
4. Mercuri E., Rutherford M., Barnett A., Foglia C. et al. MRI lesions and infants with neonatal encephalopathy. Is the Apgar score predictive? *Neuropediatrics*. 2002;33(3):150–6. DOI: 10.1055/s-2002-33412
5. Rutherford M.A., Pennock J.M., Counsell S.J., Mercuri E. et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1998;102(2pt1):323–8. DOI: 10.1542/peds.102.2.323
6. Trivedi S.B., Vesoulis Z.A., Rao R., Liao S.M. et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr. Radiol*. 2017;47(11):1491–9. DOI: 10.1007/s00247-017-3893-y
7. Bhagat I., Agarwal P., Sarkar A., Dechert R. et al. Does severity of brain injury on magnetic resonance imaging predict short-term outcome in neonates who received therapeutic hypothermia? *Am. J. Perinatol*. 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1055/s-0041-1730431
8. Sie L.T.L., van der Knaap M.S., Oosting J. et al. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics*. 2000;31(3):128–36. DOI: 10.1055/s-2000-7496
9. Valk J., Vermeulen R.J., van der Knaap M.S. Post-hypoxic-ischemic encephalopathy of neonates. In: van der Knaap M.S., Valk J. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag; 2005:718–48. DOI: 10.1007/3-540-27660-2
10. Rutherford M. The asphyxiated term infant. In: *TMR of the neonatal brain*. Rutherford M., ed. London — Toronto: W.B. Saunders; 2002:99–128.
11. Miller S.P., Ramaswamy V., Michelson D., Barkovich A.J. et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J. Pediatr*. 2005;146(4):453–60. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.12.026
12. Barkovich A.J., Westmark K., Partridge C., Sola A. et al. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *Am. J. Neuroradiol*. 1995;16(3):427–38.
13. Langeslag J.F., Groenendaal F., Roosendaal S.D., de Vries L.S. et al. Outcome prediction and inter-rater comparison of four brain magnetic resonance imaging scoring systems of infants with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Neonatology*. 2022;119(3):311–19. DOI: 10.1159/000522629
14. Weeke L.C., Groenendaal F., Mudigonda K., Blennow M. et al. A novel magnetic resonance imaging score predicts neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *J. Pediatr*. 2018;192:33–40.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.043
15. Shankaran S., Barnes P.D., Hintz S.R., Laptook A.R. et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. 2012;97(6):F398–404. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301524
16. Ba R.-H., Mao J. Correlation between magnetic resonance imaging score and clinical grading in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018;20(2):83–90. (in Chinese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.02.001
17. Rutherford M., Pennock J., Schwieso J., Cowan F. et al. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75(3):F145–51. DOI: 10.1136/fn.75.3.f145
18. Thoresen M., Jary S., Walløe L., Karlsson M. et al. MRI combined with early clinical variables are excellent outcome predictors for newborn infants undergoing therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100885. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100885
19. Wispeleere L.A.D., Ouwehand S., Olsthoorn M., Govaert P. et al. Electroencephalography and brain magnetic resonance imaging in asphyxia comparing cooled and non-cooled infants. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2019;23(1):181–90. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.09.001
20. Shany E., Taha N., Benkovich E., Novoa R. et al. Association of cerebral activity with MRI scans in infants with neonatal encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Eur. J. Pediatr*. 2019;178(6):851–61. DOI: 10.1007/s00431-019-03364-1
21. Fernández I.S., Morales-Quezada J.L., Law S., Kim P. Prognostic value of brain magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J. Child Neurol*. 2017;32(13):1065–73. DOI: 10.1177/0883073817726681
22. Charon V., Proisy M., Bretaudeau G., Bruneau B. et al. Early MRI in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy treated with hypothermia: prognostic role at 2-year follow-up. *Eur. J. Radiol*. 2016;85(8):1366–74. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.05.005
23. Erdi-Krausz G., Rocha R., Brown A., Myneni A. et al. Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: motor impairment beyond cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2021;35:74–81. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.10.005
24. Bhroin M.N., Kelly L., Sweetman D., Aslam S. et al. Relationship between MRI scoring systems and neurodevelopmental outcome at two years in infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr. Neurol*. 2022;126:35–42. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.10.005 

Поступила / Received: 02.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2022



Особенности психологического статуса матерей недоношенных и доношенных детей

М.А. Арустамян ✉, Л.Р. Аветисян, А.О. Котанян, М.Р. Оганян, М.А. Мардяян, А.С. Чопикян

Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Герацци; Республика Армения, г. Ереван

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить психологический статус матерей недоношенных и доношенных детей и их отношение к грудному вскармливанию.

Дизайн: обсервационное исследование.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие женщины на сроке 12 недель беременности, случайным образом отобранные из 5 родильных домов г. Еревана. В исследование включены 268 женщин. После родов сформированы группы матерей доношенных ($n = 239$) и недоношенных ($n = 29$) детей. Анализировались исходные демографические характеристики, медицинские данные о здоровье матери, о беременности и родах, а также медицинские данные новорожденных. У участниц оценивали депрессивные симптомы с помощью шкалы депрессии Бека, а уровень ситуативной и личностной тревожности — с использованием шкалы оценки тревожности Спилбергера — Ханина.

Результаты. Оценка психологического состояния выявляла высокий уровень ситуативной тревожности, который составил $26,7 \pm 1,4$ и $45,8 \pm 1,5$ балла у матерей доношенных и недоношенных соответственно, у матерей недоношенных детей она была значимо более выраженной ($p < 0,05$). Личностная тревожность имела сравнительно инертный характер, значимые различия между группами отсутствовали ($p > 0,05$). Депрессивные симптомы также оказались более выраженными у матерей недоношенных (умеренная депрессия), чем доношенных детей (легкое нарушение настроения): $22,5 \pm 0,8$ против $11,4 \pm 0,9$ балла ($p < 0,01$). У большинства (68,3%) женщин с преждевременными родами наблюдался высокий уровень ситуативной тревожности ($p < 0,01$ для отличия от участниц с доношенными детьми). У женщин, которые были намерены дольше кормить грудью после рождения младенцев, проявления депрессии оказались более выраженными. У матерей доношенных и недоношенных детей отношение к грудному вскармливанию до родов положительно коррелировало с уровнем депрессии по шкале Бека ($r = 0,75$, $p = 0,02$ и $r = 0,68$, $p < 0,01$ соответственно). Степень ситуативной тревожности у матерей недоношенных детей имела корреляцию с длительностью госпитализации ($r = 0,9$, $p = 0,008$).

Заключение. Матери недоношенных детей чаще нуждаются в психологической помощи в связи с высокой выраженностью ситуативной тревожности и депрессивной симптоматики. Грудное вскармливание является прекрасным биологическим инструментом для улучшения взаимодействия матери и ребенка, повышающим психологический комфорт и уменьшающим тревогу и депрессию.

Ключевые слова: преждевременные роды, тревожность, депрессия, взаимодействие матери и ребенка.

Для цитирования: Арустамян М.А., Аветисян Л.Р., Котанян А.О., Оганян М.Р., Мардяян М.А., Чопикян А.С. Особенности психологического статуса матерей недоношенных и доношенных детей. Доктор.Ру. 2023;22(3):56–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-56-60



Psychological Features of Mothers of Premature and Full-term Babies

М.А. Arustamyan ✉, L.R. Avetisyan, A.O. Kotanyan, M.R. Ohanyan, M.A. Mardiyan, A.S. Chopikyan

Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi; 2 Koryun Str., Yerevan, Armenia 0025

ABSTRACT

Aim: To evaluate the psychological peculiarities of mothers of preterm and term birth infants, and their attitude to breastfeeding before and after childbirth.

Design: Observational study.

Materials and methods. The subjects of the research were a pregnant woman at 12-week gestation randomly selected from 5 maternity hospitals in Yerevan. 268 pregnant women were eligible for inclusion in this observational study and created a total group. After birth, mothers were divided into groups of full-term ($n = 239$) and premature ($n = 29$) babies. We analysed baseline demographics, health information of the mother, history of pregnancy and delivery, as well as health information of babies. We assessed the presence of depressive symptoms with a Beck Depression Inventory and situational and individual anxiety levels with the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory.

Results. Assessment of the psychological status demonstrated a high level of state anxiety: 26.7 ± 1.4 and 45.8 ± 1.5 points in mothers of full-term and premature babies, respectively; in mothers of premature babies, the value was significantly higher ($p < 0.05$). Personal anxiety was relatively inert, there were no significant differences between the groups ($p > 0.05$). Depressive symptoms were also more pronounced in preterm mothers (moderate depression) than in term birth mothers (mild mood disturbance): 22.5 ± 0.8 points vs. 11.4 ± 0.9 points ($p < 0.01$). The majority of women (68.3%) who had preterm delivery had a high level of state anxiety ($p < 0.01$ vs. mothers of full-term babies). Women who were ready to breastfeed longer after the baby is born had more marked signs of depression. In mothers full-term and premature babies, the attitude to breastfeeding before delivery demonstrated direct correlation with the level of depression on Beck depression inventory ($r = 0.75$, $p = 0.02$ and $r = 0.68$, $p < 0.01$, respectively). The degree of state anxiety in mothers of premature babies correlated with hospitalisation duration ($r = 0.9$, $p = 0.008$).

Conclusions. Mothers of preterm infants need psychological care based on high level of situational anxiety and depressive symptoms. Breastfeeding is a good biological tool for improved interaction of the mother with her baby; it boosts psychological comfort and reduces anxiety and depression.

Keywords: preterm birth, anxiety, depression, mother-infant interaction.

For citation: Arustamyan M.A., Avetisyan L.R., Kotanyan A.O., Ohanyan M.R., Mardiyan M.A., Chopikyan A.S. Psychological features of mothers of premature and full-term babies. Doctor.Ru. 2023;22(3):56–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-56-60

✉ Арустамян Марине Ареговна / Arustamyan, M.A. — E-mail: manyu77@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды являются серьезной медико-социальной проблемой в Республике Армения. Это одна из основных причин младенческой заболеваемости и смертности, а также источник психологических проблем родителей. Известно, что у матерей недоношенных детей симптомы депрессии, тревожности и посттравматического стресса в среднем более выражены и встречаются чаще, чем у матерей доношенных детей [1–3]. Симптомы депрессии в 2 раза чаще имеют место у матерей недоношенных детей, чем у женщин, дети которых родились в срок [4, 5]. Депрессивную симптоматику наблюдают у 14–63%, а тревожность — примерно у 43% матерей недоношенных детей в отделении интенсивной терапии новорожденных, тогда как у женщин, родивших в срок, эти показатели составляют 10–15% и 15–23% [6–8].

Рождение недоношенного ребенка, безусловно, является фактором стресса для родителей. Доказана зависимость психического развития детей от социально-психологических характеристик матери. Надежное эмоциональное взаимодействие матери и ребенка можно рассматривать как залог духовного благополучия в период его развития и в будущем.

Грудное молоко оказывает многокомпонентное положительное влияние на организм ребенка, особенно недоношенного. Однако важна не только пищевая ценность материнского молока, но и взаимодействие матери с младенцем во время кормления грудью [9, 10], причем оно положительно влияет и на психологическое состояние матери [9].

Цель исследования: оценить психологический статус матерей недоношенных и доношенных детей и их отношение к грудному вскармливанию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали беременные женщины на сроке 12 недель, случайно отобранные в 5 родильных домах г. Еревана; 268 беременных подходили для включения в данное обсервационное исследование. Критериями исключения стали серьезные физические и психологические патологии (например, инвалидность или существенная когнитивная или психологическая дисфункция).

После родов нами сформированы группы доношенных ($n = 239$) и недоношенных ($n = 29$) детей.

Участницы наблюдались с 12 недели беременности до 6 месяцев после родов. Сбор данных проводился с сентября 2015 по август 2018 г. Анализировались следующие характеристики:

- 1) исходные демографические данные (возраст матери, образование, семейное положение, отношение к полу будущего ребенка);
- 2) медицинские данные о здоровье матери, о беременности и родах (число родов, аборт, беременности в анамнезе, особенности течения беременности, наличие токсикоза, хронические заболевания матери и др.);
- 3) медицинские данные новорожденных (срок гестации, балл по шкале Апгар на 1-й минуте, масса, рост и т. д.);
- 4) данные об отношении женщин к грудному вскармливанию.

При первом посещении у всех беременных женщин было взято письменное информированное согласие на участие. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Шкала депрессии Бека

Мы оценивали наличие депрессивных симптомов с помощью шкалы депрессии Бека, женщины заполняли анкету на 10-й день после родов. Шкала Бека, состоящая из 21 пункта, является широко используемым и утвержденным инструментом для оценки депрессивных симптомов [11]. Общий диапазон составляет от 0 до 63 баллов, причем более высокие баллы отражают более тяжелую депрессию. Интерпретация баллов:

- 0–10 — показатели считаются нормальными;
- 11–16 — легкое нарушение настроения;
- 17–20 — пограничная клиническая депрессия;
- 21–30 — умеренная депрессия;
- 31–40 — тяжелая депрессия;
- свыше 40 — крайняя степень депрессии.

Шкала оценки тревожности Спилберга — Ханина

Шкала Спилберга — Ханина состоит из 2 частей по 20 пунктов, оценивающих уровень ситуативной и личностной тревожности.

Тревожность определяется по шкалам от 1 до 4: ситуативная — от «почти никогда» до «почти всегда», а личностная — от «совсем нет» до «очень сильная».

При состоянии тревожности человек воспринимает многие ситуации как опасные, тревожные. Дистресс — реактивное состояние, характеризующее тревогу, напряжение и нервное перенапряжение.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью статистического пакета Statistical Package for the Social Sciences Inc., США, 14.0. Применены параметрические и непараметрические статистические методы. Различия в процентах сравнивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера, а различия средних значений — с помощью t-критерия Стьюдента. Модуль t был равен 2 (доверительный интервал — 95%, $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе с доношенными детьми самой молодой матери было 18 лет, а самой старшей — 42 года, в группе недоношенных — 24 и 46 лет соответственно. Пол ребенка не имел значения для большинства участниц исследования (табл. 1).

В группе матерей доношенных детей невынашивание беременности ранее зафиксировано у 17,1%, в группе матерей недоношенных — у 34,5% (табл. 2).

Средний возраст матерей недоношенных младенцев составил $33,0 \pm 1,6$, матерей доношенных — $31,2 \pm 2,05$ года, средняя продолжительность беременности — $33,3 \pm 2,0$ и $38,5 \pm 1,4$ недели соответственно ($p < 0,05$). Средняя масса доношенных и недоношенных новорожденных — $3191,3 \pm 19,2$ и $2196 \pm 44,9$ г соответственно ($p < 0,01$) (табл. 3).

Отношение матерей к продолжительности кормления грудью до и после родов представлено в таблице 4.

Оценка психологического состояния выявляла высокий уровень ситуативной тревожности (табл. 5), который составил $26,7 \pm 1,4$ и $45,8 \pm 1,5$ балла у матерей доношенных и недоношенных соответственно, у матерей недоношенных детей она была значимо более выраженной ($p < 0,05$). Личностная тревожность имела сравнительно инертный характер, значимые различия между группами отсутствовали ($p > 0,05$).

Депрессивные симптомы также оказались более выраженными у матерей недоношенных (умеренная депрессия),

Таблица 1 / Table 1

**Исходные характеристики
обследованных женщин, n (%)**
Baseline characteristics of study population, n (%)

Характеристика	Матери доношенных детей (n = 239)	Матери недоношенных детей (n = 29)
<i>Уровень образования*</i> ($\chi^2 = 0,252, p > 0,05$)		
Средняя школа	72 (30,1)	10 (34,5)
Среднее профессио- нальное образование	48 (20,1)	6 (20,7)
Высшее образование	117 (49,0)	13 (44,8)
<i>Семейный статус*</i> ($\chi^2 = 3,064, p > 0,05$)		
Замужем	204 (85,4)	22 (75,9)
Не замужем	11 (4,6)	3 (10,3)
Разведена/овдовела	18 (7,5)	4 (13,8)
<i>Количество детей в семье*</i> ($\chi^2 = 1,454, p > 0,05$)		
1	158 (66,1)	21 (72,4)
2	68 (28,5)	5 (17,2)
3 и более	13 (5,4)	2 (6,9)
<i>Отношение к полу ребенка до рождения</i> ($\chi^2 = 0,277, p > 0,05$)		
Пол не имел значения	188 (78,7)	24 (82,8)
Хотела мальчика	42 (17,6)	4 (13,8)
Хотела девочку	9 (3,7)	1 (3,4)
<i>Как изменилось отношение отца к женщине после рождения ребенка?</i> ($\chi^2 = 0,616, p > 0,05$)		
Не изменилось	201 (84,1)	26 (89,7)
Улучшилось	38 (15,9)	3 (10,3)

* Шесть женщин не ответили на вопрос о своем семейном положении, две — об образовании, одна — о количестве детей в семье.

* Six women did not provide an answer to the question about their marital status, two women — about education, and one woman — about number of children in her family.

чем доношенных детей (легкое нарушение настроения) ($p < 0,01$).

По степени ситуативной тревожности мы разделили всех женщин на три группы: низкой, средней и высокой степени (табл. 6). Большинство (68,3%) матерей с преждевременными родами имели высокий уровень ситуативной тревожности ($p < 0,01$ для отличия от участниц с доношенными детьми).

ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины с высоким уровнем индивидуальной тревожности больше нуждаются в поддержке со стороны своего окружения. Уровень личностной тревожности у матерей недоношенных детей постепенно снижается, когда дети больше взаимодействуют с матерью. Некоторые исследователи обнаружили, что возраст матери связан с более выраженными депрессивными симптомами, хотя другие авторы такой связи не выявили [2, 3]. Некоторые исследования также показали более высокий уровень депрессии у незамужних матерей, чем у замужних [12].

Таблица 2 / Table 2

**Акушерский анамнез и характеристика
течения настоящей беременности
и здоровья матерей, n (%)**
Obstetric history and characteristics of the present
pregnancy and mother's health status, n (%)

Характеристика	Матери доношенных детей (n = 239)	Матери недоношенных детей (n = 29)
<i>Количество предыдущих беременностей</i> ($\chi^2 = 31,014, p < 0,05$)		
0	87 (36,4)	13 (44,8)
1	26 (10,9)	12 (41,5)
2	11 (4,6)	3 (10,3)
3 и более	115 (48,1)	1 (3,4)
<i>Количество выкидышей</i> ($\chi^2 = 5,253, p > 0,05$)		
0	198 (82,8)	19 (65,5)
1	22 (9,2)	6 (20,7)
2 и более	19 (8,0)	4 (13,8)
<i>Тип беременности</i> ($\chi^2 = 6,7562, p < 0,05$)		
Случайная	42 (17,6)	11 (38,0)
Планируемая	197 (82,4)	18 (62,0)
<i>Наличие токсикоза</i> ($\chi^2 = 9,001, p < 0,05$)		
Да	54 (22,6)	14 (48,3)
Нет	185 (77,4)	15 (51,7)
<i>Тип родоразрешения</i> ($\chi^2 = 7,733, p < 0,05$)		
Вагинальные роды	205 (85,8)	19 (65,5)
Кесарево сечение	34 (14,2)	10 (34,5)
<i>Самооценка материнского здоровья</i> ($\chi^2 = 2,484, p > 0,05$)		
Удовлетворительная	201 (84,1)	21 (72,4)
Наличие хронического заболевания	38 (15,9)	8 (27,6)

Таблица 3 / Table 3

**Характеристики доношенных
и недоношенных детей, $M \pm m$**
Characteristics of full-term and premature
children, $M \pm m$

Характеристика	Доношенные дети	Недоношенные дети
Рост, см	49,3 $\pm$ 3,6	44,4 $\pm$ 0,28*
Масса, г	3191,3 $\pm$ 19,2	2196 $\pm$ 44,9**
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	8,1 $\pm$ 0,1	6,9 $\pm$ 0,1*
Госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных, дни	1,2 $\pm$ 0,05	9,8 $\pm$ 0,4*

* $P < 0,05$.

** $P < 0,01$.

Таблица 4 / Table 4

Отношение женщин к грудному вскармливанию и тип прикорма, n (%)
Attitude to breastfeeding and type of complementary food, n (%)

Характеристика	Матери доношенных детей (n = 239)	Матери недоношенных детей (n = 29)
<i>Отношение матерей к грудному вскармливанию до родов (планируемый срок кормления) ($\chi^2 = 0,643, p > 0,05$)</i>		
До 3 месяцев	35 (14,6)	5 (17,2)
До 6 месяцев	71 (29,7)	10 (34,5)
До 9 месяцев	65 (27,2)	7 (24,2)
До 12 месяцев	45 (18,9)	5 (17,2)
Более 1 года	23 (9,6)	2 (6,9)
<i>Отношение матерей к грудному вскармливанию после родов ($\chi^2 = 1,328, p > 0,05$)</i>		
Изменилось	65 (27,2)	5 (17,2)
Осталось прежним	174 (72,8)	24 (82,8)
<i>Тип прикорма в 3 месяца ($\chi^2 = 36,59, p < 0,001$)</i>		
Искусственное вскармливание	2 (0,8)	6 (20,7)
Смешанное кормление	37 (15,5)	6 (20,7)
Исключительно грудное вскармливание	200 (83,7)	17 (58,6)

У матерей, которые были намерены дольше кормить грудью после рождения младенцев, проявления депрессии оказались более выраженными. В группах доношенных и недоношенных детей отношение матерей к грудному вскармливанию до родов положительно коррелировало с уровнем депрессии по шкале Бека ($r = 0,75, p = 0,02$ и $r = 0,68, p < 0,01$ соответственно).

Степень ситуативной тревожности у матерей недоношенных детей имела корреляцию с длительностью госпитализации ($r = 0,9, p = 0,008$).

Наши данные показывают, что женщины, родившие недоношенных детей, чаще испытывают депрессивные симптомы и тревожность, чем матери доношенных. Этот результат совпадает с результатами других исследователей [4].

Согласно нашему исследованию, женщины чувствуют себя увереннее в своей роли, участвуя в том, чтобы помочь ребенку справиться с отрицательными эмоциями. Аналогичные результаты зафиксированы и другими авторами [9, 10].

Взаимодействие матери и ребенка при грудном вскармливании особенно важно для недоношенных детей. Лучше организуют режим вскармливания именно матери недоношенных детей, которые чаще обращаются с вопросами о груд-

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Арустамян М.А., Аветисян Л.Р. — разработка концепции и дизайн исследования; Котанян А.О. — сбор и обработка материала; Оганян М.Р. — концептуальный пересмотр, редактирование и утверждение рукописи к публикации; Мардянян М.А., Чоппикян А.С. — статистическая обработка, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Arustamyan, M.A., Avetisyan, L.R. — research concept and design; Kotanyan, A.O. — collection and processing of material; Ohanyan, M.R. — conceptual revision, editing and approval of the manuscript for publication; Mardiyan, M.A., Chopikyan, A.S. — statistical processing, text writing.

Таблица 5 / Table 5

Исходные психологические характеристики женщин изучаемых групп, баллы ($M \pm m$)
Baseline psychological characteristics of women in study groups, points ($M \pm m$)

Характеристики	Матери доношенных детей (n = 239)	Матери недоношенных детей (n = 29)
Ситуативная тревожность	26,7 $\pm$ 1,4	45,8 $\pm$ 1,5*
Личностная тревожность	36,9 $\pm$ 1,7	34,6 $\pm$ 1,5
Депрессивные симптомы	11,4 $\pm$ 0,9	22,5 $\pm$ 0,8**

* $P < 0,05$.

