

## ПЕДИАТРИЯ

DOCTOR.RU PEDIATRICS

### Авторы номера

Геппе Н.А.  
Ревякина В.А.  
Кондюрина Е.Г.  
Колосова Н.Г.  
Суменко В.В.  
Чепурная М.М.  
Заболотских Т.В.  
Файзуллина Р.М.  
Федоров И.А.  
Витебская А.В.  
Мещеряков В.В.  
Рыбакова О.Г.  
Камалтынова Е.М.  
Донников М.Ю.  
Попова Л.Ю.  
Старостина Л.С.  
Алеманова Г.Д.  
Воляник О.В.  
Данилова Е.И.  
Трусова О.Ю.  
и другие

### Татьяна Владимировна Заболотских

Интервью с профессором, ректором  
Амурской государственной медицинской  
академии Минздрава России  
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 9 (164), 2019

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Педиатрия № 9 (164), 2019

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

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2018 — 0,438

Главный редактор  
«Доктор.Ру» Педиатрия  
Геппе Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Мещеряков В.В., д. м. н., профессор  
Райгородская Н.Ю., д. м. н., доцент  
Федоров И.А., д. м. н., доцент  
Эрдес С.И., д. м. н., доцент

Медицинский советник  
Елисова О.В., к. м. н.

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Шеф-редактор  
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 из личного архива  
Заболотских Т.В.

Адрес редакции  
107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

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

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

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

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».  
Периодичность: 11 номеров в год.  
Тираж Print-версии: 5 000 экз.  
Digital-распространение: ~ 3 000 адр.

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»: на полугодие — 18413; на год — 80366

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ  
№ 9 (164), 2019

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Т.В. Заболотских:** «Пневмония — главная причина смерти детей младше 5 лет во всем мире»

## ПЕДИАТРИЯ

- 6–12 **Оптимизация неонатального скрининга муковисцидоза в региональных условиях**  
Донников М.Ю., Мещеряков В.В.
- 13–18 **Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции**  
Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Ревякина В.А., Чепурная М.М.
- 19–24 **Поздние недоношенные дети: эпидемиологические аспекты, заболеваемость, тактика ведения**  
Киосов А.Ф.
- 25–29 **Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — трудный диагноз (клинический случай)**  
Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Тихонова И.В., Дунаев Ю.К.
- 30–33 **Феномен мини-пубертата: клинический случай**  
Егорян Л.Б., Витебская А.В., Старостина Л.С.
- 34–36 **Дермоидная киста переднего средостения**  
Медведева С.В., Заболотских Т.В., Данилова Н.Б.
- 37–42 **Ингаляции эфирных масел для профилактики респираторных инфекций в организованных детских коллективах**  
Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В.

## АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- 43–45 **Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста**  
Рыбакова О.Г., Федоров И.А.
- 46–50 **Уровень сыровоточного периостина у детей с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы и у их здоровых сверстников**  
Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С.
- 51–54 **Информационная технология «Региональный регистр бронхиальной астмы у детей»**  
Попова Л.Ю., Воляник О.В., Вивтаненко Т.В., Алеманова Г.Д., Бобкова Е.В., Мамедова Э.И.

Анонс

## ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- оригинальную статью о факторах риска и клинических особенностях формирования кефалогематом у новорожденных детей;
- обзор о роли оценки уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при прогнозировании и диагностике бронхиальной астмы у детей;
- описания клинических наблюдений детей, страдающих орфанными заболеваниями;
- публикации, посвященные профилактике и лечению заболеваний верхних дыхательных путей.

## INTERVIEW

- 4–5 **Prof. T.V. Zabolotskiĥ:** "Pneumonia is the world's leading cause of death among children under five"

## PEDIATRICS

- 6–12 **Optimization of Regional Newborn Screening for Cystic Fibrosis**  
M.Yu. Donnikov, V.V. Meshcheryakov
- 13–18 **Using Inhaled Corticosteroids in Children with Bronchial Obstruction and Respiratory Viral Infections**  
N.A. Geppe, N.G. Kolosova, E.G. Kondyurina, V.A. Revyakina, M.M. Chepurnaya
- 19–24 **Late Preterm Infants: Epidemiological Aspects, Morbidity, and Approaches to Medical Management**  
A.F. Kiosov
- 25–29 **Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical Case of a Difficult Diagnosis**  
R.M. Faizullina, R.R. Gafurova, Z.A. Shangareeva, I.V. Tikhonova, Yu.K. Dunaev
- 30–33 **Minipuberty: A Clinical Case**  
L.B. Egoryan, A.V. Vitebskaya, L.S. Starostina
- 34–36 **An Anterior Mediastinal Dermoid Cyst in a Pediatric Patient**  
S.V. Medvedeva, T.V. Zabolotskiĥ, N.B. Danilova
- 37–42 **Essential Oil Inhalation as a Preventive Treatment for Respiratory Infections in Social Groups of Children**  
E.I. Danilova, O.Yu. Trusova, V.V. Sumenko

## ALLERGOLOGY

- 43–45 **Diagnosing Asthma in Young Children**  
O.G. Rybakova, I.A. Fedorov
- 46–50 **Serum Periostin Levels in Children with Positive or Negative Asthma Predictive Index and Healthy Age-Matched Subjects**  
N.V. Shakhova, E.M. Kamal'tynova, T.S. Kashinskaya
- 51–54 **The Regional Registry of Pediatric Asthma Patients: a Computer-Based Information Tool**  
L.Yu. Popova, O.V. Volyanik, T.V. Vivtanenko, G.D. Alemanova, E.V. Bobkova, E.I. Mamedova

## Preview

## IN OUR NEXT ISSUE

- Risk factors for and clinical features of cephalohematomas in newborns (original article)
- Assessment of nitric oxide concentrations in exhaled air in predicting and diagnosing pediatric asthma (review)
- Descriptions of clinical cases of children with orphan disorders (paper)
- Prevention and treatment of diseases of the upper respiratory tract (paper)

Peer-Reviewed Journal of Research and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Pediatrics  
No. 9 (164), 2019

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 indexed by the Russian Science Citation Index  
2-year impact factor (2018): 0.438

### Editor-in-Chief

**Doctor.Ru Pediatrics**  
N.A. Geppe, Professor, Doctor of Medical Sciences

### Science Editors:

V.V. Mescheryakov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
N.Yu. Raigorodskaya, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences  
I.A. Fedorov, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences  
S.I. Erdes, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

### Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences

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

### Managing Editor

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

### Journal layout and color scheme

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

### Photos

Front cover and page 4: Courtesy of T.V. Zabolotskiĥ

### Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

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

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

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

Printed by: Union Print LLC

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 3,000 emails

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 codes in the Rospechat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Гепле Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербakov П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдеев С.Н.**, член-корреспондент 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  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Вёрткин А.Л.**, 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  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент 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  
**Дронов И.А.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**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  
**Карлова 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  
**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва, 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  
**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  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**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  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, 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  
**Расулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Ревякина А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Ревякина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Савельева Г.М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Сизыкина 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  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**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  
**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  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербакoва М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Germany  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS\*, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

**Aksenova, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Andreeva, E.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Antsiferov, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Arkov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Avdееv, S.N.**, Associate Member of 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  
**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  
**Dronov, I.A.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Fatкуллин, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Germany  
**Gorelov, A.V.**, Associate Member of 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

**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Karpova, E.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kon, I.Ya.**, MD, Moscow, Russia  
**Kondyurina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., 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, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protsenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

**Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, 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  
**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  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., 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  
**Vertkin, A.L.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveshchensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## «Пневмония — главная причина смерти детей младше 5 лет во всем мире»



*Заболотских Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, ректор, заведующая кафедрой детских болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (Амурская ГМА).*

*Автор более 300 научных и учебно-методических публикаций в отечественных и зарубежных журналах, четырех монографий. Имеет 10 авторских свидетельств и патентов на изобретения.*

*Награждена грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации, знаком «Отличник здравоохранения»; имеет почетное звание заслуженного врача Российской Федерации.*

— Уважаемая Татьяна Владимировна, Вы — один из авторов клинического руководства «Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика», которое вышло в прошлом году. Это результат труда крупнейших специалистов в этой области. Что нового педиатры смогут почерпнуть из монографии?

— Острые инфекции дыхательных путей — самая распространенная патология у детей, и вопросам их общей и дифференциальной диагностики, лечения, профилактики, конечно, посвящены уже многие научные труды, в том числе известных ученых. Наше клиническое руководство вышло под редакцией профессора Н.А. Геппе, директора клиники детских болезней и заведующей кафедрой детских болезней Сеченовского университета.

Особенность руководства в том, что это междисциплинарный документ: в подготовке приняли участие не только педиатры, но и инфекционисты, пульмонологи, оториноларингологи, аллергологи-иммунологи, клинические фармакологи. Описанные нами методы общей и дифференциальной диагностики педиатр может применять на разных этапах наблюдения ребенка. Очень подробно рассмотрены не только традиционные методы лечения острых инфекционных заболеваний дыхательных путей у детей, но и комPLEMENTАРНЫЕ (дополнительные): фитотерапия, клиническая гомеопатия. Кроме того,

большое место отведено оценке психического статуса ребенка, социальных условий, культурным традициям, учет которых наряду с учетом индивидуальных особенностей организма позволяет получить представление о внутренней картине болезни и составить как персональный, так и семейный план обследования, а также план лечения и реабилитации пациента.

— В национальном календаре профилактических прививок предусмотрена вакцинация детей в возрасте до 1 года против пневмококковой инфекции. Поможет ли эта мера справиться с проблемой антибиотикорезистентности?

— Пневмония — главная причина смерти детей младше 5 лет во всем мире. Антибиотикорезистентность с каждым годом становится все более острой проблемой. Устойчивость пневмококков к антибиотикам затрудняет борьбу с вызываемой ими инфекцией, осложняет лечение пациентов, требует применения антимикробных препаратов второй и третьей линий терапии, увеличивает продолжительность госпитализации и расходы на лечение. Стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью разработана с учетом разнообразия ее причин.

Одно из ведущих направлений профилактики инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками, — вакцинация. Рациональная антибиотикотерапия в сочетании

с широкой универсальной вакцинацией младенцев препятствует распространению устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка и, соответственно, наиболее тяжелых клинических форм инфекции.

— Изменилась ли за последнее время структура хронических бронхолегочных заболеваний, наиболее часто выявляемых у детей Приамурья? Отличается ли статистика края от показателей по стране?

— За последние тридцать лет в классификацию хронических бронхолегочных заболеваний у детей неоднократно вносились изменения. Причина этого — накопление новых знаний об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике. Что касается структуры хронической бронхолегочной патологии у детей Приамурья, то значительных отличий от статистических показателей в целом по стране нет.