** $P < 0,01$.

Таблица 6 / Table 6

Уровни ситуативной тревожности у матерей доношенных и недоношенных детей, %*
State anxiety levels in groups of full-term and premature babies, %*

Уровень ситуативной тревожности	Матери доношенных детей (n = 239)	Матери недоношенных детей (n = 29)
Низкий	50,5	8,5**
Средний	38,4	23,2**
Высокий	11,1	68,3**

* Низкий уровень — до 30 баллов включительно, средний — 31–44, высокий — 45 баллов и более по шкале Спилбергера – Ханина.

** $P < 0,01$.

* Low level — up to and including 30 points, medium — 31–44 points, high — 45 points and over (State-Trait Anxiety Inventory).

ном вскармливании. Эта информация позволяет сделать вывод о необходимости обучения матерей грудному вскармливанию, на что указывали и другие исследователи [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Матери недоношенных детей имеют более высокий уровень ситуативной тревожности и депрессивной симптоматики и, значит, больше нуждаются в психологической поддержке.

Грудное вскармливание является прекрасным биологическим инструментом для улучшения взаимодействия матери и ребенка, повышающим психологический комфорт и уменьшающим тревогу и депрессию.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Все беременные подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации.

All pregnant women signed voluntary Informed Consent Form for the participation in the study. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Благодарности / Acknowledgements

Мы благодарим всех беременных женщин, а также административный, сестринский и медицинский персонал выбранных для исследования больниц г. Еревана.

We are grateful to all pregnant women as well as to administrative staff, nurses and medical personnel of participating hospitals (Yerevan).

Об авторах / About the authors

Арустамян Марине Ареговна / Arustamyan, M.A. — преподаватель кафедры педиатрии № 1, врач-педиатр Клиники педиатрии № 1 университетского больницы комплекса «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: manyu77@mail.ru

Аветисян Лариса Рафаеловна / Avetisyan, L.R. — проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены и экологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: larisaravetisyan@gmail.com

Котанян Арменуи Осиповна / Kotanyan, A.O. — ассистент профессора кафедры гигиены и экологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: armin-qot@mail.ru

Оганян Марина Рудольфовна / Ohanyan, M.R. — доцент кафедры семейной медицины Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: ohanmara@mail.ru

Мардяян Марине Араатовна / Mardiyan, M.A. — профессор кафедры общественного здравоохранения и организации здравоохранения Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: mmarina87@mail.ru

Чопикян Армине Самвеловна / Chopikyan, A.S. — преподаватель кафедры общественного здравоохранения и организации здравоохранения Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван ул. Корьюна, д. 2. E-mail: arminchopikyan@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brandon D.H., Tully K.P., Silva S.G., Malcolm W.F. et al. Emotional responses of mothers of late-preterm and term infants. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 2011;40(6):719–31. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2011.01290.x
- Ghorbani M., Dolatian M., Shams J., Alavi-Majid H. et al. Factors associated with posttraumatic stress disorder and its coping styles in parents of preterm and full-term infants. *Global J. Health Sci.* 2014;6(3):65–73. DOI: 10.5539/gjhs.v6n3p65
- Gondwe K.W., White-Traut R., Brandon D., Pan W. et al. The role of sociodemographic factors in maternal psychological distress and mother-preterm infant interactions. *Res. Nurs. Health.* 2017;40(6):528–40. DOI: 10.1002/nur.21816
- Bener A. Psychological distress among postpartum mothers of preterm infants and associated factors: a neglected public health problem. *Braz. J. Psychiatry.* 2013;35(3):231–6. DOI: 10.1590/1516-4446-2012-0821
- Gueron-Sela N., Atzaba-Poria N., Meiri G., Marks K. Prematurity, ethnicity and personality: risk for postpartum emotional distress among Bedouin-Arab and Jewish women. *J. Reprod. Infant Psychol.* 2013;31(1):81–93. DOI: 10.1080/02646838.2012.747195
- Dennis C.L., Coghlan M., Vigod S. Can we identify mothers at-risk for postpartum anxiety in the immediate postpartum period using the State-Trait Anxiety Inventory? *J. Affect. Disord.* 2013;150(3):1217–20. DOI: 10.1016/j.jad.2013.05.049
- Miles M.S., Holditch-Davis D., Schwartz T.A., Scher M. Depressive symptoms in mothers of prematurely born infants. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2007;28(1):36–44. DOI: 10.1097/01.DBP.0000257517.52459.7a
- Rogers C.E., Kidokoro H., Wallendorf M., Inder T.E. Identifying mothers of very preterm infants at-risk for postpartum depression and anxiety prior to discharge. *J. Perinatol.* 2013;33(3):171–6. DOI: 10.1038/jp.2012.75
- Corvaglia L., Martini S., Faldella G. Breastfeeding the preterm infant. *J. Pediatr. Neonatal Individ. Med.* 2013;2(2):e020209. DOI: 10.7363/020209
- Walker M. Breastfeeding management for the clinician: using the evidence. Sudbury, Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers; 2010. 719 p.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J. et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961;4:561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Beeghly M., Olson K.L., Weinberg M.K., Pierre S.C. et al. Prevalence, stability, and socio-demographic correlates of depressive symptoms in Black mothers during the first 18 months postpartum. *Matern. Child Health J.* 2003;7(3):157–68. DOI: 10.1023/A:1025132320321
- Milas V., Medimurec M., Rimar Z., Mesić I. Breastfeeding success in low birth weight infants. *Signa Vitae.* 2014;9(1):58–62.
- Björk M., Thelin A., Petersson I., Hammarlund K. A journey filled with emotions — mothers' experiences of breastfeeding their preterm infant in a Swedish neonatal ward. *Breastfeed. Rev.* 2012;20(1):25–31. 

Поступила / Received: 28.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 25.10.2022

Варианты и периодичность эпигенетических влияний на развитие плода

П.Л. Соколов¹✉, Н.В. Чебаненко^{2, 3}

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ООО «Геномед»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать современные исследования вариантов и периодичности эпигенетических влияний на развитие плода. **Основные положения.** Эпигенетические влияния обеспечивают оперативную адаптацию организма к условиям существования. Сразу после оплодотворения происходит первая волна деметилирования, «стирание» метилирующих меток родительских гамет. После имплантации осуществляется первая волна метилирования в бластоцисте. Вторая волна деметилирования проходит в начале гаметогенеза. Выделяются три типа эпигенетического воздействия в процессе онтогенеза. Прямые влияния жизненного опыта относятся к изменениям, которые происходят в жизни человека, и обусловлены «прямым жизненным опытом» его адаптации к условиям существования. Внешние косвенные влияния (трансгенерации) — воздействие эпигенетических изменений, сложившихся в предыдущих поколениях (как внутриутробно, так и постнатально). Очевидно, что внешние косвенные влияния — более быстрый маршрут передачи наследственной информации в сравнении с генными механизмами наследования.

Заключение. Расширение наших представлений об эпигенетике позволяет видеть в ней важнейший механизм адаптации к условиям внешней среды как на уровне организма, так и на популяционном уровне.

Ключевые слова: развитие, эпигенетика, онтогенез, метилирование, гистоновые модификации, ремоделирование хроматина, некодирующие РНК.

Для цитирования: Соколов П.Л., Чебаненко Н.В. Варианты и периодичность эпигенетических влияний на развитие плода. Доктор.Ру. 2023;22(3):61–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-61-64

Options and Periods of Epigenetic Influences on the Development of the Fetus

P.L. Sokolov¹✉, N.V. Chebanenko^{2, 3}

¹ V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children; 38 Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation 119619

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

³ LLC Genomed; 8 Podolskoe Highway, build. 5, Moscow, Russian Federation 115093

ABSTRACT

Aim: To analyze modern research on the variants and frequency of epigenetic effects on fetal development.

Key points. Epigenetic influences provide operational adaptation to the conditions of existence. Immediately after fertilization, the first wave of demethylation, “erasing” of methylation marks of parental gametes. After implantation, the first wave of methylation in blastocyst is carried out. The second wave of demethylation takes place at the beginning of the development of gametes. We know three types of epigenetic effects in the process of ontogenesis: direct influences of life experience refers to changes that occur in human life and caused by “direct life experience” of its adaptation to the conditions of existence. External indirect influences (transgenerations) are an impact of epigenetic changes that have developed in previous generations (both intrauterine and postnatally). Obviously, external indirect influences have a faster route for the transfer of hereditary information in comparison with the genetic mechanisms of inheritance.

Conclusion. Thus, the expansion of our ideas about the epigenetics allows you to see in it the most important mechanism for the adaptation to the conditions of the external environment both on the organism and in the population levels.

Keywords: development, epigenetics, ontogenesis, methylation, histone modifications, chromatin remodeling, noncoding RNAs.

For citation: Sokolov P.L., Chebanenko N.V. Options and periods of epigenetic influences on the development of the fetus. Doctor.Ru. 2023;22(3):61–64. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-61-64

Эпигенетические влияния, как показывает весь опыт их изучения, обеспечивают прежде всего оперативную адаптацию организма к условиям существования. Это определяет активнейшее их участие в процессах пре- и постнатального онтогенеза. В данной статье мы проанализируем современные исследования вариантов и периодичности эпигенетических влияний на развитие плода.

Сразу после оплодотворения происходит первая волна деметилирования, «стирание» метилирующих меток родительских гамет [1–6]. После имплантации осуществляется первая

✉ Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — E-mail: psok.sci@gmail.com



волна метилирования *de novo* в развивающейся бластоцисте, которая стимулирует клеточную дифференциацию [1, 7, 8].

Вторая волна деметилирования проходит в начале гаметогенеза. Первичные половые клетки проходят через деметилирование, которое начинается во время их миграции [9–15]. Вторая волна метилирования намного более продолжительна, при этом необходимо отметить, что мужские гаметы достигают уровня метилирования порядка 90% от имевшегося при рождении, тогда как метилирование ооцитов увеличивается постепенно, в течение длительного времени после рождения, до полового созревания, и лишь тогда снижается примерно до 40% [9, 10, 16].

I. Lacal и R. Ventura [8] определяют три типа эпигенетического воздействия в процессе онтогенеза.

Прямые влияния жизненного опыта (direct epigenetic) относятся к изменениям, которые происходят в жизни человека, и обусловлены «прямым жизненным опытом» его адаптации к условиям существования.

Это подразумевает в том числе динамическую и кратковременную регуляцию экспрессии генов, опосредованную воздействием почти в реальном времени регуляторных белков, называемых факторами транскрипции, например C-FOS, C-JUN, ZENK и CREB.

Гены, кодирующие такие важные функциональные элементы, называются генами немедленного начала, потому что изменение их экспрессии является инициацией всего процесса и запускает каскады адаптивных событий, включая транскрипцию других генов, что в итоге приводит к долгосрочным последствиям. Тем самым осуществляется регуляция активности генов, кодирующих другие функциональные белки, а также различные классы регуляторных элементов, в частности некодирующих РНК, которые могут опосредовать эпигенетические процессы.

Эти процессы протекают особенно динамично в первые месяцы жизни [17, 18] и обеспечивают максимальную напряженность адаптации развивающегося организма к внешним условиям.

Появляется все больше доказательств регулирования некодирующими РНК адаптивных процессов в течение жизни, посредством которого осуществляются прямые влияния жизненного опыта [8, 19].

Прямые и косвенные эпигенетические влияния сильно взаимосвязаны и могут перекрываться на нескольких уровнях в сложной реальной системе. Здесь мы рассматриваем их как дискретные и последовательные только из методических соображений, для ясности.

Внутренние косвенные влияния (within indirect epigenetic) — внутриутробные. Начинаются с момента формирования зиготы и завершаются в момент родов. Они охватывают все эпигенетические изменения, которые синхронно действуют на развивающийся организм. Эти влияния начинаются с того момента, когда зигота уже сформирована и начинает ощущать воздействия внешних (для нее) факторов — всех, которые более или менее косвенно могут повлиять на развитие плода от начала до конца гестации.

Согласно мнению исследователей, указанные эпигенетические изменения передаются из поколения в поколение как эпимутации, в отличие от классических, существенно реже возникающих генетических мутаций [20]. Примечательно, что в этом случае воздействие имеет последствия, которые сохраняются в течение длительного времени, оказывая влияние на судьбу потомков во внутриутробном периоде и, самое главное, в дальнейшей жизни.

Тем не менее некоторые события могут влиять на дальнейшее развитие организма даже в отсроченном периоде. При этом мы можем говорить об эпигенетике лишь тогда, когда зафиксирована модификация гена.

Существует много факторов, индуцирующих эпигенетическое воздействие на плод в процессе беременности. В литературе они описываются как программирование плода [18, 21].

Под программированием плода понимаются все приспособления к внутриутробной среде и особенностям материнского организма, воздействующие на развитие плода (или индуцирующие в нем процессы биологической адаптации) [22–24]. Эти процессы могут повлиять, в частности, на развитие мозга; возможно, они приводят к нервно-психическим расстройствам, таким как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения, биполярное расстройство, большие депрессивные и тревожные расстройства [21, 25].

Эпигенетические факторы, воздействующие на плод во время беременности, подразделяются на материнские и плодные. Из изученных материнских факторов можно назвать погрешности в диете, курение, алкоголизм, гипертонию, недоедание, дефицит микроэлементов, стресс, диабет, токсикоманию и воздействие токсичных веществ, содержащихся в окружающей среде [25–29]. При этом материнский гормональный и иммунный фон может быть изменен присутствием отца, который таким образом оказывает влияние на плод даже во время беременности [30].

К плодным факторам относятся неблагоприятные воздействия на плод: гипоксия (асфиксия), плацентарная недостаточность, недоношенность, низкая масса тела при рождении и лекарства, которые назначаются матери или ребенку в перинатальном периоде [31].

В период внутриутробного развития плацента является важнейшим регулятором состояния плода [32, 33], она была названа «третьим мозгом», связывающим мать и младенца [34].

Материнский кортизол влияет на развитие плода. Повышенные концентрации кортизола на ранних сроках беременности определяют замедление темпов развития на первом году жизни ребенка и более низкие показатели умственного развития после года. Увеличение уровня материнского кортизола на поздних сроках беременности связано с ускоренным развитием когнитивных функций со второго года жизни ребенка. Повышенная тревожность матери во время беременности на ранних сроках независимо ассоциируется с более низкими показателями умственного развития ребенка на первом году жизни. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень материнского кортизола связан с тревогой и программирует развитие ребенка в перспективе постнатального периода [35–38].

При анализе эпигенетических изменений в генах «ответа кортизола» *HSD11B2* и *NR3C1* выявлено, что *HSD11B2* инактивирует кортизол, метаболизируя его до кортизона, защищая младенца от избытка глюкокортикоидов [39].

Метилирование промотора *HSD11B2* ассоциируется со снижением двигательной активности у ребенка [40]. В расширенном исследовании наблюдалась ассоциация между материнской тревогой и метилированием гена *HSD11B2*, которое способствовало развитию гипотонии у детей [41].

NR3C1 кодирует глюкокортикоидный рецептор, экспрессируется в плаценте и участвует в метаболизме материнского кортизола. Наблюдается взаимосвязь между материнской депрессией и метилированием *NR3C1*, проявляющаяся в виде мышечной гипотонии и вялости у ребенка [42].

Исследования на грызунах указывают на роль лептина в регулировании развития нервной системы; на фоне его дефицита в эксперименте наблюдались нарушения развития головного мозга и снижение двигательной активности потомства [43]. Лептин продуцируется плацентой, и синтез его регулируется эпигенетически [44].

В 2014 году обнаружена связь между более высоким уровнем метилирования промотора лептина в плаценте, мышечной гипотонией и проявлениями угнетения центральной нервной системы в раннем послеродовом периоде [45].

Эти наблюдения были статистически значимыми только у мальчиков, что является указанием на половой диморфизм эпигенетических влияний.

Эпигенетической регуляции в процессе пренатального нейроонтогенеза подвергаются такие нейротропные процессы, как обмен кортизола, серотонина и лептина.

Внешние косвенные влияния (across indirect epigenetic, трансгенерации) — воздействие эпигенетических изменений, сложившихся в предыдущих поколениях (как внутриутробно, так и постнатально).

Очевидно, что внешние косвенные влияния — более быстрый маршрут передачи наследственной информации в сравнении с геными механизмами наследования.

Это изменяет наше представление об эволюции, направляя его от привычного и непоколебимого дарвинизма в сторону представлений Жана Батиста Ламарка. Тем не менее в настоящий момент наши знания о механизмах такого рода передачи наследственной информации явно недостаточны.

К косвенным влияниям можно отнести последствия голода в Нидерландах в 1944 году, в частности развитие у потомков мальчиков, переживших этот период, ожирения, снижения толерантности к глюкозе и ишемической болезни сердца [46]. В некоторых из подобных случаев 60 лет спустя выявлены изменения в метилировании ДНК [47].

Имеются указания на то, что риск заболеваний выше в тех случаях, когда дети, перенесшие голод в раннем возрасте, по прошествии многих лет, в зрелости, употребляли высококалорийную пищу [48].

Трансгенерационная передача последствий психической травмы изучена у потомков выживших в Холокосте, ветеранов боевых действий и в семьях беженцев [49]. Так, у потомков беженцев из охваченного войной Вьетнама в третьем поколении выявлен более высокий риск развития психических заболеваний [50].

Согласно устоявшимся представлениям, воздействующие на организм беременной женщины внешние факторы не просто влияют на первое поколение, они оказывают влияние на его половые клетки, а значит, и на второе поколение. Поэтому при анализе наследственности мы можем сделать выводы об эпигенетической природе тех или иных фенотипических проявлений только при изучении их в третьем поколении.

Воздействие на мужскую зародышевую линию проявляется уже в первом поколении, то есть передача наследственной информации через мужские половые клетки вдвое динамичнее, чем передача через женские, что определяет половой диморфизм эпигенетических влияний [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение наших представлений об эпигенетике позволяет видеть в ней важнейший механизм адаптации к условиям внешней среды как на уровне организма, так и на популяционном уровне. Современный взгляд на индивидуальную изменчивость организма в процессе его формирования во многом возвращает нас к забытым уже понятиям диатезов и конституциональных особенностей, что отражается в таких современных трендах, как персонифицированная медицина, т. е. понимание индивидуальных особенностей пациента и учет их при анализе патогенеза и прогнозировании реакции на терапию.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Соколов П.Л. — разработка концепции обзора, редактирование, проверка критически важного содержания, написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Чебаненко Н.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи к изданию.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Sokolov, P.L. — development of the concept of the review, editing, checking critical content, writing the text of the article, approval of the manuscript for publication; Chebanenko, N.V. — review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — д. м. н., ведущий научный сотрудник группы лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 6579-9234. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: psok.sci@gmail.com

Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог ООО «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Seisenberger S., Peat J.R., Hore T.A., Santos F. et al. Reprogramming DNA methylation in the mammalian life cycle: building and breaking epigenetic barriers. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013;368:20110330. DOI: 10.1098/rstb.2011.0330
- Zeng Y., Chen T. DNA methylation reprogramming during mammalian development. *Genes (Basel)*. 2019;10(4):257. DOI: 10.3390/genes10040257
- Hill P.W.S., Leitch H.G., Requena C.E., Sun Z. et al. Epigenetic reprogramming enables the transition from primordial germ cell to gonocyte. *Nature*. 2018;555(7696):392–6. DOI: 10.1038/nature25964
- SanMiguel J.M., Bartolomei M.S. DNA methylation dynamics of genomic imprinting in mouse development. *Biol. Reprod.* 2018;99(1):252–62. DOI: 10.1093/biolre/iay036
- Ispada J., da Fonseca Junior A.M., Santos O.L.R., Bruna de Lima C. et al. Metabolism-driven post-translational modifications of H3K9 in early bovine embryos. *Reproduction*. 2021;162(3):181–91. DOI: 10.1530/REP-21-0134
- Chu M., Yao F., Xi G., Yang J. et al. Vitamin C rescues in vitro embryonic development by correcting impaired active DNA demethylation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:784244. DOI: 10.3389/fcell.2021.784244