Особенно распространена хроническая аллергическая патология, а именно бронхиальная астма. Отмечу, что благодаря внедрению в практику современной системы диагностики и лечения астмы тяжелые ее формы встречаются достаточно редко. Стали чаще ставить диагноз гиперчувствительной пневмонии, или экзогенного аллергического альвеолита, в том числе и у детей первого года жизни, а диагноз хронической пневмонии исчез из обихода.

С помощью современных диагностических методов уже на ранних

этапах выявляют такое наследственное заболевание, как муковисцидоз. Внедрение новых методов наблюдения и реабилитации, а также использование современных антибактериальных и ферментативных препаратов позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом и ее качество.

**— Появились ли новые подходы к диагностике, лечению бронхолегочных патологий и реабилитации детей с этими заболеваниями?**

— По современным представлениям, бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей. Существуют различные способы, позволяющие определить выраженность воспаления: клинические, биохимические, функциональные и т. д. Их выбор зависит от возраста ребенка. Основным методом лечения заболевания, особенно в периоде обострения, является противовоспалительная терапия, прежде всего гормональная. Что касается медицинской реабилитации, то для нее необходим целый спектр мероприятий: организация правильного питания ребенка, улучшение физического состояния (лечебная физкультура), физиотерапия, психотерапия — словом, все то, что препятствует обострению болезни и укрепляет организм ребенка. Подбирать восстановительную программу необходимо только под контролем врача и не форсированно.

**— Какие наиболее важные научные достижения специалистов Амурской ГМА в области диагностики и лечения детских инфекционных и неинфекционных заболеваний Вы бы назвали?**

— Сотрудники кафедр детских болезней Академии исследовали следующие проблемы: состояние здоровья детей строителей Байкало-Амурской магистрали, оценка состояния иммунной системы, особенности течения острой пневмонии у детей в условиях сурового климата, схемы терапии и реабилитации. Изучены заболеваемость и структура хронических патологий органов дыхания у детей, вопросы реабилитации. В настоящее время разрабатываются принципы школьной медицины в соматическом, психолого-социальном аспектах.

Амурская ГМА является членом Российско-Китайской ассоциации ме-

дицинских университетов. Активно сотрудничает с Хэйлуцзянским институтом традиционной китайской медицины. Ежегодно осуществляется обмен научными достижениями с целью улучшения медицинской помощи жителям КНР и Амурской области; кроме того, студенты проходят производственную практику.

**— Одна из научных работ в Амурской ГМА касается применения криобиопсии при исследованиях различных процессов и адапционных механизмов дыхательной системы. Расскажите, пожалуйста, о ней подробнее.**

— В Амурской ГМА разработан экспресс-метод изучения биологических тканей с применением жидкого азота и электронной растровой микроскопии. При исследовании поверхности трахеи и легких крыс методом растровой криоэлектронной микроскопии выявлены прижизненно важные структуры мукоцилиарного конвейера респираторного и воздухоносного отделов легких. Главное преимущество метода — качество исследования при минимуме затраченного времени. Он также позволяет исследовать нативные свойства слизистой оболочки трахеи и альвеол. При выбранном режиме замораживания отсутствует фаза кристаллизации воды в жидком азоте, что делает метод наиболее физиологичным. Исследование ресничек мерцательного эпителия с прижизненным сохранением достаточного его количества может улучшить диагностику заболеваний органов дыхания и значительно дополнить данные о прижизненных нарушениях в ультраструктуре мерцательных клеток.

**— Какие симуляционные и иные современные методики последипломного обучения врачей используются в Амурской ГМА?**

— Сегодня сложно представить освоение практических навыков, а также сдачу экзамена без симуляционных технологий. В зависимости от степени реалистичности и задач обучения все симуляционное оборудование можно разделить на пять уровней (начиная с простых тренажеров для отработки какого-то навыка и заканчивая роботами, оснащенными искусственным интеллектом с возможностью реагировать на проводимые манипуляции и введение лекарственных средств). На примере хирургии можно

рассмотреть следующую цепочку освоения компетенций: на тренажере первого уровня студент приобретает навык наложения швов, далее на тренажере внутрибрюшных манипуляций ординатор учится вязать узлы, накладывать швы непосредственно в брюшной полости. Затем на тренажере второго уровня происходит обучение владению лапароскопическим инструментарием. Оборудование третьего и четвертого уровня — виртуальные симуляторы, на которых обучаются выделению органа и проведению манипуляций на нем. И последний, высший, пятый уровень — виртуальный симулятор для выполнения операции с учетом возникновения осложнений (кровотечения и др.).

Кроме того, аккредитационно-симуляционный центр Академии оснащен симулятором виртуального пациента, с помощью которого (наподобие компьютерной игры) обучающийся проводит опрос и осмотр, делает записи в истории болезни, назначает дополнительные диагностические исследования, ставит диагноз, проводит лечение.

Особое внимание уделяется отработке навыков командного подхода к оказанию помощи при неотложных состояниях, когда необходимы координация усилий, динамичный обмен ресурсами и быстрая адаптация к меняющейся обстановке. Умение врачей работать в команде — ключевой фактор стабилизации состояния пациента.

**— Каковы Ваши пожелания коллегам, молодым врачам-педиатрам?**

— В настоящее время существуют широкие возможности для обучения медицинским премудростям, достаточно разнообразной литературы, симуляционного оборудования, разработанных ситуационных задач. Но это все стандартизованные решения. Жизнь, безусловно, разнообразнее и сложнее. И чтобы не растеряться при общении с пациентом любого возраста, получить как можно больше информации, поставить точный диагноз за короткое время, необходимо использовать любую возможность. Надо оттачивать навыки общения с преподавателями, пациентами, учиться располагать к себе людей. Овладев этим мастерством, врач сэкономит время и спасет чью-то жизнь. Желаю удачи, упорства в овладении профессией — такой нелегкой, но и такой увлекательной!

Специально для *Доктор.Ру*  
Елисова О.В.



# Оптимизация неонатального скрининга муковисцидоза в региональных условиях

М.Ю. Донников, В.В. Мещеряков

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; Россия, г. Сургут

**Цель исследования:** совершенствование неонатального скрининга муковисцидоза (НС МВ) путем применения плавающего порогового уровня (ППУ) иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) и сравнение его эффективности с таковой использования фиксированного порогового уровня (ФПУ) ИРТ в региональных условиях ХМАО-Югры.

**Дизайн:** сплошное ретроспективно-проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование на этапе оценки эффективности НС МВ и определения ППУ ИРТ включались данные НС МВ всех новорожденных детей на территории ХМАО-Югры с 2006 по 2017 г. (ретроспективная часть) и результаты НС МВ за 2018 г. (проверочный этап исследования, проспективная часть). ППУ ИРТ рассчитывали с помощью авторского программного обеспечения floating Level of IRT (fLIRT). Осуществлен сравнительный анализ стандартного (ФПУ ИРТ) и авторского (ППУ ИРТ) подходов по результатам НС в 2018 г.

**Результаты.** Среднеголетняя частота МВ в ХМАО-Югры (2006–2017), по данным НС, составила 1 случай на 9207 новорожденных. Внедрение авторской программы fLIRT по расчету ППУ ИРТ в 2018 г. в сравнении с использованием ФПУ позволило уменьшить число ложноположительных результатов с 1,61% до 0,41% без появления ложноотрицательных и сократить тем самым количество ретестов. Всего в 2018 г. МВ впервые диагностирован у 3 детей, причем у всех этих новорожденных результат НС МВ расценен как положительный и при стандартном подходе, и при оценке показателя ИРТ-1 методом ППУ. Чувствительность теста, по данным 2018 г., при использовании обоих методов оценки результатов НС МВ (ФПУ и ППУ) составила 100%, специфичность при использовании ФПУ — 98,4%, ППУ — 99,6%.

**Заключение.** Внедрение авторской программы расчета ППУ оптимизировало НС МВ. Использование данной компьютерной программы максимально упрощает задачу гибкой статистической обработки данных. Визуализация совокупности данных на гистограмме позволяет провести наглядный контроль результатов, параллельная цифровка результатов — аккумулировать доступную базу данных для обращений и более подробных расчетов, необходимых по каким-либо причинам в перспективе.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, неонатальный скрининг, оптимизация, иммунореактивный трипсиноген, плавающий пороговый уровень.

**Вклад авторов:** Донников М.Ю. — обзор литературы по теме публикации, сбор первичного материала, его статистическая обработка и интерпретация; Мещеряков В.В. — определение темы исследования, разработка дизайна, интерпретация результатов.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Донников М.Ю., Мещеряков В.В. Оптимизация неонатального скрининга муковисцидоза в региональных условиях. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-6-12



# Optimization of Regional Newborn Screening for Cystic Fibrosis

M.Yu. Donnikov, V.V. Meshcheryakov

Surgut State University; 1 Lenin Prospect, Surgut, Russian Federation 628412

**Study Objective:** To improve newborn screening (NBS) for cystic fibrosis (CF) by using floating cut-off values for immunoreactive trypsinogen (IRT), and compare their effectiveness with that of fixed IRT cut-off values, in the Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra regional setting.

**Study Design:** This was a general-population cohort study with retrospective and prospective parts.

**Materials and Methods:** The retrospective part of the study was designed to assess the effectiveness of CF NBS and determine floating IRT cut-off values. In this phase, data obtained from CF NBS of all newborns in the Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra between 2006 and 2017 were studied. The prospective part was a verification step based on CF NBS data collected in 2018. The floating IRT cut-off values were calculated using proprietary software (Floating Level of IRT [fLIRT]). CF NBS data collected in 2018 were used to compare the standard (fixed IRT cut-off values) and proprietary (floating IRT cut-off values) techniques.

**Study Results:** The long-term annual average prevalence of cystic fibrosis (CF) (2006–2017) in the Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra was one instance per 9,207 newborns, as shown by newborn screening data. The implementation in 2018 of the proprietary fLIRT technique for determining floating IRT cut-off values reduced the rate of false-positive results (from 1.61% to 0.41%), compared with the rate when fixed cut-off values are used. This was not accompanied by an appearance of false-negative results, and thus resulted in lower rates of retesting. In 2018 an initial diagnosis of CF was made in three children, all of whom had positive CF NBS results obtained by both the standard technique and by assessment of IRT-1 levels using floating cut-off values. Based on the 2018 data, both techniques (fixed and floating cut-off values) for assessing the results of CF NBS showed 100% sensitivity. The specificity of fixed cut-off values was 98.4%, and that of floating cut-off values was 99.6%.