7. Breton-Larivière M., Elder E., McGraw S. DNA methylation, environmental exposures and early embryo development. *Anim. Reprod.* 2019;16(3):465–74. DOI: 10.21451/1984-3143-AR2019-0062
8. Lacal I., Ventura R. Epigenetic inheritance: concepts, mechanisms and perspectives. *Front. Mol. Neurosci.* 2018;11:292. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00292
9. Zhao H., Chen T. Tet family of 5-methylcytosine dioxygenases in mammalian development. *J. Hum. Genet.* 2013;58:421–7. DOI: 10.1038/jhg.2013.63
10. Wu H., Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell.* 2014;156(1–2):45–68. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.019
11. Kurimoto K., Saitou M. Germ cell reprogramming. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2019;135:91–125. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2019.04.005
12. Song H., Wang L., Chen D., Li F. The function of pre-mRNA alternative splicing in mammal spermatogenesis. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16(1):38–48. DOI: 10.7150/ijbs.34422
13. Guo Z., Zhang L., Li Y., Wu S. et al. Expression profiling of the Kdm genes in scallop *Patinopecten yessoensis* suggests involvement of histone demethylation in regulation of early development and gametogenesis. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2020;243–4:110434. DOI: 10.1016/j.cbpb.2020.110434
14. Ellis P.J.I., Griffin D.K. Form from function, order from chaos in male germline chromatin. *Genes (Basel).* 2020;11(2):210. DOI: 10.3390/genes11020210
15. Gui Y., Yuan S. Epigenetic regulations in mammalian spermatogenesis: RNA-m6A modification and beyond. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021;78(11):4893–905. DOI: 10.1007/s00018-021-03823-9
16. Yamazaki T., Hatano Y., Taniguchi R., Kobayashi N. et al. Editing DNA methylation in mammalian embryos. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(2):637. DOI: 10.3390/ijms21020637
17. Jawahar M.C., Murgatroyd C., Harrison E.L., Baune B.T. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin. Epigenetics.* 2015;7:122. DOI: 10.1186/s13148-015-0156-3
18. Maccari S., Polese D., Reynaert M., Amici T. et al. Early-life experiences and the development of adult diseases with a focus on mental illness: the human Birth theory. *Neuroscience.* 2017;342:232–51. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.042
19. Wang T., Zhang J., Xu Y. Epigenetic basis of lead-induced neurological disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(13):4878. DOI: 10.3390/ijerph17134878
20. Sarkis P. Molecular mechanisms of epigenetic inheritance: possible evolutionary implications. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020;97:106–15. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.06.005
21. Faa G., Manchia M., Pintus R., Gerosa C. et al. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defect. Res. C Embryo Today.* 2016;108:207–23. DOI: 10.1002/bdrc.21139
22. Rasmussen J.M., Thompson P.M., Entringer S., Buss C. et al. Fetal programming of human energy homeostasis brain networks: issues and considerations. *Obes. Rev.* 2022;23(3):e13392. DOI: 10.1111/obr.13392
23. van den Heuvel M.I. Intergenerational transmission of childhood adversity-related risk: fetal brain programming as potential mechanism. *Biol. Psychiatry Cogn. Neuroimaging.* 2021;6(4):385–6. DOI: 10.1016/j.bpsc.2021.01.008
24. Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., Грибакин С.Г. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии. Лечение и профилактика. 2020;10(1):29–35. Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., Грибакин С.Г. Metabolic programming and epigenetics in pediatrics. *Treatment and Prevention.* 2020;10(1):29–35. (in Russian)
25. Lautarescu A., Craig M.C., Glover V. Prenatal stress: effects on fetal and child brain development. *Int. Rev. Neurobiol.* 2020;150:17–40. DOI: 10.1016/bs.im.2019.11.002
26. Al-Gubory K.H. Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development. *Reprod. Biomed. Online.* 2014;29(1):17–31. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.03.002
27. Van den Bergh B.R.H., van den Heuvel M.I., Lahti M., Braeken M. et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020;117:26–64. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003
28. Соколов П.Л., Притыко А.Г., Чебаненко Н.В., Романов П.А. Непрямой путь генетического влияния на формирование фенотипа церебрального паралича: геном и толерантность к гипоксии. *Российский медицинский журнал.* 2019;25(5–6):328–34. Sokolov P.L., Prityko A.G., Chebanenko N.V., Romanov P.A. An indirect pathway for genetic influence on the formation of the cerebral palsy phenotype: genome and hypoxia tolerance. *Russian Medical Journal.* 2019;25(5–6):328–34. (in Russian). DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-328-334
29. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Романов П.А. Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей. *Доктор.Ру.* 2021;20(10):68–72. Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Romanov P.A. Epigenetic factors in hypoxic-ischemic brain affections in children. *Doctor.Ru.* 2021;20(10):68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-68-72
30. Todrank J., Heth G., Restrepo D. Effects of in utero odorant exposure on neuroanatomical development of the olfactory bulb and odour preferences. *Proc. Biol. Sci.* 2011;278(1714):1949–55. DOI: 10.1098/rspb.2010.2314
31. Hunter D.S., Hazel S.J., Kind K.L., Owens J.A. et al. Programming the brain: common outcomes and gaps in knowledge from animal studies of IUGR. *Physiol. Behav.* 2016;164(ptA):233–48. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.06.005
32. Maccani M.A., Marsit C.J. Epigenetics in the placenta. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009;62(2):78–89. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00716.x
33. Rosenfeld C.S. The placenta-brain-axis. *J. Neurosci. Res.* 2021;99(1):271–83. DOI: 10.1002/jnr.24603
34. Yen S.S. The placenta as the third brain. *J. Reprod. Med.* 1994;39(4):277–80.
35. Valsamakis G., Papatheodorou D., Chalarakis N., Manolikaki M. et al. Maternal chronic stress correlates with serum levels of cortisol, glucose and C-peptide in the fetus, and maternal non chronic stress with fetal growth. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;114:104591. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104591
36. Wang W.S., Guo C.M., Sun K. Cortisol regeneration in the fetal membranes, a coincidental or requisite event in human parturition? *Front. Physiol.* 2020;11:462. DOI: 10.3389/fphys.2020.00462
37. McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;12(12):CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub4
38. Hodyl N.A., Stark M.J., Meyer E.J., Lewis J.G. et al. High binding site occupancy of corticosteroid-binding globulin by progesterone increases fetal free cortisol concentrations. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;251:129–35. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.034
39. Lester B.M., Conradt E., Marsit C.J. Epigenetic basis for the development of depression in children. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2013;56(3):556–65. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318299d2a8
40. Marsit C.J., Maccani M.A., Padbury J.F., Lester B.M. Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome. *PLoS One.* 2012;7(3):e33794. DOI: 10.1371/journal.pone.0033794
41. Galbally M., Watson S.J., Lappas M., de Kloet E.R. et al. Fetal programming pathway from maternal mental health to infant cortisol functioning: the role of placental 11beta-HSD2 mRNA expression. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;127:105197. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105197
42. Bromer C., Marsit C.J., Armstrong D.A., Padbury J.F. et al. Genetic and epigenetic variation of the glucocorticoid receptor (NR3C1) in placenta and infant neurobehavior. *Dev. Psychobiol.* 2013;55(7):673–83. DOI: 10.1002/dev.21061
43. Bouret S.G. Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res.* 2010;1350:2–9. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.04.011
44. Gambino Y.P., Maymó J.L., Pérez Pérez A., Calvo J.C. et al. Elsevier Trophoblast Research Award lecture: molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells — focus on leptin expression. *Placenta.* 2012;33(suppl.):S63–70. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.12.001
45. Lesseur C., Armstrong D.A., Murphy M.A., Appleton A.A. et al. Sex-specific associations between placental leptin promoter DNA methylation and infant neurobehavior. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:1–9. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.012
46. Veenendaal M.V.E., Painter R.C., de Rooij S.R., Bossuyt P.M. et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–1945 Dutch famine. *BJOG.* 2013;120(5):548–53. DOI: 10.1111/1471-0528.12136
47. Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D., Putter H. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(44):17046–9. DOI: 10.1073/pnas.0806560105
48. Schulz L.C. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(39):16757–8. DOI: 10.1073/pnas.1012911107
49. Kellermann N.P. Epigenetic transmission of holocaust trauma: can nightmares be inherited? *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2013;50(1):33–9.
50. Vaage A.B., Thomsen P.H., Rousseau C., Wentzel-Larsen T. et al. Paternal predictors of the mental health of children of Vietnamese refugees. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2011;5:2. DOI: 10.1186/1753-2000-5-2
51. Qiu J. Epigenetics: unfinished symphony. *Nature.* 2006;441(7090):143–5. DOI: 10.1038/441143a

Поступила / Received: 18.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2022

Оптимизация функционального состояния сердечно-сосудистой системы детей, испытавших стресс военных действий

А.М. Левчин¹, И.Б. Ершова², А.Г. Роговцова² ✉

¹ Ростовский государственный медицинский университет; Россия, г. Ростов-на-Дону

² Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки; Россия, г. Луганск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы детей младшего школьного возраста, испытавших стресс военных действий.

Дизайн: проспективное когортное нерандомизированное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 730 детей: 239 детей основной группы проживали на территориях, где проводились активные боевые действия; школьники контрольной группы (491 ребенок) проживали на территориях, где боевые действия не проводились. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы изучали путём расчёта и определения показателей пробы Мартине–Кушелевского.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что восстановление ЧСС после пробы Мартине–Кушелевского у младших школьников, находящихся в мирных условиях проживания, происходило быстрее, чем у детей, испытавших стресс военных действий ($p < 0,05$). Первичное исследование детей, испытавших стресс военных действий, позволило установить не только более пролонгированное время восстановления артериального давления ($p < 0,001$), но и гендерные отличия. Исследование, проведенное повторно, на фоне внедренной комплексной интеграционной программы выявило достоверное ($p < 0,05$) снижение значений пульсового артериального давления во всех подгруппах.

Заключение. У младших школьников, испытавших воздействие активных боевых действий, способность сердечно-сосудистой системы восстанавливаться после дозированной физической нагрузки резко снижена; выявленные особенности функционирования у детей необходимо учитывать во время проведения уроков физкультуры в школе.

Ключевые слова: дети, младший школьный возраст, сердечно-сосудистая система, проба Мартине–Кушелевского.

Для цитирования: Левчин А.М., Ершова И.Б., Роговцова А.Г. Оптимизация функционального состояния сердечно-сосудистой системы детей, испытавших стресс военных действий. Доктор.Ру. 2023;22(3):65–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-65-69

Optimization of the Functional State of the Cardiovascular System of Children Who Have Experienced the Stress of Military Operations

A.M. Levchin¹, I.B. Ershova², A.G. Rogovtsova² ✉

¹ Rostov State Medical University; 29 Nakhichevsky per., Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

² Lugansk State Medical University named after St. Luke; 1g Block of the 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Russian Federation 291045

ABSTRACT

Aim: To study the specific functional condition of the cardiovascular system in primary school-aged children who experienced stress from military actions.

Design: Prospective cohort non-randomised study.

Materials and methods. There were 730 children under observation: 239 children of the main group lived in the territories where active hostilities took place; the younger schoolchildren of the control group (491 children) lived in territories where military operations were not carried out. The functional state of the cardiovascular system was studied by calculating and determining the parameters of the Martinet–Kushelevsky sample.

Results. The study showed that the recovery of heart rate after the Martinet–Kushelevsky test in younger schoolchildren who were in peaceful living conditions occurred faster than in children who experienced the stress of military operations ($p < 0.05$). The initial study of children who experienced the stress of military operations allowed us to establish not only a longer recovery time of blood pressure ($p < 0.001$), but also gender differences. The study conducted repeatedly, against the background of the integrated integration program, revealed a significant ($p < 0.05$) decrease in pulse blood pressure values in all subgroups.

Conclusion. In younger schoolchildren who have experienced the effects of active hostilities, the ability of the cardiovascular system to recover after dosed physical activity is sharply reduced; the identified features of the functioning of the CCC in children must be taken into account during physical education lessons at school.

Keywords: children, primary school age, cardiovascular system, Martinet–Kushelevsky test.

For citation: Levchin A.M., Ershova I.B., Rogovtsova A.G. Optimization of the functional state of the cardiovascular system of children who have experienced the stress of military operations. Doctor.Ru. 2023;22(3):65–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-65-69

✉ Роговцова Алена Геннадиевна / Rogovtsova, A.G. — E-mail: alemi.stetsenko.2020@mail.ru



ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многочисленность научных работ в отношении влияния стресса военных действий на организм человека, проблеме последствий их воздействия на здоровье детей посвящены единичные публикации [1–4]. Вопросы относительно особенностей становления и развития ребёнка в условиях вооружённых конфликтов в настоящее время крайне актуальны для многих стран мира, в том числе для России. Наблюдения педиатров, психотерапевтов, психологов указывают на пагубное влияние на здоровье детей стресса боевых действий, способствующего нарушениям психического и физического развития, не говоря уже летальных исходах от бомбардировок [5, 6]. По данным Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ), только за последнее десятилетие в военных конфликтах были убиты 2 млн детей. Кроме того, от 4 до 5 млн детей получили инвалидность; 12 млн детей лишились жилья, более 1 млн стали сиротами¹.

Военные действия не могут не влиять на неокрепшую психику ребёнка. Так, по данным статистики, у более чем 10 млн детей, подвергшихся этому стрессу, развилось посттравматическое стрессовое расстройство. Пролонгированный и сильный психоэмоциональный стресс приводит к дисбалансу симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, который сопровождается нарушением вегетативного гомеостаза. Как результат нарушается регуляция многих органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы (ССС). Это проявляется изменением ряда функциональных показателей: ЧСС, уровня артериального давления (АД) и др. ССС часто оценивают как индикатор адаптационных процессов и функционального состояния организма в целом [7–9].

В связи с изложенным, **целью** нашего исследования стало изучение особенностей функционального состояния ССС детей младшего школьного возраста, испытавших стресс военных действий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 730 младших школьников: 239 детей составили основную группу, 491 ребенок — контрольную. Дети основной группы проживали на территории Луганской Народной Республики (ЛНР), где проходили активные боевые действия. Дети контрольной группы проживали на территориях, где боевые действия не проводились.

Критерии включения детей в исследование:

- дети младших классов, проживающие на территориях боевых действий;
- дети младших классов, эвакуированные из мест боевых действий.

Критерии исключения:

- органические поражения;
- острое респираторное заболевание;
- период обострения хронических заболеваний.

Обе группы были разделены на две подгруппы. Дети 1-й подгруппы основной группы были эвакуированы в Ростов-на-Дону, дети 2-й подгруппы (по разным причинам) оставались на территории ЛНР. Дети 1-й подгруппы контрольной группы постоянно проживали в Ростове-на-Дону. Дети 2-й подгруппы контрольной группы проживали на территориях ЛНР, где активные боевые действия не проводились. Гендерное распределение детей, вошедших в исследование, по подгруппам отражено в *табл. 1*.

Дети основной группы были включены в комплексную психолого-педагогическую, медико-оздоровительную, социально-реабилитационную интеграционную программу, включающую медицинское, психологическое и социальное сопровождение детей, а также их семей, при поддержке прикреплённых специалистов организаций, подведомственных Министерству здравоохранения, образования и социального обслуживания. Данная программа была разработана и внедрена на территории ЛНР и Ростова-на-Дону.

Комплексные реабилитационные интеграционные мероприятия включали межведомственные взаимодействия медицинских и психолого-педагогических специалистов, а также специалистов социальных служб. Все дети осматривались педиатрами, врачами функциональной диагностики, реабилитологами, психотерапевтами, инфекционистами с последующим направлением к другим узким специалистам в зависимости от выявленных нарушений.

Наблюдение проводилось по индивидуальному графику для каждого ребёнка (с интервалом консультаций 1 мес и чаще) в соответствии с состоянием, а также показателями здоровья. Систематизированное диагностическое обследование включало осмотр, объективную оценку физического и психического развития, антропометрические и функциональные исследования (мониторирование АД, кардиоинтервалография, спирография, ЭЭГ, реография, электрогастроэнтерография, УЗИ) и служило базисом для организации и формирования реабилитационных мероприятий командой специалистов.

Медицинско-оздоровительный блок находился в тесном взаимодействии (обмен данными и рекомендациями) с психолого-педагогическим блоком, который включал оценку уровня психофизиологического развития ребенка и организацию индивидуального образовательного маршрута с учетом индивидуальных особенностей младших школьников.

Психокоррекционная работа заключалась в проведении занятий по коррекции эмоционально-волевых, коммуникативно-поведенческих и личностных нарушений, выявленных у ребенка. Разрабатывались методические рекомендации, направленные на коррекцию выявленных нарушений с последующим ознакомлением других специалистов междисциплинарной команды с анализом полученных данных, а также их включением в коррекционную работу. Кратность занятий и объем психодиагностического инструментария подбирались индивидуально для каждого ребёнка в зависимости от его психофизиологического состояния и формы организации восстановительного процесса.

Сопровождение социальными сотрудниками (кураторами), формирующими индивидуальный план профилактики.

Таблица 1 / Table 1

Гендерное распределение младших школьников по подгруппам Gender distribution of primary school-aged children into groups

Группа	Подгруппа	Мальчики	Девочки
Основная (n = 239)	1-я	61	67
	2-я	58	53
Контрольная (n = 491)	1-я	121	115
	2-я	129	126

¹ ЮНИСЕФ официальный сайт. URL: <http://www.unicef.ru>

тической работы по организации помощи семье и ребёнку для их социальной адаптации и реабилитации, обеспечивало как социально-правовую поддержку, так и разработку путей преодоления проблем, помощь в решении социальных вопросов обеспечения.

Функциональное состояние ССС изучали путём расчёта и определения показателей пробы Мартине–Кушелевского, которая предусматривает выполнение 20 приседаний за 30 с [10]. Оценивали ЧСС, систолическое и диастолическое АД до и после пробы. ЧСС определяли за равные 10 секундные интервалы в первые и последние 10 с на 1, 2, 3 и 4-й минутах восстановительного периода, полученное значение умножали на 6 для определения показателей ЧСС в течение 1 мин. Величины САД и ДАД измеряли между 11-й и 49-й секунда-

ми каждой минуты восстановительного периода. Кроме того, рассчитывали показатель качества реакции (ПКР).

Сравнительный анализ оценок функциональной пробы производили с помощью U-критерия Манна–Уитни, позволяющего использовать внутригрупповые проверки достоверности различий, в программе «Statistica v. 10.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление ЧСС после пробы у младших школьников, находящихся в мирных условиях проживания, происходило быстрее, чем у детей, испытывавших стресс военных действий. В обеих подгруппах детей перед началом комплексных интеграционных программ время восстановления ЧСС было в 2 раза длиннее в сравнении с подгруппами контроля (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Реакция сердечно-сосудистой системы у детей младшего школьного возраста, проживавших на территориях боевых действий, на пробу Мартине–Кушелевского Cardiovascular system reaction in primary school-aged children who lived in the areas of military operations (Martinet-Kushelevskiy test)

Показатель	Основная группа (n = 239)		Контрольная группа (n = 491)
	первое исследование	второе исследование	
Мальчики			
Время восстановления ЧСС, мин	3,79 ± 0,52***	2,25 ± 0,39***&&2	1,75 ± 0,28
	3,82 ± 0,69***	2,86 ± 0,48***&	1,82 ± 0,36
Время восстановления АД, мин	3,96 ± 0,40***Д	2,10 ± 0,38***&&2	1,92 ± 0,48
	3,99 ± 0,67***Д	3,15 ± 0,42***&	1,89 ± 0,46
Прирост ЧСС, %	71,93 ± 7,71***	54,35 ± 7,42***&&2	49,54 ± 7,68
	70,98 ± 7,98***	60,81 ± 7,61***&	50,81 ± 6,13
Прирост систолического АД, мм рт. ст.	28,41 ± 4,28***Д	14,07 ± 2,8***&&2	12,00 ± 2,73
	29,01 ± 5,43***Д	20,38 ± 5,62***&Д	11,93 ± 3,46
Изменение диастолического АД, мм рт. ст.	3,48 ± 0,69	2,34 ± 0,45	1,69 ± 0,24
	3,46 ± 0,51	2,37 ± 0,36	1,66 ± 0,48
Прирост пульсового АД, мм рт. ст.	73,83 ± 8,42***Д	58,19 ± 7,73&2	55,48 ± 8,78
	73,46 ± 9,84***Д	64,81 ± 8,49***&Д	56,38 ± 7,43
ПКР, усл. ед.	0,36 ± 0,05**	0,50 ± 0,06&&	0,55 ± 0,07
	0,35 ± 0,06**	0,49 ± 0,05&&	0,52 ± 0,06
Девочки			
Время восстановления ЧСС, мин	3,96 ± 0,39***	2,29 ± 0,43***&&2	1,87 ± 0,31
	3,99 ± 0,79***	2,91 ± 0,53***&&	1,89 ± 0,36
Время восстановления АД, мин	3,55 ± 0,42***	2,09 ± 0,29***&&2	2,00 ± 0,45
	3,59 ± 0,51***	3,05 ± 0,47***&	1,98 ± 0,61
Прирост ЧСС, %	73,78 ± 8,76***	55,00 ± 6,11***&&2	51,70 ± 5,59
	72,33 ± 7,89***	61,92 ± 8,43***&&	52,94 ± 6,81
Прирост систолического АД, мм рт. ст.	22,38 ± 3,63***	12,99 ± 1,98&&	11,73 ± 2,98
	21,96 ± 2,99***	14,05 ± 3,47&	11,64 ± 3,05
Изменение диастолического АД, мм рт. ст.	-4,92 ± 0,31	-3,68 ± 0,49	-2,67 ± 0,19
	-4,84 ± 0,68	-3,71 ± 0,48	-2,71 ± 0,46
Прирост пульсового АД, мм рт. ст.	64,31 ± 7,02**	55,26 ± 7,17&&	54,51 ± 6,98
	64,79 ± 8,21**	57,01 ± 7,58&	54,97 ± 7,12
ПКР усл. ед.	0,38 ± 0,05**	0,51 ± 0,07&&	0,53 ± 0,08
	0,36 ± 0,06**	0,50 ± 0,06&&	0,51 ± 0,07

Примечание. В числителе — дети 1-й подгруппы; в знаменателе — дети 2-й подгруппы; *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 по сравнению с контролем; &p < 0,05, &&p < 0,01, &&&p < 0,001 по сравнению с первым исследованием; ²p < 0,05 по сравнению с 2-й подгруппой; ^Δp < 0,05 — статистическая разница с девочками.

Note. Numerator — children from sub-group 1; denominator — children from sub-group 2; *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 vs. controls; &p < 0,05, &&p < 0,01, &&&p < 0,001 vs. first study; ²p < 0,05 vs. sub-group 2; ^Δp < 0,05 — statistical difference vs. girls.

Повторное исследование показало эффективность проведенных мероприятий. Однако, если у школьников начальных классов, оставшихся в регионе обстрелов, показатели восстановления составили $2,86 \pm 0,48$ мин у мальчиков и $2,91 \pm 0,53$ мин у девочек, то у детей, эвакуированных за пределы военных действий, — $2,25 \pm 0,39$ и $2,29 \pm 0,43$ мин соответственно, что статистически значимо быстрее.

Время восстановления АД после пробы к исходному уровню также приходило быстрее у младших школьников, проживающих в мирных условиях, что указывает на хорошее качество функционирования ССС (нормотонический тип реакции). Первичное исследование детей, испытывавших стресс военных действий, позволило установить не только более пролонгированное время восстановления АД у мальчиков (в 2 раза) и у девочек (в 1,8 раза) (гипертонический тип реакции), но и гендерные отличия. Так, у мальчиков обеих подгрупп основной группы мы наблюдали статистически значимые более высокие показатели времени восстановления АД ($3,96 \pm 0,40$ мин в 1-й и $3,99 \pm 0,67$ мин во 2-й) (астенический тип реакции) по сравнению с девочками ($3,55 \pm 0,42$ и $3,59 \pm 0,51$ мин соответственно). Разработанная комплексная программа реабилитации позволила оптимизировать показатели восстановления АД в обеих подгруппах. Вместе с тем нужно отметить, что у детей, оставшихся на территории боевых действий, время восстановления АД так и не достигло уровней контрольной подгруппы (дистонический тип реакции), в отличие от эвакуированных младших школьников.

Дальнейшее исследование показателей пробы Мартине–Кушелевского позволило оценить прирост пульса, который в контрольных подгруппах соответствовал благоприятному уровню реакции ССС на нагрузку (табл. 2). Изменения ЧСС у младших школьников, испытывавших влияние военных действий, до вхождения в комплексную реабилитационную программу соответствовали допустимому уровню реакции ССС и были в 1,4–1,5 раза больше, чем в группе контроля (гипотонический тип реакции). Проведение реабилитационных мероприятий способствовало снижению прироста пульсового АД и нивелированию статистической разницы данных показателей у эвакуированных детей с таковыми в подгруппах контроля. Значения прироста пульсового АД у детей, оставшихся на территории проведения активных боевых действий, также оптимизировались, однако были статистически значимо выше как у мальчиков ($60,81 \pm 7,61\%$), так и у девочек ($61,92 \pm 8,43\%$) по сравнению с соответствующими подгруппами контроля ($50,81 \pm 6,13$ и $52,94 \pm 6,81\%$ соответственно).

Исследованием также установлено, что прирост систолического АД после функциональной нагрузочной пробы у детей, находившихся в зонах боевых действий, возрастал более чем 2 раза по сравнению с младшими школьниками, находящимися на мирных территориях, что свидетельствует о дистоническом типе реакции и является проявлением склонности детей к вегетоневрозам и нейроциркуляторной дистонии в связи с длительным пребыванием в стрессовых условиях военных действий. Более детальный ана-

лиз показал наличие в основной группе гендерных различий. Так, если у девочек разница с соответствующими подгруппами составила 1,9 раза, то у мальчиков — 2,4 раза. Проведение комплексной интеграционной программы способствовало улучшению реакции ССС на нагрузку в виде прироста систолического АД и нивелированию статистически значимой разницы с соответствующими подгруппами контроля, кроме подгруппы мальчиков, проживающих на территории военных действий.

Анализ динамики показателей диастолического АД не выявил отличий в значениях всех подгрупп на протяжении всего периода наблюдения.