**Conclusion:** Implementation of the proprietary technique for determining floating IRT cut-off values optimized CF NBS. This software facilitates flexible statistical analysis to the greatest extent possible. Visual presentation of the complete dataset on a histogram allows convenient review of the results, while simultaneous conversion of the data into digital format helps create an easily accessible database for future queries and more detailed calculations, which may be required for various reasons later on.

**Keywords:** cystic fibrosis, newborn screening, optimization, immunoreactive trypsinogen, floating cut-off values.

**Contribution:** Donnikov, M.Yu. reviewed relevant publications and was responsible for the collection, statistical analysis and interpretation of the primary data. Meshcheryakov, V.V. selected the research topic, designed the study, and interpreted the results.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Donnikov M.Yu., Meshcheryakov V.V. Optimization of Regional Neonatal Screening for Cystic Fibrosis. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 6–12. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-6-12

Донников Максим Юрьевич — научный сотрудник научно-образовательного центра Медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9273-3121. E-mail: donnikov@gmail.com (Окончание на с. 7.)

Основными задачами неонатального скрининга муковисцидоза (НС МВ) являются раннее выявление детей с этим наследственным заболеванием, до развития клинической картины и сокращение (в перспективе) распространенности МВ в популяции. Доказаны очевидные преимущества ранней диагностики МВ на доклиническом этапе, такие как улучшение показателей выживаемости [1], физического и когнитивного развития [2], функции дыхательной системы [3], снижение психологической нагрузки в семье пробанда в процессе диагностического поиска.

За последние 30 лет НС МВ прошел три фазы развития:

- 1) определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в 1970-х гг.;
- 2) оценка его применимости в качестве биомаркера в ряде клинических исследований в начале 1980-х гг.;
- 3) внедрение и распространение измерения его содержания в программах НС в системах здравоохранения развитых стран (1980–1990-е гг.) [4, 5].

В России НС МВ был начат в ряде регионов с июня 2006 г. в качестве пилотного проекта, а с января 2007 г. является обязательным во всех регионах в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

При этом сохраняется необходимость совершенствования подходов к оценке результатов НС МВ, поскольку концентрация ИРТ в крови новорожденных весьма динамична. Считается, что даже у здоровых детей в первые три дня после рождения она может повышаться до 58 нг/мл, затем снижаться, на 4-й день вновь повышаться, снижаться на 5-й день, и еще раз увеличиваться к 8-му дню [6]. Возможные причины таких скачков — недоношенность и неонатальный стресс [7].

Кроме того, показано, что факторы внешней среды могут значительно влиять на уровень ИРТ в исследуемых образцах: так, он снижался на 40% в течение недели при хранении сухих пятен крови на бланках НС при температуре 27 °C и влажности 80% [8]. Загрязнение сухих пятен крови фекалиями новорожденного ведет к ложноположительному результату [9]. Считается, что повышенная температура (особенно в летние месяцы) способствует снижению активной концентрации исследуемого аналита в пятнах крови [9]. Данное обстоятельство для территории ХМАО-Югры играет весомую роль вследствие сложной логистики доставки в центральную генетическую лабораторию образцов крови из отдаленных территорий округа.

Подобная индивидуальная вариабельность сильно осложняет определение корректных референсных интервалов, необходимых для выявления МВ. Более того, тип питания (грудное/искусственное вскармливание) и этническая гетерогенность исследуемой популяции (популяционная вариабельность) также вносят свой вклад в размытость референсных интервалов при их оценке [10, 11]. О проблеме ложноположительных результатов измерения содержания ИРТ говорится и в Национальном консенсусе «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [12].

В ранее представленном нами исследовании, анализировавшем результаты НС МВ в ХМАО-Югры за период 2006–2014 гг., выявлено наличие большого количества

ложноположительных результатов тестирования ИРТ-1 [13] и обоснована по этой причине необходимость уточнения региональных референсных показателей ИРТ. Пороговое значение биомаркера является верхней точкой так называемого референсного интервала, который представляет собой интервал значений, куда входят данные пациентов с характеристиками, аналогичными подобным у участников референс-группы [14].

В практической работе многие лаборатории используют референсные интервалы, опубликованные другими исследователями, установленные на другом оборудовании и для других популяций [15]. Это может привести к значительным искажениям реальных операционных характеристик лабораторного теста (чувствительности, специфичности и пр.). Более того, сам производитель наборов для НС МВ (Pribory Oy) в инструкции к ним указывает на необходимость разработки локальных референсных пороговых значений ИРТ (DELFLIA Neonatal IRT kit. Instructions for use. Reagents for 960 (384) assays (Perkin Elmer). Last revision Feb 2011).

По умолчанию предлагается использовать порог, соответствующий 99-му процентилю в исследуемой выборке ( $n = 1896$ ). Однако его абсолютные значения для пороговой концентрации ИРТ довольно значительно различаются для разных наборов: для AutoDELFLIA (автоматизированное измерение ИРТ) — 73,3 нг/мл, тогда как для DELFLIA (полуавтоматическое измерение) — 57,8 нг/мл (для наборов, использующихся с 2014 г.). Такая неопределенность и побудила нас провести собственное исследование для выяснения оптимального алгоритма расчетов пороговых уровней (ПУ) ИРТ.

В русскоязычной научной литературе подобные вопросы до сих пор не обсуждались, а научные статьи описывают лишь практические результаты проведения НС на территории регионов РФ за последние годы. При анализе англоязычных научных публикаций мы опирались на исследования проблематики расчета ПУ ИРТ специалистами Школы медицины Висконсина, США [16, 17].

**Целью настоящего исследования** стало совершенствование НС МВ путем применения плавающего ПУ (ППУ) ИРТ и сравнение его эффективности с таковой использования фиксированного ПУ (ФПУ) ИРТ в региональных условиях ХМАО-Югры.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное ретроспективно-проспективное когортное исследование, в которое на этапе оценки эффективности НС МВ и определения ППУ ИРТ включались результаты всех новорожденных детей на территории ХМАО-Югры с 2006 по 2017 г. (ретроспективная часть) и результаты НС МВ за 2018 г. (проверочный этап исследования, проспективная часть).

Концентрацию ИРТ определяли с помощью коммерческих наборов DELFLIA Neonatal IRT kit, AutoDELFLIA Neonatal IRT kit (PerkinElmer, Wallac Oy, Финляндия) на флуориметрах Victor2, AutoDELFLIA (PerkinElmer, Wallac Oy, Финляндия) методом флуоресцентного иммунного анализа с разрешением по времени.

Источником статистических данных стали лабораторные журналы НС МВ, оформленные в соответствии с упомянутым выше Приказом Минздравсоцразвития № 185 от 22.03.2006 г. Была проведена оцифровка рукописных

Мещеряков Виталий Витальевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2032-9578. E-mail: maryvitaly@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 6.)

данных (ИРТ-1, ИРТ-2, даты забора крови; для каждого образца создавался уникальный идентификационный ID-номер). Первичная статистическая обработка выполнялась в программе MS Office Excel.

ППУ ИРТ рассчитывали с помощью программного обеспечения floating Level of IRT (fLIRT), разработанного нами совместно с IT-специалистами Сургутского государственного университета [18]. При этом выборка данных для расчета ППУ ИРТ производилась по принципу «скользящего» окна для всех подтвержденных случаев МВ (n = 32) за весь период ретроспективного наблюдения (2006–2017). Выбирались все показатели концентраций ИРТ-1, полученные за несколько дней лабораторных постановок, таким образом, чтобы общее число исследуемых образцов находилось в диапазоне 500–600. Для каждого случая МВ отбирали по 500 образцов, предшествующих случаю, и по 500 образцов, последующих за случаем МВ.

С помощью программного обеспечения fLIRT строили гистограмму для каждой исследуемой совокупности случаев, после предварительного логарифмирования набора данных (по основанию натурального числа e) проводили первичное удаление «выбросов» методом «трех сигм» и расчет 99,5 перцентиля с определением ID-номеров образцов, выходящих за границы ПУ ИРТ и предназначенных для повторного тестирования (ретеста, ИРТ-2). Образцы, выделенные в группу ретеста, экспортировались в таблицу в виде, максимально удобном для интерпретации врачами генетической лаборатории. Пороговым считали рекомендованный в указанном выше Национальном консенсусе 99,5 процентиль совокупности показателей ИРТ в пределах «скользящего окна».

В течение 2018 г. использовали стандартный (оценка ИРТ-1 по ФПУ = 57,8 нг/мл) и инновационный (оценка результатов НС МВ по ППУ > 99,5 перцентиля) подходы и сравнивали их.

Идентичность происхождения сухих пятен крови для ложноотрицательного случая МВ (с ретестом ИРТ в пределах

нормы) верифицировали методом ПЦР-диагностики 12 независимых полиморфизмов (тест-системы «КардиоГенетика Тромбофилия» и «Генетика Метаболизма Фолатов», «ДНК-Технология», Россия) для образцов сухих пятен крови, отобранных на первичный тест, ретест, и для образца цельной крови пациента с МВ.

При статистической обработке материала использовали непараметрические методы: определение моды, расчет перцентилей, исследование операционных характеристик теста — чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результата [19].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Массовый скрининг новорожденных на МВ в рамках Национального проекта «Здоровье» проводится в ХМАО-Югры с 01.06.2006 г. За период с июня 2006 г. по декабрь 2017 г. обследован 283 741 новорожденный, среднемноголетний охват скринингом составил 96,3%; при этом охват в период 2009–2017 гг. — в среднем 98,9% (табл. 1). Сниженные цифры охвата в начале проведения НС МВ связаны с рабочими моментами по внедрению инфраструктуры и логистики исследований на обширной территории ХМАО-Югры. В 2006–2017 гг. выявлены 32 пациента с подтвержденным диагнозом МВ.

Среднемноголетняя частота МВ в ХМАО-Югры составила 1 случай на 9207 новорожденных детей; среднемноголетние операционные характеристики теста: Se — 100,0%, Sp — 98,1%; PPV — 0,65%; NPV — 100,0%. Проведены 5563 ретеста (около 2,0% от всего количества первичных исследований), из них только 32 оказались истинно-положительными. Такое число ретестов при отсутствии МВ соответствует примерно 2,5-месячному объему выполняемых исследований НС МВ.

Накопленный 12-летний опыт по осуществлению НС МВ в ХМАО-Югры и большой объем данных позволили произвести полноценное объективное исследование полученных

Таблица 1

Результаты неонатального скрининга (НС) на муковисцидоз в ХМАО-Югры за период 2006–2017 гг.