Прирост пульсового АД у девочек младших классов, испытывавших воздействие военных действий, после пробы был выше по сравнению с показателями подгрупп контроля на $7,78$ – $9,8$ мм рт. ст., у мальчиков — на $17,08$ – $18,35$ мм рт. ст., что обусловило статистическую разницу в гендерном разрезе. Исследование, проведенное повторно, на фоне внедренной комплексной интеграционной программы выявило достоверное ($p < 0,05$) снижение значений пульсового АД во всех подгруппах. Однако в подгруппе мальчиков, находящихся на территориях обстрелов пульсовое АД оставалось выше $64,81 \pm 8,49$ мм рт. ст.) по сравнению с подгруппой контроля ($56,38 \pm 7,43$ мм рт. ст.) и в сравнении показателями девочек ($57,01 \pm 7,58$ мм рт. ст.), находящимися в аналогичных условиях.

ПКР ССС на физическую нагрузку у детей основных подгрупп при первоначальном исследовании был снижен в 1,5 раза в сравнении с подгруппами контроля. При этом уровень снижения был идентичен как у мальчиков, так и у девочек. Повторное исследование на фоне проводимых комплексных мероприятий показало их эффективность и статистически значимое повышение уровня ПКР во всех подгруппах основной группы ($p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволили нам сделать следующие выводы:

1. У младших школьников, испытывавших воздействие активных боевых действий, способность ССС восстанавливаться после дозированной физической нагрузки резко снижена, имеет место дистонический тип реакции.
2. Динамика показателей при выполнении пробы Мартине–Кушелевского детьми младших классов, испытывавшими стресс войны, свидетельствует о том, что работа их ССС малоэффективна при значительных энергетических затратах, что указывает на недостаточную функциональную способность сердца.
3. Проведение комплексных интеграционных восстановительных мероприятий более эффективно при эвакуации детей из зоны боевых действий.
4. Выявленные особенности функционирования ССС у детей, испытывавших воздействие активных боевых действий, необходимо учитывать при проведении уроков физкультуры в школе.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Левчин А.М. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Ершова И.Б. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Роговцова А.Г. — отбор детей для исследования, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Levchin, A.M. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data,

writing the text of the manuscript; Ershova, I.B. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Rogovtsova, A.G. — selection of children for research, review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов.

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients.

Об авторах / About the authors

Левчин Артём Михайлович / Levchin, A.M. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 9001-3886. <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>. E-mail: temalg@mail.ru

Ершова Ирина Борисовна / Ershova, I.B. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. 291045, Россия, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, д. 1г. eLIBRARY.RU SPIN: 3764-3550. <https://orcid.org/0000-0002-6662-5500>. E-mail: irina-ershova@mail.ru

Роговцова Алёна Геннадиевна / Rogovtsova, A.G. — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. 291045, Россия, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, д. 1г. eLIBRARY.RU SPIN: 5831-3821. <https://orcid.org/0000-0003-3432-1171>. E-mail: alemi.stetsenko.2020@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ершова И.Б., Глушко Ю.В. Психовегетативный статус у детей младшего школьного возраста с посттравматическим стрессовым расстройством. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016;8(2):95–99. Ershova I.B., Glushko Yu.V. Psychovegetative status in primary school children with post-traumatic stress disorder. Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University. 2016;8(2):95–99. (in Russian)
2. Ковалевская А.П. Влияние экстремальной ситуации военного конфликта на эмоциональное состояние детей дошкольного возраста. Вестник Вятского государственного университета. 2020;(2):142–149. Kovalevskaya A.P. The influence of an extreme situation of a military conflict on the emotional state of preschool children. Bulletin of Vyatka State University. 2020;(2):142–149. (in Russian)
3. Брoфман В.В., Мастерoв Б.М., Текoева З.С. Место страха в картине детской психотравмы: особенности выражения страха «угрозы» и страха «последствий» в рисунках детей, переживших теракт (лонгитюдное исследование последствий бесланской трагедии). Современное дошкольное образование. 2018;(5):26–37. Brofman V.V., Masters B.M., Tekoeva Z.S. The place of fear in the picture of child psychotrauma: features of the expression of fear of "threat" and fear of "consequences" in the drawings of children who survived the terrorist attack (longitudinal study of the consequences of the Beslan tragedy). Modern Preschool Education. 2018;(5):26–37. (in Russian)
4. Ершова И.Б., Ширина Т.В., Гончарова Т.А. Формирование показателей сенсорной функции детей в условиях военных действий в зависимости от вида вскармливания. Медико-социальные проблемы семьи. 2017;22(1):71–77. Ershova I.B., Shiota T.V., Goncharova T.A. Formation of indicators of sensory function of children in the conditions of military operations depending on the type of feeding. Medical and social problems of the family. 2017;22(1):71–77. (in Russian)
5. Глушко Ю.В., Ершова И.Б. Особенности церебрального кровотока у младших школьников, оказавшихся в экстремальных условиях. Доктор.Ру. 2018;(11):21–26. Glushko Yu.V., Ershova I.B. Features of cerebral blood flow in younger schoolchildren who found themselves in extreme conditions. Doctor.Ru. 2018;(11):21–26. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-21-26
6. Ершова И.Б., Глушко Ю.В. Заболеваемость детей младшего школьного возраста с посттравматическим стрессовым расстройством. Педиатр. 2017;8(4):26–31. Ershova I.B., Glushko Yu.V. Morbidity of primary school children with post-traumatic stress disorder. Pediatrician. 2017;8(4):26–31. (in Russian). DOI: 10.17816/PED8426-31
7. Мaлюкoвa Т.И. Реакция сердечно-сосудистой системы на стрессовые воздействия. Современные проблемы науки и образования. 2020;(6):195. Malyukova T.I. Reaction of the cardiovascular system to stressful effects. Modern problems of science and education. 2020;(6):195. (in Russian)
8. Зиганьшина А.В. Сердечно-сосудистая система — показатель уровня физиологического состояния человека. Forcipe. 2019;(4):864–869. Ziganshina A.V. The cardiovascular system is an indicator of the level of the physiological state of a person. Forcipe. 2019;(4):864–869. (in Russian)
9. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Белогурова Е.А. и др. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы при эмоциональном стрессе в зависимости от маскулинно-фемининных свойств личности. Педиатр. 2018;(6):51–56. Nikolaev V.I., Denisenko N. P., Belogurova E.A. et al. Features of the functioning of the cardiovascular system under emotional stress, depending on masculine-feminine personality traits. Pediatrician. 2018;(6):51–56. (in Russian)
10. Чекалова Н.Г., Мaтвеевa Н.А., Силкин Ю.Р. и др. Методы исследования и оценки функциональных резервов организма детей и подростков: методические указания. Н. Новгород; 2009:6–8. Chekalova N.G., Matveeva N.A., Silkin Y.R. et al. Methods of research and evaluation of functional reserves of the body of children and adolescents: methodical instructions. Nizhniy Novgorod; 2009:6–8. (in Russian) 

Поступила / Received: 12.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 26.02.2023



Социальные и метаболические факторы риска артериальной гипертензии у подростков

Ю.Р. Костюченко¹, Т.В. Потупчик²✉, Л.С. Эверт^{1,3}, Е.С. Паничева², Ю.А. Дубровский³,
Е.И. Усольцева³, Н.И. Лосева³

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Красноярск

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

³ ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»; Россия, г. Абакан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности социальных и метаболических показателей у подростков с артериальной гипертензией (АГ), оценить их информативную значимость и величину вклада в риск развития данной патологии.

Дизайн: сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. Проведено обследование 504 подростков 12–17 лет (мальчиков и девочек) — пациентов детского отделения с АГ и без АГ. Первый этап включал анализ медико-биологических, социальных и метаболических показателей (анкетирование, лабораторные, клиничко-функциональные исследования), 2-й этап — оценку информативной значимости и степени участия показателей в качестве факторов риска АГ.

Результаты. Из 504 обследованных АГ диагностирована у 86 (17,06%) подростков, из них — у 41 (47,7%) АГ 1 степени, у 45 (52,3%) — АГ 2 степени. Социальные факторы риска АГ, ассоциированные с характеристиками семьи: степень брачности родителей — временное сожительство (ОШ = 3,36), профессия отца — рабочий (ОШ = 3,14), образование отца — среднее специальное (ОШ = 2,25), девиантная семья (ОШ = 2,78), семья медико-социального риска (ОШ = 1,87). Метаболические предикторы риска АГ: наличие дислипидемии (ОШ = 1,95), гиперхолестеринемии (ОШ = 2,62), гипертриглицеридемии (ОШ = 2,21), повышенное содержание липопротеидов очень низкой плотности (ОШ = 1,87) и липопротеидов низкой плотности (ОШ = 2,14).

Заключение. Наряду с традиционными, необходимо выявление и коррекция социально обусловленных и метаболических факторов риска АГ для оптимизации диагностики и профилактики данной патологии у подростков.

Ключевые слова: подростки, артериальная гипертензия, факторы риска, социальные факторы, липидный спектр.

Для цитирования: Костюченко Ю.Р., Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Паничева Е.С., Дубровский Ю.А., Усольцева Е.И., Лосева Н.И. Социальные и метаболические факторы риска артериальной гипертензии у подростков. Доктор.Ру. 2023;22(3):70–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-70-75



Social and Metabolic Risk Factors for Arterial Hypertension in Adolescents

Yu.R. Kostyuchenko¹, T.V. Potupchik²✉, L.S. Evert^{1,3}, E.S. Panicheva², Yu.A. Dubrovsky³,
E.I. Usoltseva³, N.I. Loseva³

¹ Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

³ Khakass State University named after N.F. Katanov; 92 Lenin Str., build. 1, Abakan, Russian Federation 655017

ABSTRACT

Aim: to study the features of social and metabolic indicators in adolescents with arterial hypertension (AH), to assess their informative significance and the magnitude of their contribution to the risk of developing this pathology.

Design: a comparative clinical study of patients.

Materials and Methods: The object of the study was adolescents aged 12–17 years (boys and girls) with and without AH. The 1st stage included the analysis of biomedical, social and metabolic indicators, the 2nd stage included an assessment of the informative significance and degree of participation of indicators as risk factors for AH. Methods: questioning, laboratory, clinical and functional, statistical. Examination program: verification of AH and its severity; association of AH with functional somatic disorders; features of biomedical, social and metabolic indicators; assessment of the significance and contribution of indicators as risk factors for AH.

Results. Of the 504 examined, AH was diagnosed in 86 (17.06%) adolescents, of which 47.7% (41 people) had grade 1 AH and 52.3% (45 people) had grade 2 AH. Social risk factors for hypertension associated with family characteristics: the degree of marriage of parents — temporary cohabitation (OR = 3.36), father's profession — worker (OR = 3.14), father's education — secondary special (OR = 2.25), deviant family (OR = 2.78), family at medical and social risk (OR = 1.87). Metabolic predictors of the risk of AH: the presence of DLP (OR = 1.95), HChS (OR = 2.62), HTG (OR = 2.21), Hyper-β-ChS (OR = 1.87) and Hyper-pre-β-ChS (OR = 2.14).

✉ Потупчик Татьяна Витальевна / Potupchik T.V. — E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Conclusion. Along with traditional ones, it is necessary to identify and correct socially determined and metabolic risk factors for AH in order to optimize the diagnosis and prevention of this pathology in adolescents.

Keywords: adolescents, arterial hypertension, risk factors, social factors, lipid spectrum.

For citation: Kostyuchenko Yu.R., Potupchik T.V., Evert L.S., Panicheva E.S., Dubrovsky Yu.A., Usoltseva E.I., Loseva N.I. Social and metabolic risk factors for arterial hypertension in adolescents. Doctor.Ru. 2023;22(3):70–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-70-75

ВВЕДЕНИЕ

Проблема артериальной гипертензии (АГ) в России приобрела особую остроту вследствие чрезвычайно широкой распространённости заболевания и неуклонного роста сердечно-сосудистых осложнений, стойко лидирующих в структуре смертности взрослого населения страны. АГ встречается у трети взрослого населения и является одним из важнейших факторов риска ишемической болезни сердца и мозгового инсульта [1–3]. В педиатрии эта проблема остается одной из приоритетных, что связано с распространенностью АГ в детско-подростковой популяции и высокой вероятностью ее трансформации в ишемическую и гипертоническую болезни взрослых [4–7].

По данным последних эпидемиологических исследований отмечается значительный рост как высокого нормального артериального давления (АД), так и АГ среди детей и подростков. В наибольшей степени это относится к подросткам, при этом АГ выявляется у 4–22% обследованных в зависимости от их возраста и избранных критериев [4, 8, 9]. Резкий рост распространенности АГ в мире обусловлен увеличением числа детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Установлено, что индекс массы тела является наиболее важным фактором, определяющим значение уровня АД у детей и подростков [8, 10–13]. Кроме того, значимыми факторами риска формирования эссенциальной АГ у детей считают наследственную предрасположенность, избыток соли в рационе ребенка, низкую двигательную активность и др. [8, 14–19].

Формирование АГ у детей и подростков детерминировано различными по значимости факторами (медико-биологическими, этническими, экологическими, социально-гигиеническими), высокой концентрацией «традиционных» факторов риска. Вместе с тем следует отметить малочисленность и разрозненность данных, касающихся изучения социально-психологических и метаболических факторов риска развития АГ у детей и подростков. Количественная оценка степени участия традиционных и психосоциальных факторов риска в развитии АГ в детском возрасте до сих пор проводилась в единичных исследованиях и разработана крайне недостаточно [20].

Актуальным является изучение распространенности и поиск основных факторов риска развития АГ, раннее выявление больных детей и подростков, определение клинических особенностей течения болезни у детей для создания системы многофакторной, индивидуально-ориентированной профилактики данной патологии.

Цель исследования — изучение особенностей социальных и метаболических показателей у подростков с АГ, оценка их информативной значимости и величины вклада в риск развития данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с дизайном запланированного нами сравнительного клинического исследования объектом исследования были 504 подростка 12–17 лет (мальчики и девочки) — пациенты дневного стационара педиатрического отделения клиники НИИ МПС. Основную группу составили подростки с АГ,

группу сравнения — подростки без АГ. На 1-м этапе в группах сравнения проведен анализ медико-биологических, социальных и метаболических показателей, на 2-м этапе оценены информативная значимость и степень участия изученных показателей в качестве факторов риска АГ. Программа обследования включала изучение у подростков с наличием и отсутствием АГ частоты встречаемости, структуры и особенностей клинических проявлений различных видов функциональных соматических расстройств: синдрома вегетативной дисфункции, рецидивирующих головных болей, рецидивирующих болей в животе, болей в спине (дорсалгий), астенического синдрома, синкопальных состояний, панических расстройств; изучение медико-биологических (возраст, пол, наследственность) и социальных (медико-демографический и социально-экономический статус семьи) факторов; исследование показателей липидного спектра сыворотки крови; анализ и количественную оценку степени влияния изученных показателей и их информативную значимость в качестве факторов риска развития АГ.

В работе использована классификация АГ у детей, разработанная экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России [21]. Оценка уровня АД осуществлялась по таблицам процентильного распределения АД с учетом возраста, пола и роста. В качестве нормальных рассматривали значения систолического и диастолического АД ниже 90%, высокими считали значения от 95% и выше, уровень систолического и диастолического АД в пределах 90–94% расценивался как «высокое нормальное АД». По результатам углубленного обследования дети были разделены на основную группу с АГ (с выделением двух подгрупп — АГ 1 степени и АГ 2 степени) и группу сравнения с нормальным АД. Критериями включения детей в группу с АГ было наличие у детей систолического и/или диастолического АД $\geq 95\%$.

Сбор информации о наличии у подростков функциональных соматических расстройств осуществляли методом анкетирования. Анкетный опрос проводили после получения письменного информированного согласия на участие в обследовании родителей детей младше 15 лет или самих пациентов в возрасте старше 15 лет. Для выявления и верификации клинических вариантов функциональных соматических расстройств (психосоматических синдромов) использовали скрининговую анкету и критерии, разработанные С.Ю. Терещенко (2013) [22]. Оценивали наличие у детей синдрома вегетативной дисфункции, рецидивирующих головных болей, рецидивирующих болей в животе, болей в различных отделах позвоночника (шейном, грудном, поясничном) — дорсалгий, астенического синдрома и панических расстройств.

Для верификации вида цефалгии использовали диагностический алгоритм, разработанный на основе международной классификации головной боли (2018) [23]. Частоту головной боли оценивали по следующим критериям: за последние 3 месяца голова болела не чаще 1 раза в месяц или не болела вообще — нет рецидивирующих головных болей, голова болела от 1 до 15 раз в месяц — эпизодическая головная боль напряжения (ГБН), голова болела чаще

15 раз в месяц — хроническая ГБН. Частоту болей в животе и спине (шейном, грудном и поясничном отделе позвоночника) оценивали по следующим критериям: в течение последних 3 месяца боли не беспокоили — нет рецидивирующих болей в животе и/или болей в спине, боли беспокоили 1–2 раза в месяц — редкие боли, чаще 2 раз в месяц — частые боли в животе и/или спине.

Наличие астенического синдрома и панических расстройств верифицировали после предварительной оценки (в баллах) диагностически значимых для них признаков. Для астенического синдрома максимальное количество баллов составляло 21, при сумме баллов < 10 диагноз астенического синдрома исключался, при сумме баллов ≥ 10 — выставлялся. При оценке наличия или отсутствия панических расстройств максимальная сумма баллов составляла 13, при ее величине < 4 — этот диагноз исключался, при величине суммы баллов ≥ 4 делали заключение о наличии у обследуемого панических расстройств.

Показатели липидного спектра сыворотки крови определяли с использованием автоанализатора «АА-2» («Technikon») по стандартным методикам, рекомендованным лабораторией стандартизации биохимических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины».

Риск развития АГ у детей оценивали согласно рекомендациям О.Ю. Ребровой (2002) по показателям отношения шансов (ОШ) — ОШ события (развития АГ) в группе с факторами риска к шансам этого же события в другой группе (без факторов риска), для определения величины ОШ использовали формулу: $OШ = (A/B)/(C/D)$ [24]. Кроме того, рассчитывали значения доверительных интервалов (ДИ) для ОШ. Статистическую значимость различий между двумя группами оценивали по величине минимальных и максимальных значений ДИ для ОШ.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 3 от 10.02.2022).

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с применением пакета программ «Statistica 12.0 for Windows». Результаты представлены в виде процентной доли. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовали критерий χ^2 Пирсона, а для малых выборок — двусторонний точный критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 504 обследованных подростков АГ диагностирована у 86 (17,06%) человек, из них — у 41 (47,7%) — АГ 1 степени и у 45 (52,3%) — АГ 2 степени. Среди обследованных с АГ было больше мальчиков, АГ чаще регистрировалась в возрасте 15 и 17 лет. При оценке уровня физического развития установлено, что подростки с высоким физическим развитием чаще встречались в группе с АГ. Подростки с АГ отличались более частой встречаемостью дисгармоничного развития за счет избытка массы тела. Подростки с АГ чаще имели низкую или удовлетворительную школьную успеваемость. У них реже имели место проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани и синкопальные состояния в анамнезе. Подростки с АГ чаще имели указания на перинатальное поражение ЦНС в анамнезе, сочетанную цереброспинальную натальную травму и синдром внутричерепной гипертензии.

Известно, что пограничные психические расстройства могут возникать на любой стадии формирования АГ. На начальных

этапах встречаются преимущественно невротоподобные (чаще в молодом возрасте) и психопатоподобные состояния. В клинической картине при этом отмечаются раздражительность, повышенная утомляемость, неустойчивое, временами тревожное настроение. Больные жалуются на частые головные боли, головокружение, тяжесть в голове, боли в области сердца, эпизоды учащенного сердцебиения, снижение памяти, физической и умственной работоспособности, нарушение сна (сон поверхностный, с пробуждениями) [25, 26].

В структуре головной боли у обследованных нами подростков с АГ преобладала вторичная (на фоне высокого АД) ГБН и частая эпизодическая ГБН без повышенной чувствительности перикраниальных мышц. Сочетание мигрени с другими видами головной боли и частая эпизодическая ГБН с повышенной чувствительностью перикраниальных мышц также чаще регистрировались у подростков с АГ.

Подростки с АГ чаще имели родственников (родителей, бабушек, дедушек), страдающих АГ и ишемической болезнью сердца. Значительно выше была у подростков с АГ и концентрация основных (традиционных) факторов риска: высокого индекса массы тела, низкой двигательной активности, курения и гиперурикемии.

К наиболее важным патогенным социокультурным влияниям относятся низкий социально-экономический статус, безработица, статус иммигранта и беженца, дискриминация по расовым, этническим, гендерным (половым) и культурным признакам, непредсказуемые социальные перемены [27, 28].

По типу семьи (отдельная или в составе семейной группы) группы обследованных подростков с наличием и отсутствием АГ различий практически не имели. Несколько чаще в группе с АГ встречались неполные или смешанные семьи. Вдовствующие, в составе неполных отдельных семей и семьи с неродным родителем и сводными детьми чаще были в группе обследованных с АГ. Семьи детей с АГ чаще были среднететными (2 ребенка), в их составе чаще были хронические и часто болеющие члены семьи в сравнении с семьями подростков без АГ. В группе с АГ был несколько выше уровень повторных браков среди родителей, чаще регистрировался факт временного сожительства.

По уровню материальной обеспеченности в группе с АГ была несколько больше численность семей, имеющих средний и выше среднего уровень достатка. Матери подростков с АГ чаще имели среднее и неполное среднее образование, а отцы — среднее специальное образование. В подавляющем большинстве семей работали оба (2/3) или один (1/3) из родителей, статистически значимых различий по показателю трудовой занятости в сравниваемых группах не выявлено. По социальному статусу семьи подростков как с АГ, так и без АГ были преимущественно семьями служащих (56,9 и 52,8%) или рабочих (33,3 и 22,4% соответственно), значительных различий по анализируемому показателю не отмечено.

Наиболее частым видом трудовой деятельности матери была служба в государственном учреждении или частное предпринимательство, реже — учреждение образования, здравоохранения и предприятия торговли. Самым частым местом работы отца были государственное учреждение и частное предпринимательство. Анализ условий труда матери и отца показал, что наиболее частыми неблагоприятными факторами были сменный характер труда и охлаждение, реже регистрировались другие профессиональные вредности. Значимых различий в группе с АГ и без АГ не установлено. Бытовые условия детей с АГ чаще, чем в группе без АГ, характеризовались как удовлетворительные и реже — как хорошие.

В генезе АГ неоспорима роль психической травмы (острой или хронической). ЦНС (на неосознанном и сознательном уровнях) непрерывно «прокачивает» через себя определенный поток информации. Количественный дефицит (депривация) или избыток информации (перегрузка) ведут к патологии. Наибольшее значение имеет качество (содержание) психической информации:

- огромная значимость для большинства людей (стихийные бедствия, катастрофы, войны, экономические и политические потрясения);
- значимость для определенных групп людей (например, клиенты разорившегося банка);
- большинство событий имеют локальную или индивидуальную патогенную значимость (смерть близкого человека, развод родителей, ссора и т.д.).