Годы	Число живорождений	Число обследованных новорожденных	Охват НС, %	ИРТ-1(+)	ИРТ-2(+)	Подтвержденные случаи МВ	Частота МВ
2006	20 030	16 926	84,5*	113	4	1	1 : 20 030
2007	21 348	21 169	99,2	368	29	2	1 : 10 674
2008	22 766	17 738	77,9**	305	30	0	—
2009	23 350	23 318	99,9	496	57	6	1 : 3892
2010	24 509	24 405	99,6	433	45	3	1 : 8170
2011	24 893	24 695	99,2	401	40	3	1 : 8298
2012	27 320	26 761	98,0	616	100	4	1 : 6830
2013	27 462	26 863	97,8	750	160	3	1 : 9154
2014	27 384	27 299	99,7	591	130	1	1 : 27 384
2015	26 665	26 312	98,7	568	132	3	1 : 8888
2016	25 324	25 116	99,2	518	104	3	1 : 8441
2017	23 566	23 139	98,2	404	95	3	1 : 7855
<b>2006–2017</b>	<b>294 617</b>	<b>283 741</b>	<b>96,3</b>	<b>5563</b>	<b>926</b>	<b>32</b>	<b>1 : 9207</b>

Примечание. Здесь и в таблице 2, рисунках: ИРТ — иммунореактивный трипсиноген, МВ — муковисцидоз.

\* В 2006 г. неонатальный скрининг выполнялся с июня по декабрь.

\*\* В 2008 г. неонатальный скрининг выполнялся в течение всего года, кроме марта.

результатов с целью возможной оптимизации существующих алгоритмов. В сплошном ретроспективном исследовании, охватывающем период 2006–2017 гг., проанализирована информация по НС МВ обо всех 32 детях с подтвержденным диагнозом МВ.

На рисунке 1 приведены данные, отображающие показатели первичных тестов ИРТ и ретестов с соответствующим диапазоном концентраций для каждого случая МВ. У 16 человек концентрация ИРТ в ретесте была ниже концентрации первичного ИРТ (темные бары), у 14 человек — выше (светлые бары).

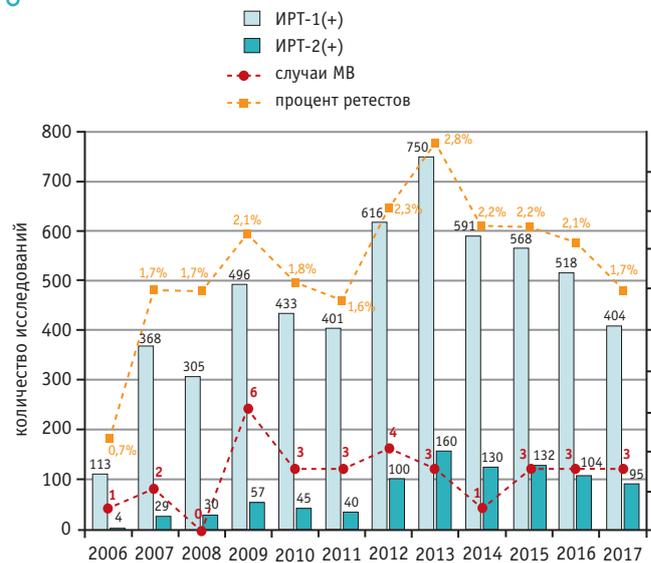
У ребенка № 1 ретест не проводился по причине отсутствия реактивов, у ребенка № 13 ретест оказался ложноотрицательным, однако при последующей проверке выяснилось, что на бланке НС была нанесена кровь другого человека (эти случаи выделены красным на диаграмме).

Красными линиями обозначены рекомендованные производителем реагента ФПУ ИРТ, при этом заметно последовательное снижение ПУ с 65,0 нг/мл до 57,8 нг/мл.

На рисунке 2 приведены диаграммы ежегодного сравнения количества образцов с концентрациями ИРТ-1, ИРТ-2 выше ФПУ и подтвержденных случаев МВ. Видно, что «просеивающая» способность НС для выявления МВ весьма высока, и в последовательных раундах скрининга возможно отобрать из десятков тысяч буквально несколько единиц образцов с истинно-положительным результатом, руководствуясь определенным пороговым значением концентрации ИРТ-1 для отбора образцов на повторное тестирование в рамках алгоритма ИРТ-1/ИРТ-2.

Нами совместно с IT-специалистами СурГУ разработано программное обеспечение fIIRT для быстрой статистической обработки наборов данных НС МВ. На первом этапе была визуализирована выборка из 5000 образцов ИРТ-1 за 2009 г. путем построения гистограммы (рис. 3), где наиболее частой оказалась концентрация ИРТ по величине моды в 12,5 нг/мл. Предварительный анализ показал, что тип распределения такой выборки — логнормальный, т. к. при логарифмировании гистограмма принимает вид нормального распределения.

Рис. 2. «Просеивающая» способность неонатального скрининга на муковисцидоз в ХМАО-Югре: общее количество ретестов (абсолютное число и процент от числа первичных тестов); число положительных ретестов; число подтвержденных случаев муковисцидоза



Большой набор неоцифрованных данных (более 283 тыс. показателей уровня ИРТ-1) значительно осложнил предстоящую задачу расчета региональных ППУ ИРТ. Поэтому мы использовали принцип «горячих точек», когда для подтверждения/опровержения применимости метода ППУ были оцифрованы и использованы для статистической обработки ограниченные, «локальные» сетки данных, группирующиеся вокруг каждого подтвержденного случая МВ с размером выборки  $n \approx 1000$  для каждого случая. Таким образом, при числе случаев подтвержденного МВ за всю историю проведения НС в ХМАО-Югре, равном 32,

Рис. 1. Показатели первичного теста (иммунореактивный трипсиноген 1) и ретеста (иммунореактивный трипсиноген 2) для всех случаев муковисцидоза, выявленных во время неонатального скрининга за период 2006–2017 гг. Светлые бары: ИРТ-2 > ИРТ-1; темные бары: ИРТ-2 < ИРТ-1

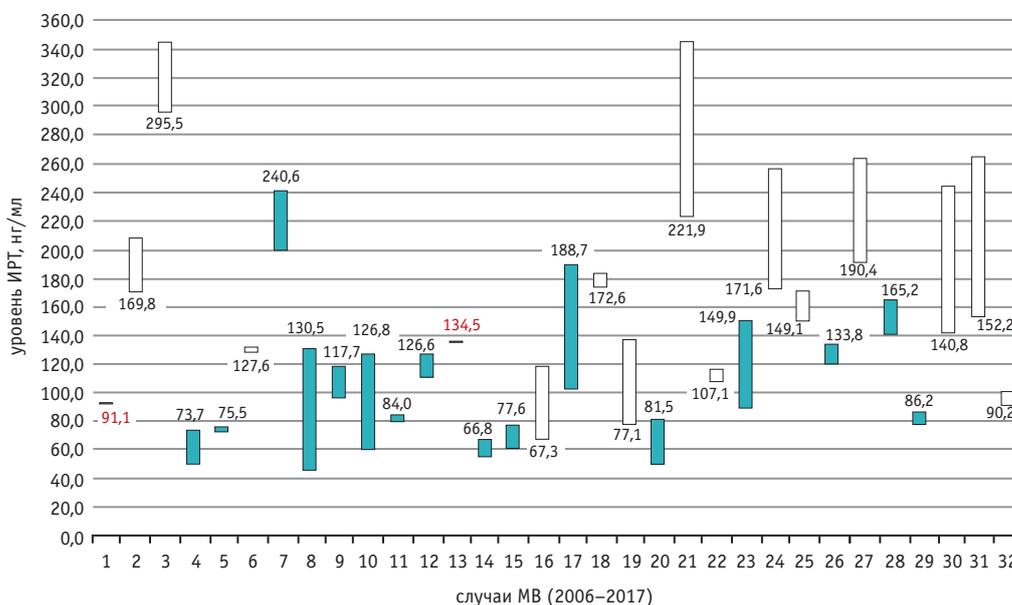
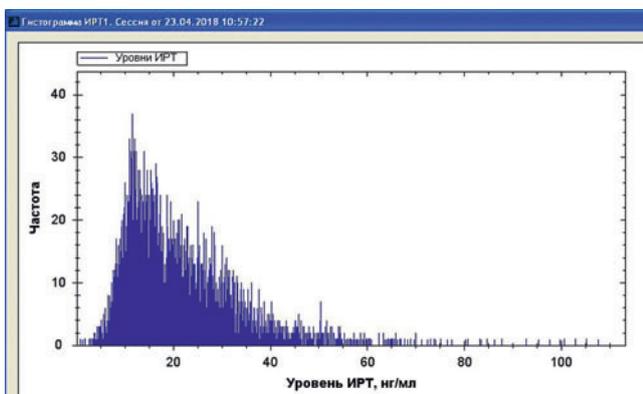


Рис. 3. Логнормальное распределение концентраций иммунореактивного трипсиногена 1 на гистограмме выборки из 5000 образцов сухих пятен крови неонатального скрининга муковисцидоза (2009)



анализируемый объем выборки значительно уменьшился ( $\approx 32\ 000$  уникальных данных).

Вся выборка была разбита на 32 локальных сети, причем в каждом сете позиция случая с МВ занимала такое место, чтобы была реализована возможность всестороннего анализа. Каждый сет данных разбивался на несколько частей, и каждая часть соответствовала объему ежедневной работы лаборатории и варьировала в пределах от 50 до 150 образцов.

Для каждого рабочего дня рассчитывался свой ППУ ИРТ, причем общее число образцов должно быть в пределах от 500 до 600 [16]. Такая совокупность образуется при объединении результатов постановок за несколько (4–8) рабочих дней.

При вычислении (пересчете) ППУ для следующего рабочего дня некоторая часть прежних данных совокупности замещается новыми, полученными в текущий рабочий день, таким образом, чтобы соблюдался критерий  $500 < n < 600$ . Подобное «окно» данных каждый следующий рабочий день сдвигается вправо при умозрительном расположении всех результатов на временной шкале (принцип «скользящего окна»). Необходимо обратить внимание на то, что для каждого сета данных ППУ вычисляется не для выборки, а для всей совокупности полученных результатов за несколько рабочих дней, что значительно повышает информационную емкость метода.

Путем последовательного отбора в качестве оптимального ПУ ИРТ был выбран 99,5 процентиля, что соответствует европейским [20] и российским [12] рекомендациям. Использование меньших значений процентов при расчете ППУ (99-й, 95-й) показало сильное занижение порога ИРТ-1 и нецелесообразность дальнейшего моделирования с процентами, меньшими, чем 99,5 (рис. 4). Использование алгоритма расчета ППУ ИРТ-1 для трех случаев МВ из 32 с самыми низкими цифрами ИРТ-1 (67,3; 66,8; 77,6 нг/мл) подтвердил его применимость даже для этих случаев (рис. 5).