Психотравмирующие события можно разделить на чрезвычайные и обыденные. Первые обладают интенсивностью, достаточной для преодоления природных барьеров психической адаптации. Вторые оказывают патогенное воздействие вследствие избирательной уязвимости личности. Мелкие негативные события (неприятности, неурядицы) при их масштабированном воздействии на личность также могут становиться патогенными факторами. Однако не только нежелательные жизненные перемены, но и отсутствие желательных перемен может приобретать патогенные свойства [29, 30].

В нашем исследовании анализ наличия и характера острых и хронических психических травм во взаимосвязи с АГ показал, что чаще как острые (29,1 и 6,9%), так и хронические (44,2 и 10,3% соответственно) психотравмы в анамнезе имели подростки с АГ по сравнению с группой без АГ. В структуре острых психотравмирующих ситуаций преобладали такие причинные факторы, как смерть близкого человека (24,0 и 13,8%), развод родителей (48,0 и 31,0%) и крупные ссоры ребенка с родителями или с близкими друзьями (28,0 и 55,2% соответственно).

Сердечно-сосудистая система является индикатором адаптационно-приспособительных реакций целостного организма [31]. Р.М. Баевским (1997) предложены четыре уровня адаптации организма к условиям окружающей среды: удовлетворительная адаптация, состояние напряжения механизмов адаптации, состояние неудовлетворительной адаптации и срыв адаптации [32]. Нами выявлен высокий уровень напряжения адаптационных механизмов у подростков с АГ, о чем свидетельствовал более высокий удельный вес неудовлетворительной адаптации или ее срыва в данной группе.

Метаболическими особенностями подростков с АГ являлась атерогенная направленность липидного спектра крови в виде наличия гиперхолестеринемии (20,7 и 9,1%), гипертриглицеридемии (34,2 и 19,1%) и повышенного содержания липопротеидов очень низкой плотности (35,4 и 20,5%), а также более частая встречаемость низкого содержания антиатерогенной липидной фракции — гипоальфахолестеринемии (22,2 и 17,5%) и большая частота высокого содержания липопротеидов низкой плотности (26,8 и 16,4% соответственно).

Значимыми медико-биологическими факторами риска развития АГ у подростков являлось наличие у них синдрома вегетативной дисфункции симпатикотонического типа (ОШ = 3,97; 95% ДИ 2,12–7,43), высокого индекса массы тела (ОШ = 6,96; 95% ДИ 3,64–13,36), высокое физическое развитие (ОШ = 3,10; 95% ДИ 1,55–6,21), дисгармоничное с избытком массы тела развитие (ОШ = 11,13; 95% ДИ 5,85–21,25), ускоренное половое развитие (ОШ = 5,03; 95% ДИ

3,47–7,30). Фактором риска развития АГ является и наличие в анамнезе у подростка последствий перинатального поражения ЦНС (ОШ = 2,13; 95% ДИ 1,61–2,83), наследственная отягощенность по данному заболеванию — АГ у матери (ОШ = 2,87; 95% ДИ 1,48–5,55), АГ у отца (ОШ = 2,88; 95% ДИ 1,96–4,24), АГ у родственников второй степени родства — бабушек и/или дедушек (ОШ = 1,89; 95% ДИ 1,18–3,02).

Диагностически значимыми в развитии АГ у подростков оказались следующие социальные факторы, ассоциированные с особенностями семьи, в которой проживает подросток: степень брачности родителей — временное сожительство (ОШ = 3,36; 95% ДИ 1,45–7,80), профессия отца — рабочий (ОШ = 3,14; 95% ДИ 1,41–6,99), образование отца — среднее специальное (ОШ = 2,25; 95% ДИ 1,24–4,09), проживание подростка в девиантной семье (ОШ = 2,78; 95% ДИ 1,01–7,66) или семье медико-социального риска (ОШ = 1,87; 95% ДИ 1,11–3,17).

К метаболическим предикторам высокого риска развития АГ у подростков относится наличие у них дислипидемии (ОШ = 1,95; 95% ДИ 1,19–3,21), гиперхолестеринемии (ОШ = 2,62; 95% ДИ 1,38–4,95), гипертриглицеридемии (ОШ = 2,21; 95% ДИ 1,29–3,77), повышенного содержания липопротеидов очень низкой плотности (ОШ = 1,87; 95% ДИ 1,07–3,28) и липопротеидов низкой плотности (ОШ = 2,14; 95% ДИ 1,26–3,62).

Таким образом, выявленные ассоциации АГ с медико-биологическими, социальными и метаболическими показателями имеют прогностическое значение в формировании АГ у подростков. По нашему мнению, целесообразно использовать наиболее информативных, прогностически значимых показателей в качестве маркеров ранней стадии АГ, критериев отбора подростков в группы риска и показателей эффективности первичной (донозологической) профилактики АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Значимыми факторами риска развития АГ у подростков является наличие у них синдрома вегетативной дисфункции симпатикотонического типа, избыточной массы тела, высокого физического развития, дисгармоничного с избытком массы тела развития, ускоренного полового развития.

2. Установлена информативная значимость в качестве факторов риска АГ у подростков наследственной отягощенности по данному заболеванию — наличие АГ у матери, отца, родственников второй степени родства (бабушки/дедушки); последствий перинатального поражения ЦНС.

3. Значимыми предикторами риска развития АГ у подростков являются социальные факторы, ассоциированные с характеристиками семьи, в которой проживает подросток: степень брачности родителей — временное сожительство, профессия отца — рабочий, образование отца — среднее специальное, девиантная семья, семья медико-социального риска.

4. К метаболическим критериям высокого риска развития АГ у подростков относится наличие у них нарушений липидного спектра крови: дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышенного содержания липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности.

5. Наряду с традиционными факторами риска АГ, необходимо выявление и коррекция социально обусловленных и метаболических предикторов АГ для оптимизации диагностики и профилактики данной патологии у подростков.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Костюченко Ю.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Потупчик Т.В. — проверка критически важного содержания; Эверт Л.С. — редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Паничева Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала; Дубровский Ю.А., Усольцева Е.И., Лосева Н.И. — сбор и обработка материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kostyuchenko, Yu.R. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Potupchik, T.V. — verification of critical content; Evert, L.S. — editing the article, approval of the manuscript for publication; Panicheva, E.S. — review of publications on the topic of the article, collection and processing of material; Dubrovsky, Yu.A., Usoltseva, E.I., Loseva, N.I. — collection and processing of material.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

Об авторах / About the authors

Костюченко Юлия Ринатовна / Kostyuchenko, Yu.R. — младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-2064. <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>. E-mail: axmeldinova@mail.ru

Потупчик Татьяна Витальевна / Potupchik, T.V. — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8353-3513. <https://orcid.org/0000-0003-1133-4447>. E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Эверт Лидия Семёновна / Evert, L.S. — д. м. н., главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин Медицинского института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4099-8973. <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>. E-mail: lidiya_evert@mail.ru

Паничева Елена Сергеевна / Panicheva, E.S. — к. м. н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8008-4996. <https://orcid.org/0000-0002-4890-5082>. E-mail: lena_evert@mail.ru

Дубровский Юрий Андреевич / Dubrovsky, Yu.A. — студент 5-го курса Медицинского института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6249-4751.

Усольцева Екатерина Игоревна / Usoltseva, E.I. — студентка 5-го курса Медицинского института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1.

Лосева Наталья Игоревна / Loseva, N.I. — студентка 5-го курса Медицинского института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, стр. 1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокарев И.Н., Дулин П.А., Овчинников Ю.В. Артериальная гипертония: современное состояние проблемы. *Клиническая медицина*. 2017;95(6):581–585. Bokarev I.N., Dulin P.A., Ovchinnikov Yu.V. Arterial hypertension: current state of the problem. *Clinical Medicine*. 2017;95(6):581–585. (in Russian). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-581-585
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. Chazova I.E., Zhernakova Yu.E. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (in Russian). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
3. Чирин А.С. Артериальная гипертензия как социально-значимая проблема современной России. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016;6(1):85. Chirkin A.S. Arterial hypertension as a socially significant problem of modern Russia. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2016;6(1):85. (in Russian)
4. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. и др. Клинические рекомендации. Системные гипертензии. 2020;17(2):7–35. Alexandrov A.A., Kislyak O.A., Leontieva I.V. et al. Clinical recommendations. *Systemic hypertension*. 2020;17(2):7–35. (in Russian)
5. Chrysaidou K., Chainoglou A., Karava V. et al. Secondary hypertension in children and adolescents: novel insights. *Curr. Hypertens Rev*. 2020;16(1):37–44. DOI: 10.2174/1573402115666190416152820
6. Marcon D., Tagetti A., Fava C. Subclinical organ damage in children and adolescents with hypertension: current guidelines and beyond. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev*. 2019;26(5):361–373. DOI: 10.1007/s40292-019-00345-1
7. Samuels J.A., Zavala A.S., Kinney J.M. et al. Hypertension in children and adolescents. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2019;26(2):146–150. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.02.003
8. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K. et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens*. 2016;34(10):1887–1920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
9. Guzman-Limon M., Samuels J. Pediatric hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Pediatr. Clin. North Am*. 2019;66(1):45–57. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.001
10. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. Clinical Practice Guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. DOI: 10.1542/PEDS.2017-1904
11. Genovesi S., Giussani M., Orlando A. et al. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *High Blood Press Cardiovasc. Prev*. 2019;26(3):191–197. DOI: 10.1007/s40292-019-00316-6
12. Matossian D. Pediatric hypertension. *Pediatr. Ann*. 2018;47(12):e499–e503. DOI: 10.3928/19382359-20181119-01
13. Jakab A.E., Hidvégi E.V., Illyés M. et al. Prevalence of hypertension in overweight and obese Hungarian children and adolescents. *Orv. Hetil*. 2020;161(4):151–160. DOI: 10.1556/650.2020.31543
14. Leyvraz M., Chatelan A., da Costa B.R. et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies. *Int. J. Epidemiol*. 2018;47(6):1796–1810. DOI: 10.1093/ije/dyy121

15. Ewald D.R., Haldeman L.A. Risk factors in adolescent hypertension. *Glob. Pediatr. Health.* 2016;3:2333794X15625159. DOI: 10.1177/2333794X15625159
16. Yoo J.E., Park H.S. Relationship between parental hypertension and cardiometabolic risk factors in adolescents. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(7):678–683. DOI: 10.1111/jch.12991
17. Kumar P., Kumar D., Ranjan A. Prevalence of hypertension and its risk factors among school going adolescents of Patna, India. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(1):SC01–SC04. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23886.9196
18. Engwa G., Letswalo P., Nkeh-Chungag B. Obesity, hypertriglyceridaemia and endothelial dysfunction are risk factors of hypertension in South African adolescents. *J. Hypertens.* 2021;39(Suppl 1):e187. DOI: 10.1097/01.hjh.0000746524.27921.7e
19. Drodz D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):4176. DOI: 10.3390/NU13114176
20. Емельянич Е.Ю., Таранушенко Т.Е., Кириллова Е.П. Динамическое наблюдение школьников, занимающихся по экспериментальной программе физического воспитания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2003;(5):61–65. Emelianich E.Yu., Taranushenko T.E., Kirillova E.P. Dynamic observation of schoolchildren engaged in an experimental program of physical education. *Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky*. 2003;(5):61–65. (in Russian)
21. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Ассоциация детских кардиологов России. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020. Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Association of Pediatric Cardiologists of Russia. Clinical recommendations. Diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Systemic hypertension. 2020. (in Russian).
22. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Реушева С.В. и др. Этнические и возрастно-половые особенности рецидивирующих болевых синдромов у школьников Сибири. *Профилактическая медицина*. 2016;19(4):28–32. Evert L.S., Potupchik T.V., Reusheva S.V. et al. Preventive medicine. 2016;19(4):28–32. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed201619428-32
23. International Headache Society. *International classification of headache*. 3rd ed. London; 2018.
24. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA» / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2002. - 305 с. Rebrova, O.Yu. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package* / O. Yu. Rebrova. - M.: Media Sphere, 2002. - 305 p. (in Russian).
25. Cherkasov A., Petrova E. The neurological and pathophysiological components of arterial hypertension. capabilities of prevention and rehabilitation. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2022;94:20–25. DOI: 10.5281/zenodo.7197885
26. Filimonova L.A., Davydov E.L., Yaskovich R.A. Psychosomatic problems of elderly patients with arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(3):106.
27. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020;19(4):722–729. DOI: 10.3329/bjms.v19i4.46632
28. Psaltopoulou T., Hatzis G., Papageorgiou N. et al. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic J. Cardiol.* 2017;58(1):32–42. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.01.022
29. Серен-оол С.С., Эверт Л.С., Потупчик Т.В. и др. Психосоциальные факторы риска артериальной гипертензии у подростков республики Тыва. *Вопросы современной науки: коллект. науч. монография; под ред. Н.Р. Красовской. М.; 2021;62. Seren-ool S.S., Evert L.S., Potupchik T.V. et al. Psychosocial risk factors of arterial hypertension in adolescents of the Republic of Tyva. In: N.R. Krasovskaya (ed.) Questions of modern science: collective science monograph. Moscow; 2021;62. (in Russian). DOI:10.32743/25001949.2021.62.273643*
30. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(4(II)):59–64. Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A. et al. The brain is a target for stress and hypertension. *Russian Medical Journal. Medical review*. 2019;3(4(II)):59–64. (in Russian).
31. Курзанов А.Н. Функциональные резервы организма в ракурсе клинической физиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20456> (дата обращения: 20.05.2023). Kurzanov A.N. Functional reserves of the body in the perspective of clinical physiology. *Modern problems of science and education*. 2015;(4). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20456> (data of access: 20.05.2023) (in Russian).
32. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. М.; 1997. 236 с. Baevsky R.M., Berseneva A.P. *Evaluation of the adaptive capacity of the body and the risk of developing diseases*. Moscow; 1997. 236 p. (in Russian). 

Поступила / Received: 29.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 01.03.2023



Возможность применения одноразовых подгузников в целях профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей до 2 лет

Н.И. Захарова^{1, 2} ✉, Н.Д. Одинаева², А.С. Грызунова^{2, 3}, М.А. Шведова²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»; Россия, г. Балашиха

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить возможность применения подгузников и трусиков-подгузников торговой марки Tanoshi в целях профилактики пеленочного дерматита, их безопасность и переносимость у новорожденных и детей в возрасте до 2 лет.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 детей массой от 2 до 28 кг в возрасте до 2 лет без признаков заболевания кожных покровов, в том числе в области подгузника (трусиков). Предлагаемые средства ухода применялись в течение 14 дней при обязательной своевременной их смене 4–7 раз в сутки после дефекации и при осуществлении гигиенических процедур 1–2 раза в день. Визуальная оценка состояния кожных покровов проводилась педиатром в 1-й, на 7-й и 14-й день исследования по шкале оценки состояния кожи М. Odio.

Результаты. У всех детей в 1-й, на 7-й и 14-й день оценки кожных покровов в области талии, ягодиц, половых органов, анальной области, паховых складок было 0 баллов по шкале М. Odio. При оценке состояния кожи в области подгузников и трусиков-подгузников на протяжении 14 дней применения не зафиксированы сухость, гиперемия, раздражение, отек и эрозии в местах контакта с медицинским изделием.

Заключение. У всех 50 новорожденных и детей в возрасте до 2 лет при использовании одноразовых подгузников и трусиков-подгузников торговой марки Tanoshi в реальной клинической практике в течение 2 недель не обнаружены признаки развития пеленочного дерматита. Это свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости одноразовых подгузников детьми в возрасте до 2 лет при соблюдении правил ухода за кожей. Подгузники и трусики-подгузники торговой марки Tanoshi могут быть рекомендованы для детей до 2 лет, не имеющих заболеваний кожных покровов и повреждений.

Ключевые слова: пеленочный дерматит, новорожденные, дети до 2 лет, подгузники.

Для цитирования: Захарова Н.И., Одинаева Н.Д., Грызунова А.С., Шведова М.А. Возможность применения одноразовых подгузников в целях профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей до 2 лет. Доктор.Ру. 2023;22(3):76–80. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-76-80



Possible Use of Disposable Nappies for the Prevention of Diaper Dermatitis in Newborns and Babies Under 2 Years of Age

N.I. Zakharova^{1, 2} ✉, N.D. Odinaeva², A.S. Gryzunova^{2, 3}, M.A. Shvedova²

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Schepkina Str., Moscow, Russian Federation 129110

² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; 62 Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, Russian Federation 115093

³ Moscow Regional Perinatal Center; 12 Enthusiasts Highway, Balashikha, Russian Federation 143900

ABSTRACT

Aim: To assess the possibility of using Tanoshi nappies and pants for the prevention of diaper dermatitis, their safety and tolerability by newborns and babies under 2 years of age.

Design. Prospective cohort study.

Materials and methods. The study included 50 children with the weight 2 to 28 kg under 2 years of age without any signs of skin diseases, including nappy (pants) area. Proposed items were used for 14 days subject to timely change 4–7 times daily after bowel movement and during hygienic procedures 1–2 times daily. Skin was visually assessed by a children's doctor on day 1, day 7, and day 14 of the study (M. Odio skin assessment tool).

Results. On day 1, day 7, and day 14, all children had 0 points for their skin assessment of waist, buttocks, genitals, anal region, inguinal fold (M. Odio skin assessment tool). Assessment of the skin in the nappy and pants area after 14 days of use did not show any signs of dryness, irritation, oedema, and erosions from the contact with a nappy.

Conclusion. All 50 newborns and babies under 2 years of age who used disposable Tanoshi nappies and pants in the real clinical practice over 2 weeks did not show any signs of diaper dermatitis. It proves that the nappies are safe and well tolerated by children under 2 years of age with proper skin care. Tanoshi nappies and pants can be recommended for children under 2 years of age who do not have any skin conditions and diseases.

Keywords: diaper dermatitis, newborns, children under 2 years of age, nappies.

✉ Захарова Нина Ивановна / Zakharova, N.I. — E-mail: oor@bk.ru

For citation: Zakharova N.I., Odinaeva N.D., Gryzunova A.S., Shvedova M.A. Possible use of disposable nappies for the prevention of diaper dermatitis in newborns and babies under 2 years of age. Doctor.Ru. 2023;22(3):76–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-76-80

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение здорового кожного покрова у новорожденных и детей раннего возраста является важным аспектом в работе неонатологов, педиатров и дерматологов, ему способствует правильный уход. Кожа человека — самый большой орган тела, выполняет множество функций: иммунную, терморегуляторную, барьерную, эндокринную, дыхательную, витаминно-синтетическую, выделительную и сенсорную [1].

Анатомо-физиологические особенности кожи детей (нежный и рыхлый эпидермис, тонкая базальная мембрана, нейтральный или слабощелочной pH, повышенная проницаемость эндотелия сосудов, высокая резорбционная способность жирорастворимых веществ и ряд других) предрасполагают к возникновению пеленочного дерматита, одного из наиболее распространенных заболеваний кожи в младенчестве и раннем детстве [2]. У здоровых новорожденных мочеиспускание происходит 20 раз в сутки. Кожа ребенка в области контакта с пеленкой или подгузником подвергается повышенному трению и гидратации, парниковому эффекту, загрязняется мочой и фекалиями, которые содержат ферменты и бактерии, раздражающие ее [3].

Пеленочный дерматит развивается у 14–42% младенцев и детей в возрасте до 2 лет, характеризуется воспалительными изменениями кожных покровов в пеленочной зоне [4]. В развитии пеленочного дерматита имеет значение множество факторов. В их числе — общая незрелость структур кожи, особенно недостаточное развитие эпидермального барьера, повышенный уровень pH и высокая влажность кожи под подгузником. Продолжительный контакт с мочой или фекалиями (которые содержат pH-чувствительные протеазы и липазы) способствует повышению pH кожи, повреждает кислотную мантию, нарушает целостность рогового слоя и приводит к изменениям микробиома кожи.

Кожа в области подгузника длительно находится в условиях чрезмерной влажности, что вызывает разрыхление, отек эпидермиса и легкую ранимость рогового слоя при трении, предрасполагая ее к воспалению. В зависимости от степени тяжести пеленочный дерматит проявляется сухостью, гиперемией, появлением папул, отека и изъязвления в области контакта с подгузником. Выделяют три клинических типа пеленочного дерматита: пеленочный дерматит в результате трения, контактный ирритантный и пеленочный дерматит, осложненный кандидозом. Ключевыми моментами в профилактике пеленочного дерматита являются уход за кожей ребенка для предотвращения заболевания и правильный выбор подгузников [1, 5].

В наше время невозможно представить уход за младенцами и детьми раннего возраста без использования подгузников и трусиков-подгузников. Разработчики и производители детских гигиенических средств во всем мире уделяют большое внимание улучшению их качества. В современных одноразовых подгузниках и трусиках применяются технологии, позволяющие поддерживать целостность кожного покрова, материалы, оберегающие кожу ребенка от вредного воздействия мочи и кала, трения, раздражения, парникового эффекта, опрелостей.

Актуальность исследования одноразовых подгузников обусловлена необходимостью обеспечения потребителей детских подгузников качественными и безопасными изделиями.

Цель исследования: оценить возможность использования подгузников и трусиков-подгузников торговой марки Tanoshі в целях профилактики пеленочного дерматита, их безопасность и переносимость у новорожденных и детей в возрасте до 2 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводилось в ГБУЗ Московской области «Московский областной перинатальный центр», в отделении неонатальной реанимации и отделении патологии новорожденных и недоношенных детей у 21 новорожденного; в отделении медицинской реабилитации ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО» оценивали состояние кожных покровов у 29 детей разного пола в возрасте от 28 дней до 2 лет.

Данное наблюдательное клиническое исследование (опыт применения) проведено в рамках изучения эффективности подгузников и трусиков-подгузников торговой марки Tanoshі у здоровых детей с рождения для профилактики пеленочного дерматита.

Подгузники и трусики-подгузники Tanoshі сделаны по технологии дышащих слоев из мягкого гипоаллергенного материала. Впитывающие свойства и равномерность распределения влаги обеспечиваются за счет содержания абсорбента полимера Sumitomo, а целлюлоза в виде нетканого полотна позволяет сделать подгузники и трусики-подгузники очень тонкими и снижает парниковый эффект внутри них. Слой, прилегающий к коже ребенка, имеет волнистую структуру, уменьшая площадь соприкосновения испражнений с кожей и увеличивая воздухопроницаемость, также он предотвращает растекание жидкого стула, характерного для первых месяцев жизни ребенка. Внешний слой подгузников и подгузников-трусиков с микроотверстиями обеспечивает выведение прелого воздуха, при этом удерживая влагу внутри него.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО» (протокол № 2 от 07.10.2022 г.).

Критерии включения:

- возраст от рождения до 2 лет, отсутствие признаков заболевания кожных покровов, в том числе в области подгузника (трусиков-подгузников);
- желание родителей (законных представителей) ребенка участвовать в исследовании.

Критериями исключения стали признаки повреждения и любые заболевания кожных покровов (аллергические, инфекционные, травматические) у детей в возрасте до 2 лет.

Из исследования в соответствии с критериями были выведены 2 ребенка. Первый — новорожденный мальчик в возрасте 5 дней жизни в связи с изменениями на коже лица, туловища и в области талии, собственными этому возрасту. В области подгузника изменений кожных покровов не было. Ребенок находился на грудном вскармливании, его мать ела шоколад и мед. Второй ребенок в возрасте 8 месяцев и 6 дней исключен из исследования из-за аллергической реакции на теле (грудь и область шеи) на антибактериальный препарат, назначенный для лечения ларингофарингита. В обоих случаях в медицинской карте стационарного больного выставлен диагноз «аллергическая реакция» (L27, L25).