На рисунке 5 приведены ППУ ИРТ, рассчитанные для всех случаев МВ, в сравнении с фиксированными уровнями. Видно, что диапазон ППУ колеблется в пределах 61,1–72,2 нг/мл, и практически везде уровни ИРТ-1 при МВ слишком высоки, чтобы попасть в число ложноотрицательных результатов (на диаграмме обозначены только 9 таких

Рис. 4. Использование программного обеспечения floating Level of IRT для расчета плавающего порогового уровня иммунореактивного трипсиногена 1 в соответствии с разными процентилями в локальной выборке из 500 образцов сухих пятен крови

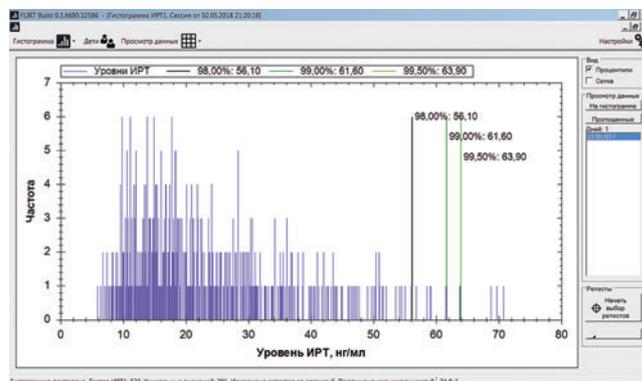
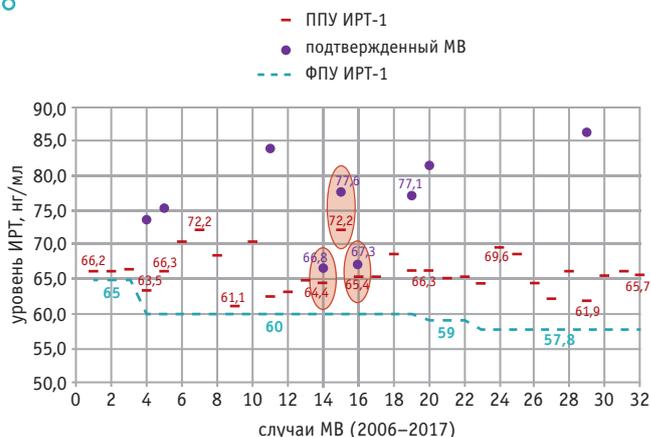


Рис. 5. Сравнение плавающего порогового уровня (ППУ) иммунореактивного трипсиногена 1 с фиксированным пороговым уровнем (ФПУ) для всех случаев муковисцидоза (МВ), выявленных в программе неонатального скрининга МВ за 2006–2017 гг. в ХМАО–Югры. Фиолетовые точки — уровни ИРТ-1 в диапазоне 60,0–90,0 нг/мл (выше 90,0 нг/мл на диаграмме не отражены); овалами выделены три случая МВ, для которых значения ППУ ИРТ-1 максимально приближены к значениям первичного теста ИРТ-1



случаев, все остальные уровни ИРТ-1 — за пределами области построения графика). Овалами выделены 3 случая МВ, при которых концентрация ИРТ-1 «вплотную» приближается к ППУ, однако во всех этих случаях ИРТ-1 > ППУ.

При анализе данных НС МВ за период 2014–2017 гг., когда применялся при расчетах ФПУ ИРТ 57,8 нг/мл, отмечено, что при использовании ППУ наблюдается значительное снижение количества результатов ИРТ-1 выше ППУ и, соответственно, количества направляемых на ретест образцов.

В течение 2018 г. проводился сравнительный анализ эффективности НС МВ с использованием двух подходов — стандартного (учет ФПУ = 57,8 нг/мл) и разработанного нами (оценка ИРТ-1 по ППУ > 99,5 процентиля), результаты

Сравнительная оценка результатов неонатального скрининга муковисцидоза в 2018 г. при использовании фиксированного и плавающего пороговых уровней иммунореактивного трипсиногена

Количество исследований ИРТ-1 за 2018 г.	Положительный ИРТ-1, n (%)		Ложноположительные результаты ИРТ-1, n (%)		Установлено случаев МВ в 2018 г.		
	1	2	1	2	всего	положительный тест ИРТ-1	
						1	2
22 226	360/1,62	93/0,42	357/1,61	90/0,41	3	3	3

Примечание: 1 — стандартный подход (ИРТ > 57,8 нг/мл); 2 — метод плавающего порогового его уровня (ИРТ > 99,5 перцентиля).

представлены в таблице 2. Внедрение компьютерной программы по оценке ИРТ-1 на основе ППУ [18] позволило практически в 4 раза снизить необходимость проведения ретеста без уменьшения эффективности диагностики МВ. Всего в 2018 г. МВ впервые диагностирован у 3 детей, причем у всех этих новорожденных результат НС МВ расценен как положительный и при стандартном подходе, и при оценке показателя ИРТ-1 методом ППУ.

Се теста, по данным 2018 г., при использовании обоих методов оценки результатов НС МВ (ФПУ и ППУ) составила 100%, Ср при использовании ФПУ — 98,4%, ППУ — 99,6%.

Среднее значение (мода) ППУ ИРТ-1 в 2018 г. было 65,4 нг/мл против рекомендуемого изготовителем реагента ФПУ 57,8 нг/мл, минимальный ППУ — 61,9 нг/мл, максимальный — 66,2 нг/мл. Анализ НС всех случаев установленного МВ за период 2006–2018 гг. (35 детей) показал, что каждый из 35 показателей ИРТ-1 был больше соответствующего ему ППУ как при ретроспективном, так и при проспективном исследовании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение неонатального скрининга муковисцидоза (НС МВ) позволило обеспечить раннюю (уже в периоде новорожденности) диагностику заболевания и своевременно начать его базисную терапию. Ретроспективный анализ результатов НС МВ за период 2006–2017 гг. позволил установить среднемноголетнюю частоту МВ на территории ХМАО-Югры, которая составила 1 случай на 9207 живорожденных детей. Знание этого эпидемиологического показателя важно с точки зрения планирования ресурсов здравоохранения: затрат на диагностику (включая генную),

дорогостоящее лечение и реабилитацию пациентов с МВ на региональном уровне.

Применение при НС МВ фиксированного порогового уровня (ФПУ) иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) 1, рекомендованного изготовителем реагента, дает большое количество ложноположительных результатов (до 2,0% от общего числа ИРТ-1), следствием чего становятся нерациональные затраты на проведение ретеста (ИРТ-2). Негативным является и психологическое состояние родителей в ожидании повторного исследования уровня ИРТ в течение первого месяца жизни ребенка.

Разработанный метод расчета плавающего порогового уровня (ППУ) ИРТ (> 99,5 перцентиля) продемонстрировал не меньшую результативность (критерий non-inferiority trial), чем традиционно используемый ФПУ ИРТ, по отсутствию ложноотрицательных результатов. Внедрение компьютерной авторской программы Floating Level of IRT [18] по определению ППУ позволяет значительно (примерно в 4 раза) уменьшить число ложноположительных результатов, необходимость проведения ретеста и повысить специфичность теста с 98,4% до 99,6% с сохранением 100%-ной чувствительности.

Использование данной компьютерной программы максимально упрощает задачу гибкой статистической обработки данных (возможность для оператора менять по своему усмотрению размер «окна», изменять уровни перцентилей и пр.). Визуализация совокупности данных на гистограмме позволяет провести наглядный контроль результатов, параллельная оцифровка результатов — аккумулировать доступную базу данных для обращений и более подробных расчетов, необходимых по каким-либо причинам в перспективе.

**Благодарности:** авторы выражают искреннюю благодарность ряду лиц, без которых данная работа была бы невозможна: заведующему Окружной медико-генетической консультацией (г. Сургут) Л.Н. Колбасину за информационную поддержку; врачу клинической лабораторной диагностики Н.В. Кунцевич за неоценимую помощь при оцифровке данных; IT-специалисту СурГУ И.Н. Девицыну за участие в разработке и постоянное совершенствование компьютерной программы fIRT, использованной в исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tridello G., Castellani C., Meneghelli I., Tamanini A., Assael B.M. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018; 4(2). pii: 00109-2017. DOI: 10.1183/23120541.00109-2017
2. Sims E.J., McCormick J., Mehta G., Mehta A.; Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J. Pediatr.* 2005; 147(3 suppl.): S42–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.08.002
3. Castellani C., Massie J., Sontag M., Southern K.W. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4(8): 653–61. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00053-9
4. Crossley J.R., Elliott R.B., Smith P.A. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet.* 1979; 1(8114): 472–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(79)90825-0
5. Кусова З.А., Петрова Н.В., Васильева Т.А., Каширская Н.Ю., Зинченко Р.А., Капранов Н.И. Результаты массового скрининга новорожденных на муковисцидоз в Москве. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2010; 9(6): 26–30. [Kusova Z.A., Petrova N.V., Vasil'eva T.A., Kashirskaya N.Yu., Zinchenko R.A., Kapranov N.I. Rezultaty massovogo skrininga novorozhdennykh na mukovistsidoz v Moskve. *Vopr. sovrem. pediatrii.* 2010; 9(6): 26–30. (in Russian)]
6. Korzeniewski S.J., Young W.I., Hawkins H.C., Cavanagh K., Nasr S.Z., Langbo C. et al. Variation in immunoreactive trypsinogen

- concentrations among Michigan newborns and implications for cystic fibrosis newborn screening. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46(2): 125–30. DOI: 10.1002/ppul.21330
7. Rock M.J., Mischler E.H., Farrell P.M., Wei L.J., Bruns W.T., Hassemer D.J. et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics.* 1990; 85(6): 1001–7.
  8. Li L., Zhou Y., Bell C.J., Earley M.C., Hannon W.H., Mei J.V. Development and characterization of dried blood spot materials for measurement of immunoreactive trypsinogen. *J. Med. Screen.* 2006; 13(2): 79–84. DOI: 10.1258/096914106777589623
  9. Ryckman K.K., Berberich S.L., Shchelochkov O.A., Cook D.E., Murray J.C. Clinical and environmental influences on metabolic biomarkers collected for newborn screening. *Clin. Biochem.* 2013; 46(1–2): 133–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.013
  10. Cheillan D., Vercherat M., Chevalier-Porst F., Charcosset M., Rolland M.O., Dorche C. False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): should we adjust IRT cut-off to ethnic origin? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28(6): 813–8. DOI: 10.1007/s10545-005-0067-0
  11. Cortes E., Roldan A.M., Palazon-Bru A., Rizo-Baeza M.M., Manero H., Gil-Guillen V.F. Differences in immunoreactive trypsin values between type of feeding and ethnicity in neonatal cystic fibrosis screening: a cross-sectional study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 7(9): 166. DOI: 10.1186/s13023-014-0166-9
  12. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Координаторы: Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. М.; 2016. 205 с. [Natsional'nyi konsensus "Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya". Koordinatory: E.I. Kondrat'eva, N.Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranov. M.; 2016. 205 s. (in Russian)]
  13. Донников М.Ю., Мещеряков В.В., Колбасин Л.Н., Урванцева И.А. Неонатальный скрининг и генная диагностика муковисцидоза в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре. Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. 2015; 3. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1810](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1810) (дата обращения — 23.09.2019). [Donnikov M.Yu., Meshcheryakov V.V., Kolbasin L.N., Urvantseva I.A. Neonatal'nyi skrining i gennaya diagnostika mukovistsidoza v Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge-Yugre. Meditsina i obrazovanie v Sibiri: setevoe nauchnoe izdanie. 2015; 3. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1810](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1810) (data obrashcheniya — 23.09.2019). (in Russian)]
  14. Казакова М.С., Луговская С.А., Долгов В.В. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения. *Клин. лаб. диагностика.* 2012; 6: 43–9. [Kazakova M.S., Lugovskaya S.A., Dolgov V.V. Referensnye znacheniya pokazatelei obshchego analiza krovi vzroslogo rabotayushchego naseleniya. Klin. lab. diagnostika. 2012; 6: 43–9. (in Russian)]
  15. Horowitz G.L. Reference intervals: practical aspects. *EJIFCC.* 2008; 19(2): 95–105.
  16. Therrell B.L., Hannon W.H., Hoffman G., Ojodu J., Farrell P.M. Immunoreactive trypsinogen (IRT) as a biomarker for cystic fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 106(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.02.013
  17. Kloosterboer M., Hoffman G., Rock M., Gershan W., Laxova A., Zhanhai J. et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics.* 2009; 123(2): e338–46. DOI: 10.1542/peds.2008-1681
  18. Донников М.Ю., Мещеряков В.В., Девицын И.Н. Свидетельство № 2017663099 об официальной регистрации программы ЭВМ. Floating Level of IRT. Заявитель и правообладатель БУ ВО «Сургутский государственный университет» (RU). 2017619871; заявл. 03.10.2017; опубл. 24.11.2017. Реестр программ для ЭВМ. 1 с. [Donnikov M.Yu., Meshcheryakov V.V., Devitsyn I.N. Svidetel'stvo № 2017663099 ob ofitsial'noi registratsii programmy EVM. Floating Level of IRT. Zayavitel' i pravoobladatel' BU VO "Surgutskii gosudarstvennyi universitet" (RU). 2017619871; zayavl. 03.10.2017; opubl. 24.11.2017. Reestr programm dlya EVM. 1 s. (in Russian)]
  19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M.: Media Sfera; 2002. 312 s. (in Russian)]
  20. Castellani C., Southern K.W., Brownlee K., Dankert Roelse J., Duff A., Farrell M. et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J. Cyst. Fibr.* 2009; 8(3): 153–73. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.01.004



# Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции

Н.А. Геппе<sup>1</sup>, Н.Г. Колосова<sup>1</sup>, Е.Г. Кондюрина<sup>2</sup>, В.А. Ревякина<sup>3</sup>, М.М. Чепурная<sup>4,5</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

<sup>5</sup> ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, г. Ростов-на-Дону

**Цель обзора:** рассмотреть вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и диагностики, а также терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) бронхиальной обструкции (БО), возникающей у детей дошкольного возраста на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ).

**Основные положения.** Изучение БО, возникающей у детей дошкольного возраста на фоне ОРИ, осложнено гетерогенностью ее генеза, трудностями дифференциальной диагностики, распространенностью и частотой рецидивирования. Проблемы ведения детей с рецидивирующей БО приводят к поздней диагностике бронхиальной астмы и некоторых других пульмонологических заболеваний.

**Заключение.** Современные подходы к терапии БО у детей не зависят от этиологии и включают использование бронхолитической терапии в сочетании с ИГКС. Необходимы мультидисциплинарное взаимодействие и ступенчатый подход к ведению детей с выраженной и повторяющейся БО.

**Ключевые слова:** бронхиальная обструкция, бронхиальная астма, дошкольники, ингаляционные глюкокортикостероиды, будесонид, суспензия.

**Вклад авторов:** Геппе Н.А. — утверждение рукописи для публикации; Колосова Н.Г. — написание текста статьи; Кондюрина Е.Г. — проверка критически важного содержания; Ревякина В.А., Чепурная М.М. — обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Ревякина В.А., Чепурная М.М. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 13–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18

## Using Inhaled Corticosteroids in Children with Bronchial Obstruction and Respiratory Viral Infections

N.A. Geppе<sup>1</sup>, N.G. Kolosova<sup>1</sup>, E.G. Kondyurina<sup>2</sup>, V.A. Revyakina<sup>3</sup>, M.M. Chepurnaya<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health; 52 Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091

<sup>3</sup> Federal Research Center for Nutrition, Biotechnologies, and Food Safety; 2/14 Ustinsky Proyezd. Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 109240

<sup>4</sup> Rostov State Medical University, Russian Ministry of Health; 14 339th Strelkovoii Divizii St., Rostov-on-Don, Russian Federation 344015

<sup>5</sup> Regional Pediatric Clinical Hospital; 14 339th Strelkovoii Divizii St., Rostov-on-Don, Russian Federation 344015

**Objective of the Review:** To review the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of bronchial obstruction in preschool children who have acute respiratory infections (ARI) and discuss the use of inhaled corticosteroids (ICS) in this patient population.

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Института здоровья детей ФГБОУ 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. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГБОУ 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: 7467-4229. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5071-9302>. E-mail: [kolosovan@mail.ru](mailto:kolosovan@mail.ru)

(Окончание на с. 14.)



**Key Points:** Bronchial obstruction occurring during ARI in preschool children is difficult to study because its etiological heterogeneity, challenging differential diagnosis, high prevalence, and frequent recurrences. Challenges in the management of recurrent bronchial obstruction in pediatric patients result in delayed detection of asthma and some other lung diseases.

**Conclusion:** Current treatment approaches to bronchial obstruction in children do not depend on its etiology and are based on the use of bronchodilators in combination with ICS. A multidisciplinary approach and step-by-step management are required for children with severe and recurrent bronchial obstruction.

**Keywords:** bronchial obstruction, asthma, preschool children, inhaled corticosteroids, budesonide, suspension.

**Contribution:** Geppe, N.A. approved the final version of the manuscript submitted for publication. Kolosova, N.G. participated in writing of the final manuscript. Kondyurina, E.G. checked critically important content. Revyakina, V.A. and Chepurnaya, M.M. reviewed relevant publications.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Revyakina V.A., Chepurnaya M.M. Using Inhaled Corticosteroids in Children with Bronchial Obstruction and Respiratory Viral Infections. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 13–18. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18

Проявления бронхиальной обструкции (БО), часто диагностируемые у детей дошкольного возраста на фоне различных заболеваний респираторного тракта, связаны с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения.

Симптомокомплекс БО отражает нарушение проходимости бронхов функционального, реже органического характера. Термин «бронхообструктивный синдром» не является самостоятельным нозологическим диагнозом. В каждом конкретном случае должны быть установлены причина БО и основное заболевание [1].

Наиболее частые клинические проявления БО на фоне ОРВИ — малопродуктивный кашель, удлинение выдоха и свистящие (иногда дистанционные) хрипы, возникающие у ребенка на фоне лихорадки, катаральных явлений, ринита, как правило, на 2–3-й день болезни. Основными компонентами БО при инфекционной этиологии являются отек слизистой оболочки бронхов, воспалительная инфильтрация, гиперсекреция слизи, дистония бронхов. Спазм гладкой мускулатуры бронхов выражен в меньшей степени, чем при обострении атопической бронхиальной астмы (БА). Вклад отдельных компонентов у каждого пациента различается в зависимости от этиологии заболевания и индивидуальных особенностей реактивности [1, 2].

Как правило, эпизоды БО связаны с инфекциями верхних дыхательных путей, которые могут возникать у дошкольников от 5 до 7 раз в год [3]. Основные возбудители вирусных респираторных инфекций, для которых характерно появление БО: риновирусы (RV) С- и D-серотипов, аденовирус (AdV), человеческий метапневмовирус (HMPV), коронавирусы (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43), бокавирус (HbOV), вирус парагриппа (hPIV). Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) играет важную роль в возникновении острого бронхита у детей первых месяцев жизни. У детей старше 3 лет в 10–40% случаев острый обструктивный бронхит вызван *Mycoplasma pneumoniae*, а в 27–58% — *Chlamydia pneumoniae* [4].

Частое рецидивирование вирусных инфекций нередко сочетается с их атопическим фенотипом, и в анамнезе или при осмотре детей с ними выявляются аллергические

коморбидные заболевания (экзема/атопический дерматит, аллергический ринит, риносинусит) и отягощенная аллергическими заболеваниями или реакциями наследственность. Однако у большинства пациентов наблюдаются 2–3 эпизода БО в год без повышения риска развития БА в дальнейшем. У таких детей клинические проявления БО возникают только на фоне острого респираторного заболевания, а между эпизодами нет клинических проявлений гиперреактивности бронхов [1, 5, 6]. Именно у детей дошкольного возраста сложно оценить прогноз дальнейшего течения БО. У большинства детей с эпизодической БО частота эпизодов снижается, и они полностью исчезают к 4–6 годам [6–8].

Однако повторяющиеся эпизоды БО могут быть начальными проявлениями БА, и вирусные инфекции являются ведущими триггерами обострений заболевания [4, 8]. В этих ситуациях требуются пристальное динамическое наблюдение и консультации специалиста (аллерголога/пульмонолога). Показано, что для формирования БА в раннем возрасте большое значение имеют частота и тяжесть эпизодов вирус-индуцированной обструкции нижних дыхательных путей [1, 2, 9].

На практике у врача-педиатра не всегда есть возможность оценить действительную частоту и тяжесть бронхообструктивных состояний, так как в течение жизни ребенок может наблюдаться разными врачами, а в медицинской документации не всегда отражены количество и выраженность эпизодов БО. Врачу первичного звена (педиатру, семейному врачу, врачу общей практики) важно фиксировать каждый эпизод обструкции в документации, поскольку именно персистенция на протяжении последнего года (> 3 эпизодов в год), а также эффект терапии (бронхолитиков, глюкокортикостероидов и др.) являются ключевыми факторами в диагностике БА у детей дошкольного возраста [1, 10].