Безопасность и переносимость подгузников и трусиков-подгузников оценивались на основе регистрации побочных эффектов, связанных с их применением, а также клинических и объективных данных осмотра кожных покровов в пяти зонах (по визуально-аналоговой шкале M. Odio).

Перед началом исследования родители всех пациентов дали добровольное согласие на применение у детей подгузников и трусиков-подгузников в зависимости от массы тела ребенка, осмотр педиатра в контрольные дни визитов и обработку персональных данных. Оценка состояния кожных покровов проводилась совместно с родителями.

Исследование произведено в трех группах в зависимости от массы тела, возраста и особенностей возрастного состояния кожи детей:

1-я группа — 21 новорожденный ребенок (размеры подгузников NB и S);

2-я группа — 20 детей в возрасте от 28 дней жизни до 1 года (размеры M, L подгузников и XL трусиков-подгузников);

3-я группа — 9 детей в возрасте от 1 до 2 лет (размеры трусиков-подгузников XL и XXL).

Все дети включены в клиническое исследование в период пребывания в стационаре по поводу лечения различ-

ных заболеваний и реабилитации. В стационаре контроль смены подгузников осуществляли медицинский персонал и исследователь. При выписке домой родителям детей в возрасте до 1 года выдавали эти гигиенические средства из расчета 10 шт. в сутки, в возрасте от 1 года до 2 лет — из расчета 7 шт. в сутки.

Гигиенические средства (подгузники и трусики-подгузники) применялись в течение 14 дней при обязательной своевременной их смене 4–7 раз в сутки и после дефекации. Гигиенические процедуры проводили 1–2 раза в день. Оценка состояния кожных покровов осуществлялась на 1-й, 7-й и 14-й день исследования по шкале M. Odio в пяти зонах — талия, ягодицы, область половых органов, анальная область, паховые складки (табл.) [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарное количество баллов на 1-й, 7-й и 14-й день по визуально-аналоговой шкале M. Odio оценки кожных покровов в пяти зонах составило 0 баллов у всех детей (100%) из трех исследуемых групп (n = 50), что свидетельствует об отсутствии признаков развития пеленочного дерматита.

При оценке состояния кожи в области подгузников и трусиков-подгузников на протяжении 14 дней применения

Таблица / Table

Система оценки состояния кожи M. Odio [6]
M. Odio skin assessment tool [6]

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

не зафиксированы сухость, гиперемия, раздражение, отек и эрозии в местах контакта с медицинским изделием. Отсутствие побочных эффектов (раздражения и воспалительных изменений кожных покровов) при использовании этих гигиенических средств подтверждает их безопасность и хорошую переносимость новорожденными и детьми в возрасте до 2 лет при соблюдении правил профилактики пеленочного дерматита.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время роль одноразовых подгузников и трусиков-подгузников в предупреждении пеленочного дерматита не доказана, но и не опровергнута [5]. В ряде научных работ исследователи придают большое значение этому фактору [1, 7, 8].

Одноразовые подгузники и трусики-подгузники как средства гигиены у детей используются повсеместно. При их выборе необходимо руководствоваться свойствами, способствующими защите незрелого эпидермального барьера от повреждения. К ним относятся хорошая воздухопроницаемость, высокая поглощающая способность, отсутствие трения и протеканий [8]. Рекомендуются одноразовые подгузники с содержанием хлопка, целлюлозы и других естественных компонентов [9, 10].

Благодаря улучшению технологий, применяемых в одноразовых подгузниках, за последние несколько десятилетий отмечено снижение распространения пеленочного дерматита

та [11]¹. Однако при их производстве используется большое количество химических ингредиентов (полиакрилат натрия, диоксины, трибутил олова, летучие органические соединения и др.), что может привести к развитию аллергических реакций, пеленочного дерматита при применении этих гигиенических средств. Поэтому важно изучение безопасности появляющихся на рынке новых одноразовых подгузников и их влияния на кожные покровы детей.

Для предотвращения пеленочного дерматита необходима своевременная смена подгузника. Рекомендовано менять его через каждые 1–3 ч в течение дня и не менее 1 раза во время ночного сна, а также при сильном загрязнении [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое исследование по оценке использования новых детских подгузников и трусиков-подгузников торговой марки Tanoshi у новорожденных и детей в возрасте до 2 лет, не имеющих заболеваний и других нарушений кожных покровов, показало отсутствие признаков пеленочного дерматита, их безопасность и хорошую переносимость при условии тщательного соблюдения рекомендаций по уходу за кожей ребенка.

Подгузники и трусики-подгузники торговой марки Tanoshi могут быть рекомендованы для использования у новорожденных и детей в возрасте до 2 лет, не имеющих заболеваний кожных покровов и повреждений.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Захарова Н.И. — написание и редактирование текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Одинаева Н.Д. — разработка концепции и дизайна статьи; Грызунова А.С. — написание текста; Шведова М.А. — редактирование текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zakharova, N.I. — text writing and text editing, approved the paper before publication; Odinaeva, N.D. — paper's concept and design; Gryzunova, A.S. — writing text; Shvedova, M.A. — text editing.

Конфликт интересов / Disclosure

Исследование поддержано ООО «Градиент».

The study is supported by Gradient LLC.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО» (протокол № 2 от 07.10.2022 г.). Перед началом исследования родители всех пациентов дали добровольное согласие на применение у детей подгузников и трусиков-подгузников в зависимости от массы тела ребенка, осмотр педиатра в контрольные дни визитов и обработку персональных данных.

The study was approved by the Local Ethics Committee at the Scientific Research Clinical Institute of Childhood under the Ministry of Health of Moscow region (Minutes No. 2 dated 07 October 2022). Prior to the study, parents of all patients gave voluntary consent for the use of nappies or pants depending on the child's body weight, examination by a children's doctor during visits, and personal data processing.

Об авторах / About the authors

Захарова Нина Ивановна / Zakharova, N.I. — д. м. н., профессор кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; руководитель организационно-методического отдела ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО». 115093, Россия, г. Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62. eLIBRARY.RU SPIN: 3633-4883. <https://orcid.org/0000-0001-7215-2212>. E-mail: oor@bk.ru

Одинаева Нурино Джумаевна / Odinaeva, N.D. — д. м. н., профессор, директор ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО». 115093, Россия, г. Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62. eLIBRARY.RU SPIN: 1011-1896. <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>. E-mail: nig05@mail.ru

Грызунова Анастасия Сергеевна / Gryzunova, A.S. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ МО «МОПЦ»; научный сотрудник ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО». 115093, Россия, г. Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62. <https://orcid.org/0000-0003-1408-6450>. E-mail: nkvaselisa@gmail.com

Шведова Марина Анатольевна / Shvedova, M.A. — заведующая отделением медицинской реабилитации, врач-невролог ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО». 115093, Россия, г. Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62. E-mail: svedova.marina@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Творогова Т.М. Пеленочный дерматит: дифференциальная диагностика и вопросы профилактики. Медицинский совет. 2021;1:14–19.

- Zakharova I.N., Pshenichnikova I.I., Tvorogova T.M. Diaper dermatitis: differential diagnosis and prevention issues. Medical Council. 2021;1:14–19. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-14-19

¹ Пеленочный дерматит. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2020. 24 с.

2. Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Беляева И.А., Пильгуй Э.И. и др. Уход за кожей новорожденного ребенка: научно-обоснованные методические рекомендации. М.; 2016. 66 с. Namazova-Baranova L.S., Torshkhoeva R.M., Belyaeva I.A., Pilguy E.I. et al. Skin care of a newborn baby: scientifically-based methodological recommendations. M.; 2016. 66 p. (in Russian)
3. Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. и др. Вопросы профилактики и лечения пеленочного дерматита у детей в свете современных представлений о патогенезе заболевания. Педиатрическая фармакология. 2018;15(1):86–9. Murashkin N.N., Kruglova L.S., Materikin A.I., Ambarchian E.T. et al. Problems of prevention and treatment of diaper dermatitis in children within the current concepts of the disease pathogenesis. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):86–9. (in Russian). DOI: 10.15690/pf.v15i1.1847
4. Sukhneewat C., Chaiyavit J., Techasatian L. Diaper dermatitis: a survey of risk factors in Thai children aged under 24 months. *BMC Dermatol*. 2019;19(1):7. DOI: 10.1186/s12895-019-0089-1
5. Baer E.L., Davies M.W., Easterbrook K.J. Disposable nappies for preventing napkin dermatitis in infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006;2006(3):CD004262. DOI: 10.1002/14651858.CD004262.pub2
6. Odio M., Thaman L. Diapering, diaper technology, and diaper area skin health. *Pediatr. Dermatol*. 2014;31(suppl.1): S9–14. DOI: 10.1111/pde.12501
7. Burdall O., Willgress L., Goad N. Neonatal skin care: developments in care to maintain neonatal barrier function and prevention of diaper dermatitis. *Pediatr. Dermatol*. 2019;36(1):31–5. DOI: 10.1111/pde.13714
8. Вишнева Е.А., Намазова Л.С., Ивардава М.Е. Возможность использования одноразовых подгузников для профилактики пеленочного дерматита у детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2008;5(1):87–9. Vishneva E.A., Namazova L.S., Ivardava M.E. Using disposable diapers as possible way to prevent infant diaper dermatitis. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(1):87–9. (in Russian)
9. O'Connor R.J., Sanchez V., Wang Y., Gibb R. et al. Evaluation of the impact of 2 disposable diapers in the “natural” diaper category on diapered skin condition. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2019;58(7):806–15. DOI: 10.1177/0009922819841136
10. Саверская Е.Н. Пеленочный дерматит: ответы на вопросы педиатров и родителей в свете современных мировых тенденций. Медицинский совет. 2019;11:127–34. Saverskaya E.N. Diaper dermatitis: answers to questions most frequently asked by pediatricians and parents in the light of recent global trends. *Medical Council*. 2019;11:127–34. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-127-134
11. Захарова Н.И., Якорнова Г.В., Леонова И.А. Эпидермальная протекция. Возможности поддержки барьерных функций незрелой кожи у новорожденных — результаты многоцентрового клинического исследования. StatusPraesens (педиатрия и неонатология). 2019;1(56):64–72. Zakharova N.I., Yakornova G.V., Leonova I.A. Epidermal protection. The possibilities of supporting the barrier functions of immature skin in newborns — the results of a multicenter clinical study. *StatusPraesens (Pediatrics and Neonatology)*. 2019;1(56):64–72. (in Russian) ■

Поступила / Received: 11.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2023



Олигосахариды грудного молока: участие в иммунных реакциях и потенциальная роль в профилактике аллергических заболеваний

Е.М. Мухаметова

Детская клиника «Фэнтези»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: описать известные и предполагаемые эффекты олигосахаридов грудного молока (ОГМ) в иммуномодуляции и профилактике аллергических заболеваний, а также представить результаты исследований использования лечебных смесей с добавлением комбинаций из двух ОГМ у детей с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ).

Основные положения. Период младенчества — окно возможностей для профилактики аллергии. Грудное молоко содержит иммуномодулирующие компоненты, в том числе ОГМ, которые защищают младенца в этот критический период. В последние годы выяснены несколько путей воздействия ОГМ на созревание иммунитета, включая их способность модулировать состав микробиоты, усиливать выработку короткоцепочечных жирных кислот, напрямую связываться с патогенами, взаимодействовать с кишечным эпителием и иммунными клетками. Предполагается также, что ОГМ могут быть использованы для профилактики аллергических заболеваний в детском возрасте.

Заключение. ОГМ вносят значительный вклад в позитивное влияние грудного молока на ребенка — в обеспечение здоровой микробной колонизации кишечника, подавления воспалительных процессов, иммунной защиты и созревания кишечного барьера. В настоящее время ОГМ считаются одними из наиболее важных биоактивных компонентов грудного молока, поскольку они действуют как антимикробные и противовирусные средства, как модуляторы эпителиальных клеток кишечника, в качестве специфических пребиотиков и эффекторов кишечной микробиоты и в качестве иммуномодуляторов. Тем не менее требуется дополнительное изучение воздействия отдельных ОГМ и их комбинаций на четко определенные клинические и иммунные исходы, включая развитие толерантности и лечебный потенциал при АБКМ.

Ключевые слова: олигосахариды грудного молока, дети, пищевая аллергия, аллергия к белкам коровьего молока, иммунитет, толерантность.

Для цитирования: Мухаметова Е.М. Олигосахариды грудного молока: участие в иммунных реакциях и потенциальная роль в профилактике аллергических заболеваний. Доктор.Ру. 2023;22(3):81–88. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-81-88

Breast Milk Oligosaccharides: Their Role in Immune Reactions and Potential Role in Allergy Prevention

E.M. Mukhametova

Fantasy Children's Clinic; 36 Garibaldi Str., Moscow, Russian Federation 117418

ABSTRACT

Aim: To describe the known and expected effects of breast milk oligosaccharides (BMOs) on immune system modulation and allergy prevention; to present results of the studies of medicated formulas with the addition of a combination of two BMOs in babies with cow's milk protein allergy (CMPA).

Key Points. The period of infancy is a window of opportunities for allergy prevention. Breast milk contains immune system modulating components, including BMOs, which protect an infant during this critical period. Recently, a number of BMO impacts over immune system maturity have been found, including their ability to modulate microbiota composition, to enhance expression of short-chain fatty acids, to directly bind to pathogenic agents, and to interact with intestinal epithelium and immune cells. In addition, it is assumed that BMOs can be used for prevention of paediatric allergies.

Conclusion. BMOs have a significant contribution to the positive effect of breast milk over a child; they ensure healthy microbial colonisation of intestines, inflammation inhibition, immune protection, and intestinal barrier maturity. Currently BMOs are considered one of the most important bioactive components of breast milk, since they act both as antimicrobials, antiviral agents and modulators of intestinal epithelial cells, as specific prebiotics, intestinal microbiota effectors and immunomodulating factors. Nevertheless, additional studies of the effect of some BMOs and their combinations on clearly defined clinical and immune outcomes are required, including tolerance and therapeutic potential in CMPA.

Keywords: breast milk oligosaccharides, children, food allergy, cow's milk protein allergy, immunity, tolerance.

For citation: Mukhametova E.M. Breast milk oligosaccharides: their role in immune reactions and potential role in allergy prevention. Doctor.Ru. 2023;22(3):81–88. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-81-88



Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и профессиональные педиатрические сообщества рекомендуют первое прикладывание к груди в течение первого часа жизни, исключительно грудное вскармливание в течение первых шести месяцев и продолжение грудного вскармливания до 2 лет [1]¹. Грудное молоко является единственным рекомендуемым источником питания для новорожденных из-за его уникального состава, естественного происхождения и идеального соответствия потребностям ребенка в младенчестве.

Помимо макронутриентов, грудное молоко содержит множество биоактивных компонентов, включая олигосахариды грудного молока (ОГМ), которые способствуют адекватному росту, помогают сохранить здоровую микробиоту и иммунную систему ребенка [2–4]. Существует множество преимуществ для здоровья новорожденных, связанных с грудным вскармливанием и грудным молоком. Среди них — меньшая частота диареи, пневмонии, среднего отита, атопического дерматита и синдрома внезапной детской смерти [5–7].

Высказано предположение, что меньшая заболеваемость и смертность детей, находящихся на грудном вскармливании, связаны с составом грудного молока. Взаимосвязь между грудным вскармливанием и здоровьем младенца основана на питательных и биологически активных компонентах грудного молока, включая ОГМ [3, 8, 9]. В начале 1900-х Е. Мого и Н. Tissier независимо друг от друга обнаружили большее количество бифидобактерий в стуле детей, находившихся на грудном вскармливании, чем у детей, не получавших грудное молоко [10]. Олигосахариды, присутствующие в грудном молоке, действительно стимулировали рост бифидобактерий. В 1950-х годах были опубликованы первые четкие описания структуры наиболее распространенных ОГМ, и стали изучаться их эффекты [11, 12].

ОГМ обеспечивают различные физиологические функции. В этом обзоре будут описаны известные и предполагаемые эффекты ОГМ в иммуномодуляции и профилактике аллергических заболеваний.

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА: СТРОЕНИЕ, ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

На сегодняшний день выявлено, что грудное молоко содержит более 200 олигосахаридов разной структуры, что гораздо больше, чем в молоке любого животного. ОГМ являются третьим по количеству в сухом остатке компонентом грудного молока после лактозы и жиров, при этом известно, что они не обладают значимой питательной ценностью для младенцев [2–4, 13]. ОГМ устойчивы к высоким и низким температурам, поэтому не разрушаются при пастеризации и низкотемпературной сушке [14].

ОГМ не расщепляются ферментами поджелудочной железы и пристеночного пищеварения, а также устойчивы к кислоте желудка. Большинство ОГМ либо метаболизируются кишечной микробиотой младенца, либо выделяются в неизменном виде с калом. При этом 1–2% ОГМ все же всасываются в кишечнике и попадают в кровоток, могут оказывать системные эффекты, выводятся с мочой [8].

ОГМ представляют собой многофункциональные неконъюгированные и неперевариваемые гликаны. Они состоят из пяти моносахаридных компонентов: галактозы, глюкозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина и производного

сиаловой кислоты [8, 9]. В таблице 1 представлены общепринятые сокращения названий некоторых ОГМ.

В грудном молоке женщин присутствуют три основные категории ОГМ [4, 8, 9]:

- 1) нейтральные фукозилированные ОГМ (35–50%), например 2'-фукозиллактоза (2'-FL) и 2,3-ди-О-фукозиллактоза (DFL);
- 2) кислые сиализированные ОГМ (12–14%), например 3'-сиалиллактоза (3'-SL) и 6'-сиалиллактоза (6'-SL);
- 3) нейтральные нефукозилированные ОГМ (42–55%), например лакто-N-неотетраоза (LNnT), лакто-N-гексаоза (LNH).

Содержание ОГМ колеблется от 20–25 г/л (в среднем 9–22 г/л) в молозиве до 10–15 г/л (в среднем 8–19 г/л) в зрелом молоке и 4–6 г/л после 6 месяцев лактации [9].

Индивидуальные концентрации ОГМ варьируют у разных женщин в зависимости от генетически детерминированного секреторного статуса и группы крови по Льюису, расы, географического региона, этнической принадлежности, условий окружающей среды, времени года, диеты женщины, физиологического статуса, гестационного возраста ребенка и способа родоразрешения [2, 3, 8, 9, 15–17]. У женщин секреторного типа (70–80% всех женщин) 2'-FL является доминирующим олигосахаридом, его концентрация сохраняется на уровне около 1 г/л и через год лактации [16]. При этом содержание многих других ОГМ снижается в течение лактации. Однако концентрации некоторых ОГМ, включая 3'-SL, 3'-FL и DSLNT, увеличиваются в течение первых месяцев грудного вскармливания и даже после 1 года лактации [2, 15, 17].

Хотя неизвестно, имеют ли эти вариации уровней ОГМ клиническое значение, стабильность или рост содержания

Таблица 1 / Table 1

Общепринятые сокращения названий некоторых олигосахаридов грудного молока Common abbreviations for some breast milk oligosaccharides

Сокращение	Полное название
2'-FL	2'-фукозиллактоза
3'-SL	3'-сиалиллактоза
6'-SL	6'-сиалиллактоза
DFL	2,3-ди-О-фукозиллактоза
DFLac	Дифукозиллактоза
DFLNH	Дифукозиллакто-N-гексаоза
DFLNT	Дифукозиллакто-N-тетраоза
DSLNH	Дисиалиллакто-N-гексаоза
DSLNT	Дисиалиллакто-N-тетраоза
FDSLNH	Фукодиисалиллакто-N-гексаоза
FLNH	Фукозиллакто-N-гексаоза
LNDFH-I	Лакто-N-дифукогексаоза
LNFP-I	Лакто-N-фукопентаоза I
LNFP-II	Лакто-N-фукопентаоза II
LNFP-III	Лакто-N-фукопентаоза III
LNH	Лакто-N-гексаоза
LNnT	Лакто-N-неотетраоза

¹ WHO. Infant and young child feeding. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding> (дата обращения — 15.04.2023).

некоторых ОГМ во время лактации предполагает, что они могут обладать важной биологической активностью [15].

В итоге состав ОГМ зависит от многих переменных. Однако, за исключением секреторного статуса матери, мало доказательств того, что эти составляющие имеют клиническую значимость.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОЛИГОСАХАРИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА

На данный момент известно, что ОГМ оказывают множественное положительное воздействие на младенцев, находящихся на грудном вскармливании (рис.) [9].

- В качестве пребиотиков ОГМ являются метаболическими субстратами для полезных бактерий, обеспечивая им преимущество в росте по сравнению с потенциальными патогенами.
- В качестве антиадгезивных противомикробных компонентов они действуют как ловушки растворимых гликановых рецепторов, предотвращая контакт патогена со слизистой оболочкой кишечника.
- Непосредственно воздействуют на эпителиальные клетки кишечника и модулируют экспрессию их генов, что приводит к модификациям гликанов клеточной поверхности и другим клеточным реакциям.
- Модулируют выработку цитокинов лимфоцитами, увеличивая вероятность более сбалансированного ответа Th1/Th2.

- Уменьшают вероятность воспалительной инфильтрации и активации лейкоцитов в слизистой оболочке за счет снижения интенсивности селектин-опосредованных взаимодействий между иммунными клетками и роллинга лейкоцитов на активированных эндотелиальных клетках.

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА КАК ПРЕБИОТИКИ

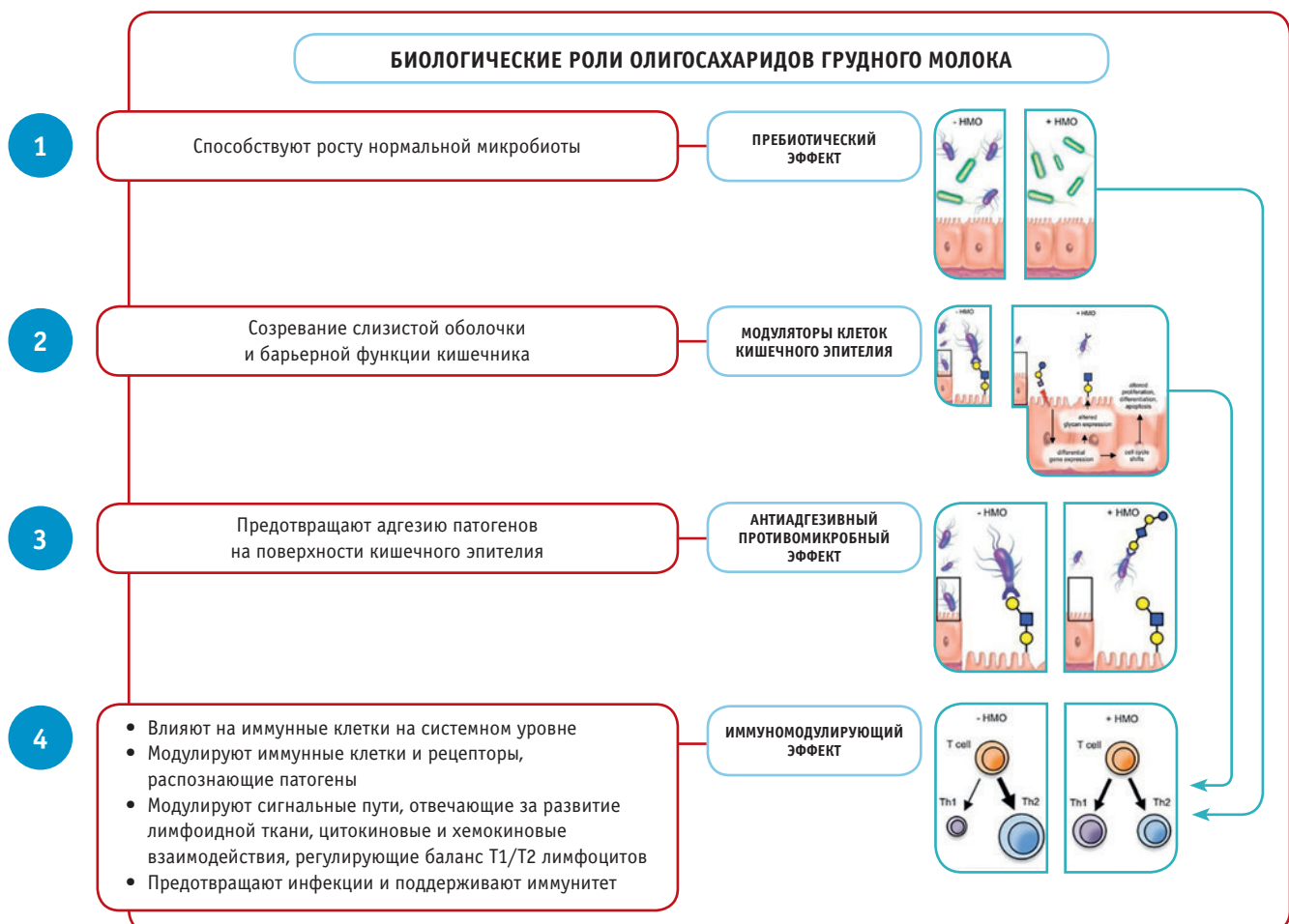
Поскольку у младенцев отсутствуют гликозид-гидролазы, большинство ОГМ достигают толстой кишки непереваренными и уже там утилизируются определенными бактериями, что и влияет в итоге на состав микробиоты кишечника [18]. Бифидобактерии в толстой кишке как раз экспрессируют гликозид-гидролазы, что позволяет им утилизировать ОГМ [18]. Как следствие, у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, бифидобактерии могут доминантно колонизировать желудочно-кишечный тракт к третьему месяцу жизни [19].

Определенные виды бифидобактерий могут участвовать в иммунных реакциях. Например, ОГМ, индуцируя рост в кишечнике младенцев *Bifidobacterium infantis*, которые отвечают за выработку пептидов, нормализующих кишечную проницаемость, играют свою роль в улучшении функции эпителиального барьера [19, 20].

В исследованиях сообщается о высокоизбирательном пребиотическом эффекте ОГМ в формировании нормальной

Рис. Биологическая роль олигосахаридов грудного молока (адаптировано из [9])

Fig. Biological roles of human milk oligosaccharide (HMOs) (adapted from [9])



микробиоты кишечника в первые недели жизни за счет сокращения фекальной популяции бактерий, не потребляющих ОГМ (*Enterobacteriaceae* и *Staphylococcaceae*), и повышения популяции бактерий, их потребляющих (*Bacteroidaceae* и *Bifidobacteriaceae*) [19].

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА КАК МОДУЛЯТОРЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК КИШЕЧНИКА

ОГМ, взаимодействуя с гликанами на поверхности эпителиальных или дендритных клеток (ДК), способствуют функциональному созреванию стенки кишечника и целостности барьера за счет увеличения роста различных штаммов бифидобактерий [21].

ОГМ также могут воздействовать на рецепторы иммунных клеток. Например, галектины — гликан-связывающие белки — регулируют внутриклеточную передачу сигналов, межклеточную коммуникацию, пролиферацию и апоптоз [22]. ОГМ могут быть лигандами для галектинов, участвуя таким образом в иммунных реакциях. С помощью схожего механизма ОГМ могут действовать локально или системно на рецепторы лимфоидных клеток, ассоциированных со слизистой оболочкой кишечника [9].

Фактически ОГМ способны напрямую изменять экспрессию генов эпителиальных клеток и способность связывания определенных патогенов с клеточной поверхностью посредством изменения экспрессии гликанов клеточной поверхности.

В таблице 2 представлены рецепторы, находящиеся на поверхности различных иммунных клеток, которые могут взаимодействовать с определенными ОГМ как с лигандами, что влияет в итоге на ход иммунных реакций.

ОГМ также могут изменять ферментативную активность микробиоты кишечника, способствуя выработке короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). КЖК являются важными источниками энергии для энтероцитов и ключевыми сигнальными молекулами для поддержания здоровья кишечника. Определенные виды бифидобактерий, такие как *B. infantis*, *B. bifidum* и *B. breve*, утилизируя ОГМ, вырабатывают КЖК, которые способны стимулировать высвобождение муцина и созревание эпителиальных клеток кишечника [24–26].

Эти функции очень важны в раннем неонатальном периоде, так как здоровье кишечника и барьерная функция — первая линия защиты врожденного иммунитета.

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА КАК ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ

ОГМ имитируют гликаны на поверхности клеток эпителия кишечника, которые распознаются патогенами как поверхностные рецепторы (вирусов, бактерий, токсинов). В результате такого свойства ОГМ в просвете кишечника срабатывают как ловушки патогенов, предотвращая их адгезию к клеткам эпителия и образование биопленок за счет конкурентного взаимодействия [21, 27, 28].

Помимо действия в качестве рецепторов-ловушек и блокирования адгезии вирусных патогенов к эпителиальным клеткам, ОГМ могут также косвенно предотвращать адгезию вирусов путем связывания с эпителиальной поверхностью, вызывая структурные изменения в рецепторе [21, 28].

Кроме того, ОГМ поддерживают колонизационную резистентность, так как патогены практически не используют ОГМ как питательный субстрат, в отличие от представителей нормальной кишечной микробиоты (например, бифидобактерий), что также подавляет рост возбудителей инфекции [10].

Примечательно, что, помимо действия в качестве пребиотиков, ОГМ обладают бактериостатическими и антимикробными свойствами [29]. Сообщалось, что ОГМ ингибируют колонизацию *Campylobacter* и обеспечивают защиту от пневмококковой пневмонии в исследованиях на животных [30, 31]. Исследования у младенцев показали, что ОГМ обеспечивают защиту от инфекционной диареи, некротизирующего энтероколита и могут напрямую ингибировать рост стрептококков группы В — основной причины инвазивной бактериальной инфекции у новорожденных [32–34]. Следовательно, профилактическое и терапевтическое влияние ОГМ, возможно, особенно важны у младенцев с высоким риском инфекции [20].

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНДУКТОРЫ СОЗРЕВАНИЯ ИММУННОЙ ФУНКЦИИ

Кишечный барьер включает слой слизи, эпителий, пристеночную микробиоту и иммунные клетки. При этом иммунные реакции у новорожденных являются незрелыми, поскольку основаны в первую очередь на Th2, а не на Th1-иммунном ответе, и у них наблюдается относительное отсутствие иммунологической памяти [35].

ОГМ влияют на экспрессию нескольких цитокинов, хемокинов и рецепторов клеточной поверхности, включая

Таблица 2 / Table 2

Рецепторы, связывающие олигосахариды грудного молока (ОГМ), потенциально участвующие в иммуномодуляции (адаптировано из [23])
Receptors binding breast milk oligosaccharides (BMOs), potentially contributing to immune system modulation (adapted from [23])

ОГМ как лиганды	Рецептор	Экспрессия рецептора	Функция рецептора
2'FL, 3FL, LNFP-III, LNFP-IV, LNDFH-I	DC-SIGN	Антиген-презентирующие клетки	Презентация антигена
3'SL и 6'SL	Siglec 5, 9	Нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки	Иммунная сигнализация
LNnT, LNT, LNFP-II, LNFP-III, LNDFH	Galectin 1, 2, 3, 7, 8, 9	Клетки кишечника, лимфоциты, антиген-презентирующие клетки	Иммунная сигнализация
2'FL и 3'SL	TLR4	Большинство типов клеток, в основном иммунные клетки	Обнаружение возбудителя

молекулы межклеточной адгезии, рецепторы интерферона и некоторых интерлейкинов (ИЛ). Таким образом, ОГМ могут модулировать внутреннюю экспрессию воспалительных маркеров, связанных с миграцией клеток, сигнальных путей, лимфоидной ткани, а также сетей цитокинов и хемокинов, ответственных за баланс лимфоцитов Th1/Th2. В итоге эти механизмы обеспечивают иммунное созревание за счет развития сбалансированного и эффективного иммунного ответа и, следовательно, меньшего риска инфекций и аллергических заболеваний [20, 21, 36].

Считается, что ОГМ нацелены на экспрессию рецепторов, участвующих в распознавании патогенов, таких как toll-подобные рецепторы (TLR), для взаимодействия с ДК в непосредственной близости от кишечного эпителиального барьера, что приводит к дифференцировке Т-клеток, Т/В-клеточному взаимодействию и системным эффектам при взаимодействии нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов с эндотелиальными клетками, а это влияет на популяции иммунных клеток и секрецию цитокинов [20, 21, 36].

ДК играют ключевую роль в регуляции и развитии врожденных и адаптивных иммунных реакций при инфекциях и воспалительных заболеваниях, а субпопуляция так называемых толерогенных ДК приводит к снижению продукции воспалительных цитокинов (например, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α), но повышает продукцию регуляторных цитокинов (например, TGF- β , ИЛ-10 и ИЛ-27) [36].

Соответственно, ОГМ играют роль в созревании иммунной системы младенцев как на уровне кишечного барьера посредством воздействия на микробиоту, экспрессию генов и созревание эпителиальных клеток кишечника, так и путем оказания прямого иммуномодулирующего влияния после всасывания в системный кровоток.

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА И АЛЛЕРГИЯ

Значение грудного молока и его компонентов в отношении риска развития аллергических заболеваний неоднозначно [37], возможно, отчасти из-за большой изменчивости состава грудного молока. Как упоминалось ранее, состав ОГМ в грудном молоке сильно варьирует и оказывает значительное влияние на развитие микробиома новорожденного, что само по себе связано с развитием толерантности, сенситизации и аллергических проявлений [38, 39].

В ряде исследований изучалась возможная связь между составом ОГМ и аллергическими проявлениями у младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

В финской когорте ($n = 266$) у детей с семейным риском развития аллергии, рожденных путем кесарева сечения, при грудном вскармливании матерями с несекреторным статусом раньше возникала IgE-ассоциированная экзема, чем у детей, которых кормили матери секреторного типа [40]. У младенцев, которых вскармливали грудным молоком матери с несекреторным статусом, также наблюдалась более выраженная задержка в формировании микробиома с преобладанием бифидобактерий в возрасте 3 месяцев, чем у детей, которых кормили грудным молоком матери секреторного типа [41].

Как определено в недавнем систематическом обзоре, данные наблюдений показывают, что более низкая численность бифидобактерий в младенчестве связана с более высоким риском экземы, особенно у младенцев с семейным анамнезом атопии [42]. Однако основные механизмы и отдельные виды бифидобактерий, вовлеченные в процесс, остаются неизвестными.

Небольшое исследование типа «случай — контроль» с участием 20 пар «мать — младенец» в Швеции не выявило связи между концентрациями девяти нейтральных ОГМ и риском развития аллергических заболеваний в возрасте до 18 месяцев [43]. В другом исследовании типа «случай — контроль» обнаружено, что содержание некоторых отдельных ОГМ (LNFP III, LNFP I, 6'-SL, DSLNT) было ниже в грудном молоке матерей младенцев с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ), чем у матерей младенцев без аллергии [44]. Не только 6'-SL, но и 2'-FL, в отличие от лактозы, обеспечивали некоторую защиту от развития пищевой аллергии на овальбумин на мышинной модели пищевой аллергии [45].

Механизм этого эффекта, вероятно, частично связан со стабилизацией тучных клеток, которая приводит к меньшему высвобождению гистамина. Для понимания механизма иммуномодулирующих функций LNFP-III нужны дальнейшие исследования [46].

Другое крупное клиническое обсервационное исследование (421 пара «мать — младенец») не выявило какой-либо связи между отдельными ОГМ и пищевой сенситизацией [47]. Вместо этого обнаружено, что из 19 измеренных ОГМ с более низким риском пищевой сенситизации ассоциировался определенный профиль. Он может характеризоваться относительно более высокими концентрациями FDSLNN, LNFP-II, LNT, LNFP-I, LSTc и FLNN и относительно более низкими концентрациями LNH, LNT, 2'-FL и DSLNN.

Аналогичным образом, в другой когорте новорожденных ($n = 285$) с риском аллергии определенные профили ОГМ оказались связаны с аллергией до 18-летнего возраста [48]. Хотя подход к классификации ОГМ по профилям является многообещающим и заслуживает распространения на другие компоненты грудного молока, его интерпретация может быть сложной.

В отношении влияния ОГМ на риски и механизмы развития аллергии у детей остается много вопросов. По мнению экспертов, чтобы понять, модулируют ли ОГМ риск сенситизации и аллергии у детей, находящихся на грудном вскармливании, и каким образом, необходимы крупные хорошо контролируемые когортные исследования, учитывающие в том числе секреторный статус матерей, концентрации других биоактивных компонентов грудного молока как значимых факторов, влияющих на исход исследований. Развивающийся кишечный микробиом также может сильно воздействовать на ожидаемые функции ОГМ, поэтому его изучение должно быть частью таких исследований [2].

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА В СОСТАВЕ ЛЕЧЕБНЫХ СМЕСЕЙ ДЛЯ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Лечение младенцев с диагнозом АБКМ, которые по каким-то причинам не получают грудное вскармливание, состоит в исключении из их рациона белков коровьего молока и назначении в качестве питания лечебных смесей на основе высоко гидролизованного белка или аминокислот [49]. В более ранних исследованиях среди детей без подозрения на пищевую аллергию добавление в смеси олигосахаридов, полученных путем бактериального синтеза, идентичных по строению натуральным ОГМ (в первую очередь 2'-FL и LNT), не оказало негативное влияние на их переносимость и на физическое развитие детей по сравнению с таковым у аналогичных смесей без добавления ОГМ.

Кроме того, отмечено положительное действие смесей с ОГМ на состав кишечной микробиоты в виде приближения видового разнообразия к таковому у младенцев на грудном вскармливании. Наблюдалось и снижение частоты и тяжести течения респираторных инфекций у младенцев, получавших смесь с добавлением 2'-FL и LNnT, по сравнению с таковыми у детей, получавших аналогичную смесь без ОГМ [50].

В последние несколько лет опубликованы новые данные клинических исследований лечебных смесей на основе высоко гидролизованного белка и аминокислот с добавлением двух ОГМ (2'-FL и LNnT) у детей с АБКМ [51–53].

Данные первого исследования гипоаллергенности смеси на основе высоко гидролизованного белка с добавлением двух ОГМ (2'-FL и LNnT) при АБКМ, проведенного A. Nowak-Węgrzyn и соавт., подтвердили сохраняющуюся гипоаллергенность новой смеси [51]. Были некоторые опасения, что добавление к лечебным смесям компонентов, сырьем для получения которых является коровье молоко, может негативно повлиять на лечебные свойства смеси. Однако лабораторный анализ промышленных партий 2'-FL и LNnT не выявил наличие остаточных молочных аллергенов, несмотря на тот факт, что ОГМ производятся путем биоферментации из лактозы, что теоретически может нести риск контаминации остаточными молочными аллергенами. Фактически, поскольку высокоочищенная лактоза является еще одним субстратом, модифицирующим микробиом, авторы выдвинули гипотезу о том, что одновременное присутствие лактозы и ОГМ в гидролизованной смеси может оказывать благотворное синергетическое воздействие на младенцев с АБКМ — на развитие кишечного микробиома и иммунной системы [51].

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом интервенционном исследовании двух параллельных групп на искусственном вскармливании Y. Vandenplas и соавт. оценивали, поддерживает ли лечебная смесь Alfaré Gastro (Nestlé Health Science) на основе высоко гидролизованного белка с добавлением двух ОГМ (2'-FL и LNnT) и пониженным содержанием белка (2,20 г/100 ккал) нормальный рост у младенцев с АБКМ [52]. Вторичными результатами стали желудочно-кишечная переносимость, безопасность и влияние на инфекции.

В исследование включены дети с АБКМ в возрасте 0–6 месяцев, не находившиеся на грудном вскармливании. Массу тела, длину и окружность головы измеряли ежемесячно в течение 4 месяцев (первичная конечная точка исследования), через 6 месяцев и в возрасте 12 месяцев. Из 200 обследованных младенцев были рандомизированы 194 ребенка (средний возраст — 3,2 месяца). При последующем наблюдении через 4 месяца ежедневный прирост массы тела в группе тестируемой смеси не уступал таковому в группе контрольной смеси. Значимые межгрупповые различия по антропометрическим параметрам отсутствовали. Обе смеси были безопасны и хорошо переносились.

Динамика симптомов пищевой аллергии на фоне лечения обеими смесями оценивалась с помощью инструмента CoMiSS. В целом не было никаких существенных групповых различий по показателям опросника CoMiSS ни в один из моментов исследования. В обеих группах показатели по шкале CoMiSS значительно снизились — среднем на 6 баллов. У детей, получавших смесь с ОГМ, статистически значимо уменьшилась частота инфекций верхних дыхательных путей, и они реже болели ушными инфекциями через 12 месяцев наблюдения. Относительный риск инфекций нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта снизился на 30–40%,

но этот результат не был статистически значимым из-за ограниченного размера выборки.

Таким образом, смеси Alfaré (Nestlé Health Science) на основе высоко гидролизованного белка с добавлением двух ОГМ поддерживают нормальный рост у детей с АБКМ раннего возраста и предполагает защитный эффект от респираторных инфекций и отитов в течение первого года жизни, при этом сохраняется лечебное действие на основные симптомы АБКМ [52].

В открытом нерандомизированном многоцентровом исследовании M.S. Gold и соавт. оценивали, поддерживает ли лечебная смесь Alfaré Amino (Nestlé Health Science) на основе аминокислот, дополненная двумя ОГМ (2'-FL и LNnT), нормальный рост и хорошо ли она переносится младенцами с АБКМ [53]. В исследование включены доношенные дети в возрасте от 1 до 8 месяцев со среднетяжелой и тяжелой формами АБКМ. Дети получали исследуемую смесь в течение 4 месяцев, и их матерям предлагалось использовать ее до достижения детьми 12 месяцев. Переносимость и безопасность оценивались на протяжении всего исследования.

Из 32 младенцев (средний возраст — 18,6 недели, 20 (62,5%) мальчиков) 29 завершили исследование. В течение основного периода средний показатель массы тела к возрасту Z увеличился с –0,31 в начале исследования до +0,28 в течение 4-месячного наблюдения. Линейный рост и рост головы также происходили в соответствии с эталонным ростом детей ВОЗ с аналогичной небольшой тенденцией к повышению. Смесь хорошо переносилась и имела отличный профиль безопасности.

Исходные симптомы значительно уменьшились после 1 месяца лечения смесями Alfaré (Nestlé Health Science).

- Доли младенцев с частыми или постоянными плачем и беспокойством снизились на 79,9 и 88,4% соответственно ($p = 0,009$), доля детей с частыми или стойкими срыгиваниями — на 51,7% ($p = 0,039$), а со рвотой — на 90,8% ($p = 0,0013$).
- Распространенность значительных затруднений при кормлении через 1 месяц лечения уменьшилась на 87,7% ($p = 0,010$), а распространенность частых или постоянных кожных изменений — с 25 до 6,9% ($p = 0,059$).
- При сравнении исходного микробиома с таковым при последующих посещениях отмечено значительное обогащение ОГМ-утилизирующими бифидобактериями во время лечения, что, в свою очередь, связано с выраженным увеличением содержания КЖК в кале.
- Также наблюдалось существенное снижение количества фекальных протеобактерий, и это свидетельствует, что экспериментальная смесь с добавлением ОГМ частично корректировала микробный дисбиоз кишечника у младенцев с АБКМ [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОГМ вносят значительный вклад в положительное влияние грудного молока на ребенка — в обеспечение здоровой микробной колонизации кишечника, подавления процессов воспаления, иммунной защиты и созревания кишечного барьера. В настоящее время ОГМ считаются одними из наиболее важных биоактивных компонентов грудного молока, поскольку они действуют как антимикробные и противовирусные средства, как модуляторы эпителиальных клеток кишечника, в качестве специфических пребиотиков и эффекторов кишечной микробиоты и в качестве иммуномодуляторов.

Снижение кишечного микробного разнообразия в раннем возрасте, а также смещение иммунного ответа в сторону Th2-реакций считаются факторами риска иммунных заболеваний, в том числе аллергии в раннем возрасте. Ввиду выраженного влияния ОГМ на развитие здоровой микробиоты кишечника, непрямыми (ловушки патогенов, пребиотический эффект, стимулирующее действие на продукцию КЖК и толерогенных ДК) и прямыми противовоспалительными и иммуномодулирующими функциями, которые способствуют сдвигу Т-клеточных реакций на более сбалансированную продукцию Th1/Th2-цитокинов, предполагаемая связь между ОГМ

и профилактикой аллергии в первую очередь основана на воздействии ОГМ на микробиоту кишечника, барьер слизистой оболочки кишечника и иммуномодуляцию.

Очень важно накопление данных о безопасности и переносимости лечебных смесей с добавлением ОГМ, так как получены многообещающие начальные сведения об их эффектах в лечении детей с АБКМ. Тем не менее требуется дополнительное изучение воздействия отдельных ОГМ и их комбинаций на четко определенные клинические и иммунные исходы, включая развитие толерантности и лечебный потенциал при АБКМ.

Конфликт интересов / Disclosure

Данная статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Нестле Россия» (Nestlé Health Science), однако это не оказало влияния на мнение автора.

This article was prepared with the financial support from Nestlé Health Science; however, it has not influenced the author's opinion.