Сходство клинических проявлений БО, возникающей при ОРВИ и связанной с возрастными особенностями, и БА, в частности при легком и среднетяжелом ее течении, обусловило унифицированный подход к диагностике [8], отраженный в алгоритме, полезном для практического врача при постановке диагноза (*рис.*).

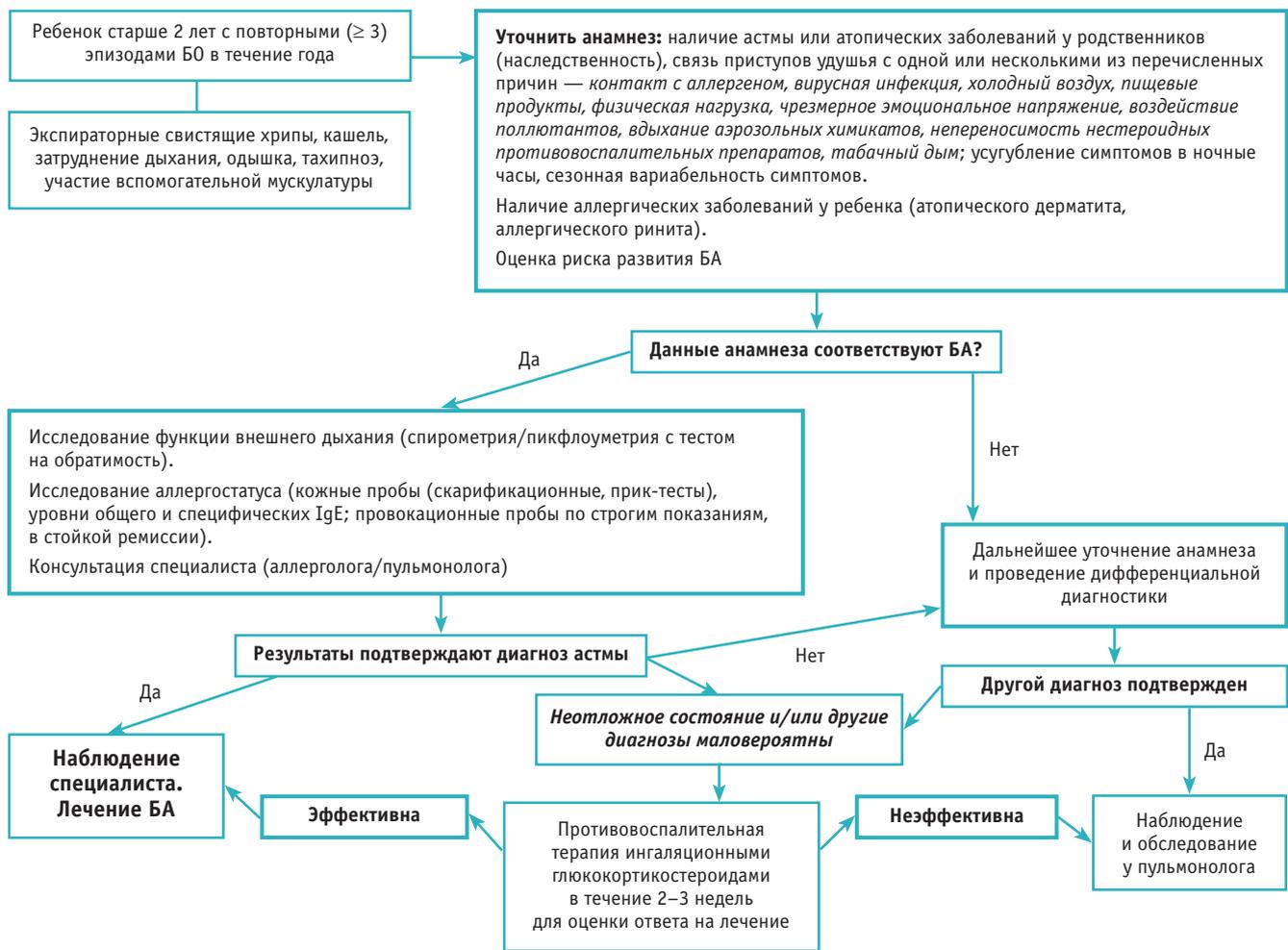
Кондюрина Елена Геннадьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, проректор по постдипломному образованию. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 8665-9138. E-mail: condur@ngs.ru

Ревякина Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4607-0540. E-mail: 5356797@mail.ru

Чепурная Мария Михайловна — профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, заведующая пульмонологическим отделением ГБУ РО ОДКБ; д. м. н., профессор. 344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14. E-mail: chepur@rambler.ru

(Окончание. Начало см. на с. 13.)

Рис. Алгоритм диагностики бронхиальной астмы (БА) у детей дошкольного возраста с рецидивирующей бронхиальной обструкцией (БО)



### ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ НА ФОНЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В бронхиальном дереве детей раннего возраста (особенно до 2 лет) относительно мало гладкомышечных клеток, и у некоторых пациентов может наблюдаться полиморфизм  $\beta 2$ -адренорецепторов с изменением их чувствительности [1]. Это объясняется неполным клиническим эффектом применения у таких пациентов  $\beta 2$ -агонистов короткого действия для купирования среднетяжелой/тяжелой БО [10].

У детей при выраженной БО используются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [11, 12]. Будесонид суспензия — негалогенизированный ГКС, который оказывает выраженное противовоспалительное действие и обладает высоким профилем безопасности благодаря связыванию тканей и инактивации при первом прохождении через печень [13]. Препарат предназначен для небулайзерной терапии. В бронхах будесонид быстро всасывается и связывается с глюкокортикостероидными рецепторами, при этом продолжительное действие (до 24 часов) обеспечивается конъюгацией с длинноцепочечными жирными кислотами. Это свойство является уникальной особенностью молекулы будесонида и позволяет применять его 1–2 раза в сутки [13].

Важная составляющая — негеномный эффект будесонида, который включает в себя сосудосуживающее дейст-

вие, снижение экссудации плазмы, продукции мокроты в дыхательных путях [13]. Быстрое уменьшение отека и гиперсекреции позволяет использовать микронизированную суспензию будесонида при вирус-индуцированной БО [14].

Своевременное проведение терапии при наличии или отсутствии факторов риска помогает добиться положительного результата и снизить гипердиагностику БА у детей раннего возраста [14, 15]. Прогноз как эпизодической, так и мультитриггерной БО может быть различным — от полного исчезновения до формирования БА [7, 8, 16].

Эффективность и безопасность суспензии будесонида продемонстрированы при обострениях БА разной степени тяжести [11, 14, 17]. Действие будесонида для небулайзера (Пульмикорт) в виде микронизированной суспензии является одним из наиболее изученных при базисной терапии у детей с БА. Использование будесонида в качестве средства базисной терапии БА и терапии обострений существенно снижает частоту дневных и ночных симптомов и потребность в препаратах скорой помощи, улучшает функцию легких и уменьшает частоту обострений [15, 17].

Будесонид суспензия отличается высоким профилем безопасности, что доказано многочисленными исследованиями [18–21]. Длительная терапия будесонид суспензией детей с БА не оказывала влияния на их конечный рост [19].

Кроме того, не было значимой разницы в минеральной плотности и уровне кальция в костях между получавшими будесонид и детьми контрольной группой [20].

Благодаря этим данным препарат разрешен детям раннего возраста, начиная с 6 месяцев, беременным женщинам и кормящим матерям [18].

Важный аспект терапии БО — доставка препарата непосредственно в дыхательные пути. Компрессорный или мембранный (электронно-сетчатый) тип небулайзера обеспечивают эффективную депозицию аэрозоля в достаточно глубокие отделы дыхательных путей без специальных усилий со стороны пациента. Современные меш-небулайзеры (мембранные небулайзеры) работают бесшумно, обеспечивают комфортную температуру и высокую скорость распыления лекарственного аэрозоля, при этом не меняя свойства лекарственного препарата. Меш-небулайзеры подходят для пациентов любого возраста, в том числе для детей.

Технология меш-распыления (Vibrating Mesh Technology) основана на «просеивании» частиц раствора через специальную сетку-мембрану. Колебания повышенных частот подаются на сетку-мембрану, а не на раствор, при этом лекарственный препарат распыляется равномерно, не разрушаясь. Среди таких небулайзеров — портативный небулайзер «Гленмарк NEBZMART» MBPN002, Omron MicroAir NE-U22 и другие.

Дополнительное разведение препарата в небулайзере не требуется, поскольку минимальный остаточный объем, например в небулайзере «Гленмарк NEBZMART», составляет всего 0,1 мл, следовательно, весь объем препарата будет введен полностью, что поможет наиболее экономно расходовать лекарственные средства.

Респирабельная фракция в меш-небулайзерах достигает 77% частиц 3–5 мкм, что позволяет лекарственному веществу проникать в дистальные отделы дыхательных путей. Применяя небулайзер «Гленмарк NEBZMART», можно использовать все лекарственные растворы, предназначенные для ингаляционной терапии, в том числе суспензии будесонида, что подтверждено техническими испытаниями прибора [22].

В ходе метаанализа, проведенного J.A. Castro-Rodríguez и соавт., дана сравнительная оценка эффективности ИГКС у детей раннего возраста (0–23 месяца) и дошкольников (2–5 лет) с рецидивирующими свистящими хрипами и БА. В метаанализе, в который включены рандомизированные проспективные контролируемые исследования, ИГКС назначались минимум на 4 недели. У пациентов, получавших ИГКС, отмечалось статистически значимое уменьшение частоты появления/обострений свистящих хрипов по сравнению с показателями детей, принимавших плацебо. Эффект ИГКС не зависел от возраста детей и от атопического анамнеза [11, 15].

В открытом исследовании, выполненном M. Kajosaari и соавт., в которое включены 117 детей (средний возраст — 2,6 месяца), госпитализированных с бронхиолитом, вызванным РС-вирусом, будесонид назначался в дозе 500 мкг 2 раза в сутки курсом на 2 месяца. За детьми осуществлялось динамическое наблюдение после выписки из стационара, после чего был сделан вывод о том, что включение ИГКС в терапию бронхиолита, вызванного РС-вирусом, возможно, уменьшает частоту бронхообструкций [12].

В результате исследования эффективности ИГКС у детей ранней возрастной группы (3–26 месяцев) с рецидиви-

рующим кашлем или свистящими хрипами, проведенного A.S. Pelkonen и соавт. [23], сделан вывод, что будесонид улучшает показатели бронхиальной проводимости у таких детей.