Об авторе / About the author

Мухаметова Евгения Маратовна / Mukhametova, E.M. — к. м. н., врач-гастроэнтеролог детской клиники «Фэнтези». 117418, Россия, г. Москва, ул. Гарибальди, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 2493-3800. <https://orcid.org/0000-0002-1711-1693>. E-mail: mukhametova_e_m@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Meek J.Y., Noble L.; Section on Breastfeeding. Policy statement: breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057988. DOI: 10.1542/peds.2022-057988
- Sprenger N., Tytgat H.L.P., Binia A., Austin S. et al. Biology of human milk oligosaccharides: from basic science to clinical evidence. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2022;35(2):280–99. DOI: 10.1111/jhn.12990
- Moubareck C.A. Human milk microbiota and oligosaccharides: a glimpse into benefits, diversity, and correlations. *Nutrients*. 2021;13(4):1123. DOI: 10.3390/nu13041123
- Hill D.R., Chow J.M., Buck R.H. Multifunctional benefits of prevalent HMOs: implications for infant health. *Nutrients*. 2021;13(10):3364. DOI: 10.3390/nu13103364
- Sankar M.J., Sinha B., Chowdhury R., Bhandari N. et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):3–13. DOI: 10.1111/apa.13147
- Christensen N., Bruun S., Søndergaard J., Christesen H.T. et al. Breastfeeding and infections in early childhood: a cohort study. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20191892. DOI: 10.1542/peds.2019-1892
- Matsumoto N., Yorifuji T., Nakamura K., Ikeda M. et al. Breastfeeding and risk of food allergy: a nationwide birth cohort in Japan. *Allergol. Int.* 2020;69(1):91–7. DOI: 10.1016/j.alit.2019.08.007
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum. Dev.* 2015;91(11):619–22. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.001
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147–62. DOI: 10.1093/glycob/cws074
- Kunz C. Historical aspects of human milk oligosaccharides. *Adv. Nutr.* 2012;3(3):430S–9S. DOI: 10.3945/an.111.001776
- Kuhn R. Les oligosaccharides du lait [Oligosaccharides of milk]. *Bull Soc. Chim. Biol. (Paris)*. 1958;40(2–3):297–314.
- Grimmonprez L., Montreuil J. Etude des fractions glycaniques des glycosphingolipides totaux de la membrane des globules lipidiques du lait de femme [The glycan fraction of the total glycosphingolipids of the human milk fat globule membrane]. *Biochimie*. 1977;59(11–12):899–907.
- Zhang B., Li L.Q., Liu F., Wu J.Y. Human milk oligosaccharides and infant gut microbiota: Molecular structures, utilization strategies and immune function. *Carbohydr. Polym.* 2022;276:118738. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118738
- Hahn W.H., Kim J., Song S., Park S. et al. The human milk oligosaccharides are not affected by pasteurization and freeze-drying. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019;32(6):985–91. DOI: 10.1080/14767058.2017.1397122
- Plows J.F., Berger P.K., Jones R.B., Alderete T.L. et al. Longitudinal changes in human milk oligosaccharides (HMOs) over the course of 24 months of lactation. *J. Nutr.* 2021;151(4):876–82. DOI: 10.1093/jn/nxaa427
- Liu S., Cai X., Wang J., Mao Y. et al. Six oligosaccharides' variation in breast milk: a study in South China from 0 to 400 days postpartum. *Nutrients*. 2021;13(11):4017. DOI: 10.3390/nu13114017
- Azad M.B., Robertson B., Atakora F., Becker A.B. et al. Human milk oligosaccharide concentrations are associated with multiple fixed and modifiable maternal characteristics, environmental factors, and feeding practices. *J. Nutr.* 2018;148(11):1733–42. DOI: 10.1093/jn/nxy175
- Garrido D., Kim J.H., German J.B., Raybould H.E. et al. Oligosaccharide binding proteins from *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveal a preference for host glycans. *PLoS One*. 2011;6(3):e17315. DOI: 10.1371/journal.pone.0017315
- De Leoz M.L., Kalanetra K.M., Bokulich N.A., Strum J.S. et al. Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: a proof-of-concept study. *J. Proteome Res.* 2015;14(1):491–502. DOI: 10.1021/pr500759e
- Donovan S.M., Comstock S.S. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann. Nutr. Metab.* 2016;69(suppl.2):S42–51. DOI: 10.1159/000452818
- Ayechu-Muruzabal V., van Stigt A.H., Mank M., Willemsen L.E.M. et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front. Pediatr.* 2018;6:239. DOI: 10.3389/fped.2018.00239
- Johannes L., Jacob R., Leffler H. Galectins at a glance. *J. Cell Sci.* 2018;131(9):jcs208884. DOI: 10.1242/jcs.208884
- Triantis V., Bode L., van Neerven R.J.J. Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Front. Pediatr.* 2018;6:190. DOI: 10.3389/fped.2018.00190
- Asakuma S., Hatakeyama E., Urashima T., Yoshida E. et al. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *J. Biol. Chem.* 2011;286(40):34583–92. DOI: 10.1074/jbc.M111.248138
- Plöger S., Stumpff F., Penner G.B., Schulzke J.D. et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012;1258:52–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x
- Reichardt N., Duncan S.H., Young P., Belenguer A. et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota [published correction appears in *ISME J.* 2014;8(6):1352]. *ISME J.* 2014;8(6):1323–35. DOI: 10.1038/ismej.2014.14
- Ackerman D.L., Doster R.S., Weitkamp J.H., Aronoff D.M. et al. Human milk oligosaccharides exhibit antimicrobial and antibiofilm properties against group B *Streptococcus*. *ACS Infect. Dis.* 2017;3(8):595–605. DOI: 10.1021/acsinfectdis.7b00064
- Moore R.E., Xu L.L., Townsend S.D. Prospecting human milk oligosaccharides as a defense against viral infections. *ACS Infect. Dis.* 2021;7(2):254–63. DOI: 10.1021/acsinfectdis.0c00807

29. Craft K.M., Townsend S.D. Mother knows best: deciphering the antibacterial properties of human milk oligosaccharides. *Acc. Chem. Res.* 2019;52(3):760–8. DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00630
30. Ruiz-Palacios G.M., Cervantes L.E., Ramos P., Chavez-Munguia B. et al. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J. Biol. Chem.* 2003;278(16):14112–20. DOI: 10.1074/jbc.M207744200
31. Idänpään-Heikkilä I., Simon P.M., Zopf D., Vullo T. et al. Oligosaccharides interfere with the establishment and progression of experimental pneumococcal pneumonia. *J. Infect. Dis.* 1997;176(3):704–12. DOI: 10.1086/514094
32. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M., Jiang X. et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J. Pediatr.* 2004;145(3):297–303. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.04.054
33. Lin A.E., Autran C.A., Szyska A., Escajadillo T. et al. Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B *Streptococcus*. *J. Biol. Chem.* 2017;292(27):11243–9. DOI: 10.1074/jbc.M117.789974
34. Nolan L.S., Rimer J.M., Good M. The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Nutrients.* 2020;12(10):3052. DOI: 10.3390/nu12103052
35. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015;282(1821):20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085
36. Xiao L., van De Worp W.R., Stassen R., van Maastricht C. et al. Human milk oligosaccharides promote immune tolerance via direct interactions with human dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2019;49(7):1001–14. DOI: 10.1002/eji.201847971
37. Järvinen K.M., Martin H., Oyoshi M.K. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):133–43. DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.022
38. Aitoro R., Paparo L., Amoroso A., Di Costanzo M. et al. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. *Nutrients.* 2017;9(7):672. DOI: 10.3390/nu9070672
39. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol. Int.* 2017;66(4):515–22. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010
40. Sprenger N., Odenwald H., Kukkonen A.K., Kuitunen M. et al. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur. J. Nutr.* 2017;56(3):1293–301. DOI: 10.1007/s00394-016-1180-6
41. Korpela K., Salonen A., Hickman B., Kunz C. et al. Fucosylated oligosaccharides in mother's milk alleviate the effects of caesarean birth on infant gut microbiota. *Sci. Rep.* 2018;8(1):13757. DOI: 10.1038/s41598-018-32037-6
42. Zimmermann P., Messina N., Mohn W.W., Finlay B.B. et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143(2):467–85. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.025
43. Sjögren Y.M., Duchén K., Lindh F., Björkstén B. et al. Neutral oligosaccharides in colostrum in relation to maternal allergy and allergy development in children up to 18 months of age. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007;18(1):20–6. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00486.x
44. Seppo A.E., Autran C.A., Bode L., Järvinen K.M. Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139(2):708–11.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.031
45. Castillo-Courtade L., Han S., Lee S., Mian F.M. et al. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy.* 2015;70(9):1091–102. DOI: 10.1111/all.12650
46. Atochina O., Da'dara A.A., Walker M., Harn D.A. The immunomodulatory glycan LNFP III initiates alternative activation of murine macrophages in vivo. *Immunology.* 2008;125(1):111–21. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02826.x
47. Miliku K., Robertson B., Sharma A.K., Subbarao P. et al. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILD Study. *Allergy.* 2018;73(10):2070–3. DOI: 10.1111/all.13476
48. Lodge C.J., Lowe A.J., Milanzi E., Bowatte G. et al. Human milk oligosaccharide profiles and allergic disease up to 18 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;147(3):1041–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.027
49. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55(2):221–9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
50. Berger B., Porta N., Foata F., Grathwohl D. et al. Linking human milk oligosaccharides, infant fecal community types, and later risk to require antibiotics. *mBio.* 2020;11(2):e03196–19. DOI: 10.1128/mBio.03196-19
51. Nowak-Węgrzyn A., Czerkies L., Reyes K., Collins B. et al. Confirmed hypoallergenicity of a novel whey-based extensively hydrolyzed infant formula containing two human milk oligosaccharides. *Nutrients.* 2019;11(7):1447. DOI: 10.3390/nu11071447
52. Vandenplas Y., Żołnowska M., Berni Canani R., Ludman S. et al. Effects of an extensively hydrolyzed formula supplemented with two human milk oligosaccharides on growth, tolerability, safety and infection risk in infants with cow's milk protein allergy: a randomized, multi-center trial. *Nutrients.* 2022;14(3):530. DOI: 10.3390/nu14030530
53. Gold M.S., Quinn P.J., Campbell D.E., Peake J. et al. Effects of an amino acid-based formula supplemented with two human milk oligosaccharides on growth, tolerability, safety, and gut microbiome in infants with cow's milk protein allergy. *Nutrients.* 2022;14(11):2297. DOI: 10.3390/nu14112297 ■

Поступила / Received: 22.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 22.05.2023

Опыт успешного применения этанерцепта у ребенка с артритом, ассоциированным с энтезитом

А.В. Аксёнов¹ ✉, Е.А. Ивановская²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

² МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: демонстрация клинического случая успешного применения этанерцепта у ребенка с артритом, ассоциированным с энтезитом.

Основные положения. Артрит, ассоциированный с энтезитом, является одним из клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита. Стартовая терапия артрита, ассоциированного с энтезитом, включает нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и небиологические болезнь-модифицирующие препараты, неэффективность применения которых является показанием для назначения генно-инженерных препаратов, в частности, ингибитора фактора некроза опухоли- α этанерцепта.

Заключение. В настоящее время для лечения артрита, ассоциированного с энтезитом, при неэффективности применения НПВС и небиологических болезнь-модифицирующих препаратов следует назначать генно-инженерные препараты, в частности этанерцепт, позволяющий добиться медикаментозной ремиссии.

Ключевые слова: артрит, ассоциированный с энтезитом, этанерцепт, дети.

Для цитирования: Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения этанерцепта у ребенка с артритом, ассоциированным с энтезитом. Доктор.Ру. 2023;22(3):89–91. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-89-91

Successful Use of Etanercept in a Child with Enthesitis-Associated Arthritis

A.V. Aksenov¹ ✉, E.A. Ivanovskaya²

¹ South Ural State Medical University; 64 Vorovskogo Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

² Children's City Clinical Hospital No.8; 2 Druzhby Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454047

ABSTRACT

Aim: demonstration of a clinical case of the successful use of etanercept in a child with enthesitis-associated arthritis.

Key points. Enthesitis-associated arthritis is one of the clinical variants of juvenile idiopathic arthritis. The initial therapy of enthesitis-associated arthritis includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-biological disease-modifying drugs, the ineffectiveness of which is an indication for the appointment of genetically engineered drugs, in particular, the inhibitor of tumor necrosis factor- α etanercept.

Conclusion. Currently, for the treatment of enthesitis-associated arthritis, if the use of NSAIDs and non-biological disease-modifying drugs is ineffective, genetically engineered drugs should be prescribed, in particular etanercept, which allows to achieve drug remission.

Keywords: enthesitis-associated arthritis, etanercept, children.

For citation: Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful use of etanercept in a child with enthesitis-associated arthritis. Doctor.Ru. 2023;22(3):89–91. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-89-91

ВВЕДЕНИЕ

Артрит, ассоциированный с энтезитом (по классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций — один из клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА)), представляет собой артрит и энтезит, или артрит, или энтезит в сочетании по меньшей мере с двумя из следующих признаков:

- болезненность илеосакральных сочленений при пальпации и/или воспалительная боль в спине;
- наличие HLA-B27;
- начало артрита у мальчика старше 6 лет;
- острый передний увеит;
- семейный анамнез, свидетельствующий о наличии подтвержденных врачами HLA-B27-ассоциированных болезней (анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом; сакроилеит при наличии воспа-

лительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера) или острого переднего увеита у родственников первой степени родства [1].

По данным различных регистров, в структуре ЮИА на артрит, ассоциированный с энтезитом, приходится 2,6–16,4% случаев [2].

За последние годы значительно расширился диапазон лекарственных средств, используемых в терапии ЮИА [3–12]. Как и при других вариантах ЮИА, при артрите, ассоциированном с энтезитом, в качестве патогенетической терапии стартово назначаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и небиологические болезнь-модифицирующие препараты, а при неэффективности последних применяются генно-инженерные препараты, позволяющие в большинстве случаев повысить качество жизни пациентов [6–8].

✉ Аксёнов Александр Владимирович / Aksenov, A.V. — E-mail: alexandr.axonov@yandex.ru



Одной из часто используемых при лечении ЮИА групп генно-инженерных препаратов, являются ингибиторы фактора некроза опухоли- α), к которым, в частности, относится этанерцепт [6–8]. Эффективность этанерцепта при ЮИА подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, в которых более 70% пациентов достигли 30% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов [5].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нами наблюдалась пациентка Д., 11 лет.

Анамнез заболевания. Со слов мамы, 14.07.2020 девочка подвернула левую ногу, после чего стала жаловаться на боли в проекции левого голеностопного сустава, появился его отек. Была осмотрена травматологом: рекомендован нурофен и местно крем «Долобене». На фоне назначенной терапии присоединились боли в правом голеностопном и обоих коленных суставах, их отек. Кроме того, появились утренняя скованность продолжительностью до 2 ч и утренние подъемы температуры тела до 38°C. Девочка была консультирована ревматологом: дано направление на обследование и лечение в ревматологическое отделение МАУЗ ДГКБ № 8 города Челябинска, куда она была госпитализирована 27.07.2020.

Анамнез жизни. Девочка от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, 1-х срочных родов с массой тела 2800 г, ростом 52 см, оценка по Апгар 8/8 баллов. Наследственность по ревматологической патологии неотягощена.

Объективный статус при поступлении в ревматологическое отделение. Состояние тяжелое, обусловленное суставным синдромом и лихорадкой. Кожа бледная, чистая; периорбитальный цианоз. Телосложение правильное, удовлетворительного питания, тургор тканей сохранен. Паховые лимфоузлы пальпируются до 0,7 см с обеих сторон. Слизистые ротовой полости влажные, чистые. Зев розовый. Температура тела 38,3°C. ЧД 22 в минуту. Перкуторно звук над легкими не изменен. Дыхание везикулярное, проводится равномерно, патологические дыхательные шумы не выслушиваются. ЧСС 118 уд/мин. АД 100/60 мм рт. ст. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, учащены; шума нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный. Диурез сохранен.

Локальный статус: отек и гипертермия коленных и голеностопных суставов, движения в них болезненны. Ограничен весь объем движений в обоих голеностопных суставах. Разгибание в коленных суставах 170°, сгибание в правом коленном суставе 50°, в левом — 45°. Остальные суставы интактны. Ригидности позвоночника и энтезитов нет.

При поступлении в ревматологическое отделение: анемия легкой степени (гемоглобин 92 г/л), лейкоцитоз до $14,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз до 571×10^9 /л, ускорение СОЭ до 65 мм/ч, повышение уровня СРБ до 208,7 мг/л (норма 3–10 мг/л). Ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор отрицательные. Обнаружен HLA-B 27. При проведении ультразвукового исследования коленных и голеностопных суставов отмечались экссудативно-пролиферативные изме-

нения. Для исключения увеита была проведена консультация окулиста: без патологии.

При поступлении в стационар в качестве противовоспалительного препарата девочке был назначен нимесулид. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, было проведено введение бетаметазона по 1 мл в каждый коленный и голеностопный суставы. После введения гормонального препарата купировался отек обоих коленных и голеностопных суставов, исчезли утренние подъемы температуры тела. Кроме того, снизилась лабораторная активность воспаления: СОЭ 15 мм/ч, СРБ 52 мг/л.

08.08.2020 присоединились боли в тазобедренных суставах, иррадиирующие в ягодичные области, а с 16.08.2020 — боли в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, крестцово-подвздошных сочленениях. Нимесулид был заменен на диклофенак. 26.08.2020 была проведена магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений и поясничного отдела позвоночника: данных за сакроилиит и спондилоартрит не выявлено. На фоне применения диклофенака боли в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, крестцово-подвздошных сочленениях купировались.

После проведения полного обследования девочке был выставлен диагноз «Артрит, ассоциированный с энтезитом» и назначена иммуносупрессивная терапия метотрексатом (15 мг/м² в неделю), которая была начата 30.08.2020 и затем была продолжена уже амбулаторно после выписки из стационара.

В течение последующих 3 мес применения метотрексата неактивной фазы заболевания достичь не удалось: вновь появилась клиника активного артрита обоих коленных и голеностопных суставов, возобновились эпизоды лихорадки до фебрильных цифр, ухудшение лабораторных показателей: увеличение СОЭ до 45 мм/ч, повышение уровня СРБ до 107 мг/л.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой цитостатической терапии, согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России 02.12.2020 девочке была инициирована терапия этанерцептом подкожно 1 раз в неделю в дозе 0,8 мг/кг массы тела на введение.

Через 1 мес после начала терапии этанерцептом удалось добиться значительного улучшения состояния: уменьшился отек коленных и голеностопных суставов, восстановилась их функциональная способность. Кроме того, снизилась лабораторная активность: СОЭ 25 мм/ч, СРБ 44 мг/л.

Достичь неактивной фазы заболевания удалось через 3 мес применения этанерцепта.

Последняя госпитализация в ревматологическое отделение с целью планового введения этанерцепта была в декабре 2022 г. в состоянии медикаментозной ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лечения артрита, ассоциированного с энтезитом, при неэффективности применения болезнь-модифицирующих препаратов следует назначать генно-инженерные препараты, в частности, успешно зарекомендовавший себя в последние годы ингибитор фактора некроза опухоли- α этанерцепт, позволяющий добиться медикаментозной ремиссии, что доказывает представленный клинический случай.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аксёнов А.В. — обзор публикаций по теме рукописи, написание текста рукописи, утверждение в печать; Ивановская Е.А. — наблюдение, сбор материала и проведение лечебных мероприятий.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Aksenov, A.V. — thematic publications reviewing, text of the article, approval of the manuscript for publication; Ivanovskaya, E.A. — examination, material collection and therapeutic interventions.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациента.
The study was conducted with the voluntary informed consent of the legal representatives of the patient.

Об авторах / About the authors

Аксёнов Александр Владимирович / Aksenov, A.V. — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 8688-8874. E-mail: alexandr.axyonov@yandex.ru
Ивановская Елена Алексеевна / Ivanovskaya, E.A. — заведующая ревматологическим отделением МАУЗ «ДГКБ № 8». 454047, Россия, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2. E-mail: ivanovskaya.elena@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Детская ревматология. Атлас / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. М.; 2015. 384 с. Baranov A.A., Alexeeva E.I. (eds.) *Pediatric rheumatology. Atlas. Moscow; 2015. 384 p. (in Russian).*
2. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Новиков А.С. и др. Эпидемиология, структура ревматической патологии и противоревматической терапии у детей в Москве. Вопросы практической педиатрии. 2019;14(5):95–101. Sevostyanov V.K., Zholobova E.S., Novikov A.S. et al. Epidemiological characteristics of rheumatic diseases in children residing in Moscow and antirheumatic therapy. *Clinical Practice in Pediatrics. 2019;14(5):95–101. (in Russian).* DOI: 10.20953/1817-7646-2019-5-95-101
3. Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения адалиумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом. Доктор.Ру. 2021;20(10):73–75. Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful use of adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis. *Doctor.Ru. 2021;20(10):73–75 (in Russian).* DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-10-73-75
4. Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения голиумаба у ребенка с ювенильным полиартритом. Доктор.Ру. 2022;21(7):60–62. Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful use of golimumab in a child with juvenile polyarthritis. *Doctor.Ru. 2022;21(7):60–62. (in Russian).* DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-60-62
5. Карасева А.В., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. Опыт успешного применения этанерцепта у пациентки с полиарткулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с обзором предикторов хорошего ответа на проводимую терапию. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(4):321–325. Karaseva A.V., Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M. Successful use of etanercept in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis with an overview of the predictors of a good response to ongoing therapy. *Current Pediatrics. 2017;16(4):321–325. (in Russian).* DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1779
6. Foeldvari I., Constantin T., Vojinovi J. et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res. Ther. 2019;21(1):125.* DOI: 10.1186/s13075-019-1916-9
7. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T. et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res. (Hoboken). 2019;71(6):717–734.* DOI: 10.1002/acr.23870
8. Constantin T., Foeldvari I., Vojinovic J. et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J. Rheumatol. 2016;43(4):816–824.* DOI: 10.3899/jrheum.150430
9. Beukelman T., Lougee A., Matsouaka R.A. et al. Patterns of etanercept use in juvenile idiopathic arthritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr. Rheumatol. 2021;19(1):131.* DOI: 10.1186/s12969-021-00625-y
10. Kearsley-Fleet L., Davies R., Lunt M. et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford). 2016;55(5):840–847.* DOI: 10.1093/rheumatology/kev434
11. Horneff G., Klein A., Klotzsch J. et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res. Ther. 2016;18(1):272.* DOI: 10.1186/s13075-016-1170-3
12. Shepherd J., Cooper K., Harris P. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess. 2016;20(34):1–222.* DOI: 10.3310/hta20340 

Поступила / Received: 19.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.01.2023

Tanoshi

Подгузники и трусики

Для мальчиков и девочек



Мягкие материалы специально для нежной кожи малыша

Подгузники и трусики Tanoshi прошли проверку на дерматологическую безопасность в лаборатории DermaTest (Германия) и клиническое исследование в НИКИ Детства Минздрава МО РФ в 2022 году.



dermatest-guarantee.com

Волнистый
внутренний слой

Дышащий
внешний слой

Ультратонкие¹ и дышащие

¹ Согласно внутренней классификации производителя

*С сертификатами можно ознакомиться по адресу www.tanoshi-club.com/cert

ФЛЮДИТЕК

карбоцистеин



для взрослых
и детей с 15 лет



для детей с 2 лет



для взрослых
и детей с 15 лет

- Разжижает и уменьшает продукцию мокроты¹
- Действует на всем протяжении дыхательных путей¹
- Облегчает кашель и заложенность носа²

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Флюдитек; 2. И.Н. Ермакова, Ю.Л. Мизерницкий. Эффективность мукокорегуляторов в терапии острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. Педиатрия №2, 2008 с.123- 125. Приложение consilium medicum



27–28 октября 2023 г., Москва

27 октября – онлайн-формат | 28 октября – очный формат



Руководитель программного комитета

Скворцова Тамара Андреевна

к. м. н., главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог ДЗМ, заведующий гастроэнтерологическим отделением, руководитель Центра детской гастроэнтерологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», доцент кафедры гастроэнтерологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

**Регистрация
уже открыта!**

Отсканируйте QR-код, чтобы
перейти на сайт и зарегистрироваться



**Pediatric's
school**

Реклама