В исследовании L. Campusano и соавт. [24] изучена реакция на терапию будесонидом у детей первого года жизни и дошкольников с рецидивирующими свистящими хрипами с атопией и без. Пациенты, не получавшие ИГКС до момента включения в исследование (n = 173), были разделены на две группы: в первую группу вошли дети с атопией (содержание эозинофилов в периферической крови — 4% и более), во вторую — дети без атопии (содержание эозинофилов в периферической крови менее 4%). Пациенты обеих групп получали ингаляционный будесонид в дозе 200 мкг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев. В результате исследования был сделан следующий вывод: применение ингаляционного будесонида у детей первого года жизни и дошкольников способствует уменьшению частоты эпизодов бронхообструкции вне зависимости от наличия атопии.

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого мультицентрового исследования также изучалась безопасность небулизированной суспензии будесонида у детей 6–12 месяцев (n = 141) с персистирующей среднетяжелой БА или рецидивирующими свистящими хрипами [18]. Профиль безопасности ингаляционного будесонида был сопоставим с таковым у плацебо. При применении у детей первого года жизни с БА или свистящими хрипами на протяжении 6 месяцев будесонид не оказывал влияния на функцию надпочечников.

Согласно данным обзоров литературы, применение высоких доз ИГКС короткими курсами может уменьшить выраженность вирус-индуцированной БО [25]. Поддерживающая терапия низкими или средними дозами ИГКС рекомендована детям с частыми, повторяющимися бронхообструктивными состояниями с высоким риском возникновения БА [26]. Международные эксперты в области педиатрии и пульмонологии также поддерживают идею использования интермиттирующих курсов ИГКС как потенциальной терапевтической опции для пациентов-дошкольников при эпизодической вирус-индуцированной БО [15, 25–27].

Эксперты Китайского торакального общества создали согласительный документ, в котором даны практические рекомендации по применению ИГКС при состояниях с БО у детей раннего возраста. При выраженной обструкции рекомендована комбинация ингаляций суспензии будесонида 1 мг с бронходилататором. Ингаляции бронхолитика проводятся 3 раза каждые 20 минут в течение часа, а затем — с постепенным увеличением интервала. Для детей до 3 лет с высоким риском развития БА рекомендованы ингаляции суспензии будесонида начиная от 1 мг в день с постепенным уменьшением дозы. Курсы терапии подбираются индивидуально до 3, 6, 9 или 12 месяцев ингаляции. Необходимо также контролировать терапию каждые 1–3 месяца со снижением дозы будесонида до минимально эффективной [28].

Российские эксперты пришли к единому мнению, что доза суспензии будесонида при обструкции должна составлять 0,5 мг на ингаляцию 2 раза в день. Основные практические рекомендации экспертов указаны в *таблице* [1].

Эксперты заключили, что терапия вирус-индуцированных обострений сходна с терапией обострений БА [16]. При острой обструкции используется небулизированный

**Практические рекомендации по терапии бронхиальной обструкции и обострений бронхиальной астмы**

Состояния	Терапия обострения: препараты, доза, кратность применения	Длительность терапии
Удовлетворительное. Симптомы при нагрузке. Сатурация кислородом $\geq 95\%$	$\beta_2$ -агонист КД в монотерапии или в комбинации с ипратропия бромидом; при необходимости будесонид суспензия 0,5 мг 2 раза в день	5–7 дней, далее уменьшение дозы на 50%
Средней тяжести. Симптомы в покое, участие дополнительной мускулатуры в дыхании, ретракция грудной клетки. ЧДД увеличена, ЧСС $\leq 200$ уд/мин (у детей до 3 лет) или $\leq 180$ уд/мин (у детей 4–5 лет). Сатурация кислородом $\leq 92\%$	$\beta_2$ -агонист КД в монотерапии или в комбинации с ипратропия бромидом 3 раза в течение первого часа и далее по потребности. Будесонид суспензия 0,5 мг 2 раза в день (первые 2 ингаляции с интервалом 1 час). При положительной динамике (уменьшение одышки, ЧДД, нормализации сатурации) последующие ингаляции через 6–8 часов	до разрешения симптомов
Тяжелое. Выраженные симптомы в покое, участие дополнительной мускулатуры в дыхании, ретракция грудной клетки. Трудности разговора. Цианоз. ЧДД — 150% нормы, ЧСС $> 200$ уд/мин (у детей до 3 лет) или $> 180$ уд/мин (у детей 4–5 лет). Сатурация кислородом $< 92\%$	Госпитализация. $\beta_2$ -агонист КД в монотерапии или в комбинации с ипратропия бромидом 3 раза в течение первого часа и далее по потребности. Будесонид суспензия 1 мг 2 раза в день. По показаниям: системные глюкокортикостероиды (дексаметазон 0,15–0,6 мг/кг внутримышечно или преднизолон 2–5 мг/кг внутримышечно)	До разрешения симптомов

Примечание: КД — короткого действия, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ИГКС — 0,5 мг будесонида 2 раза в день на протяжении 7 дней. Если обструкция рецидивирует, рекомендуется уменьшить дозу на 50% и увеличить продолжительность терапии до 2–3 месяцев. При повторной обструкции необходима консультация аллерголога/пульмонолога для уточнения диагноза и решения вопроса о длительной противовоспалительной базисной терапии.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Современные подходы к терапии бронхиальной обструкции (БО) у детей не зависят от этиологии и включают использование бронхолитической терапии в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. Необходимы мультидисциплинарное взаимодействие и ступенчатый подход к ведению детей с выраженной и повторяющейся БО.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Geppе N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.B., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. М.: МедКом-Про; 2019. 78 с. [Geppе N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. i dr. Bronkhial'naya obstruktsiya na fone ostroi respiratornoi infektsii u detei doshkol'nogo vozrasta: diagnostika, differentsial'naya diagnostika, terapiya i profilaktika. M.: MedKom-Pro; 2019. 78 s. (in Russian)]
2. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2016; 5(61): 64–9. [Ivanova N.A. Retsidiviruyushchaya obstruktsiya bronkhov i bronkhial'naya astma u detei pervykh pyati let zhizni. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2016; 5(61): 64–9. (in Russian)]
3. Ducharme F.M., Tse S.M., Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. Lancet. 2014; 383(9928): 1593–604. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60615-2
4. Wark P.A.B., Ramsahai J.M., Pathinayake P., Malik B., Bartlett N.W. Respiratory viruses and asthma. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2018; 39(1): 45–55. DOI: 10.1055/s-0037-1617412
5. Just J., Saint-Pierre P., Gouvis-Echraghi R., Boutin B., Panayotopoulos V., Chebahi N. et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2013; 111(4): 256–61. DOI: 10.1016/j.anaai.2013.07.002
6. Brand P.L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A.L., Castro-Rodríguez J.A., Custovic A. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur. Respir. J. 2008; 32(4): 1096–110. DOI: 10.1183/09031936.00002108
7. Hassan M.Z., Chowdhury M.A.B., Hassan I., Chowdhury F., Schaefer N., Chisti M.J. Respiratory viral infection in early life and development of asthma in childhood: a protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(18): e15419. DOI: 10.1097/MD.00000000000015419
8. Brand P.L., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A., Garcia-Marcos L., Hedlin G. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. Eur. Respir. J. 2014; 43(4): 1172–7. DOI: 10.1183/09031936.00199913
9. Kappelle L., Brand P.L. Severe episodic viral wheeze in preschool children: high risk of asthma at age 5–10 years. Eur. J. Pediatr. 2012; 171(6): 947. DOI: 10.1007/s00431-011-1663-7
10. Симонова О.И., Горина Ю.В., Алексеева А.А., Томилова А.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы. Вopr. соврем. педиатрии. 2015; 14(2): 276–80. [Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Alekseeva A.A., Tomilova A.Yu. Bronkhoobstruktivnyi sindrom u detei: novoe reshenie staroi problemy. Vopr. sovrem. Pediatrii. 2015; 14(2): 276–80. (In Russian)]
11. Castro-Rodríguez J.A., Rodrigo G.J. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics. 2009; 123(3): e519–25. DOI: 10.1542/peds.2008-2867

12. Kajosaari M., Syvänen P., Förars M., Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 11(3): 198–202. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2000.00068.x
13. Brattsand R., Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin. Ther.* 2003; 25(suppl C): C28–41. DOI: 10.1016/s0149-2918(03)80304-1
14. Volovitz B. Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: a review of the evidence. *Respir. Med.* 2007; 101(4): 685–95. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.10.009
15. Castro-Rodríguez J.A., Rodríguez-Martínez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: a systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(12): 1670–7. DOI: 10.1002/ppul.24176
16. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мизерницкий Ю.Л. и др. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ИГКС в терапии бронхиальной астмы и крупа. (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества). *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2018; 63(3): 124–32. [Geppe N.A., Kolosova N.G., Zaitseva O.V., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Mizernitskii Yu.L. i dr. Diagnostika i terapiya bronkhial'noi astmy u detei doshkol'nogo vozrasta. Mesto nebulizirovannykh IGKS v terapii bronkhial'noi astmy i krupa. (Konsensus po rezul'tatam soвета ekspertov PEDIATRICHESKOGO RESPIRATORNOGO OBSHCHESTVA). *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(3): 124–32. (in Russian)]
17. Saito M., Kikuchi Y., Kawarai Lefor A., Hoshina M. High-dose nebulized budesonide is effective for mild asthma exacerbations in children under 3 years of age. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 49(1): 22–7.
18. Price D.B., Gefen E., Gopalan G., Miglio C., McDonald R., Thomas V., Wan Yau Ming S. Real-life effectiveness and safety of the inhalation suspension budesonide comparator vs the originator product for the treatment of patients with asthma: a historical cohort study using a US health claims database. *Pragmat. Obs. Res.* 2017; 8: 69–83. DOI:10.2147/POR.S132839
19. Loke Y.K., Blanco P., Thavarajah M., Wilson A.M. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoSOne.* 2015; 10(7): e0133428. DOI: 10.1371/journal.pone.0133428
20. Tashkin D.P., Lipworth B., Brattsand R. Benefit: risk profile of budesonide in obstructive airways disease. 2019; 79(16): 1757–75. DOI: 10.1007/s40265-019-01198-7
21. Hossny E., Rosario N., Lee B.W., Singh M., El-Ghoneimy D., Soh J.Y. et al. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 26. DOI: 10.1186/s40413-016-0117-0
22. Test Report of Nebzmart, MicroBase Technology Corp., Analytic Laboratory, Report No. Al 703-06-ROLE. 2017.
23. Pelkonen A.S., Malmström K., Malmberg L.P., Sarna S., Turpeinen M., Kajosaari M. et al. Budesonide improves decreased airway conductance in infants with respiratory symptoms. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94(7): 536–41. DOI: 10.1136/adc.2007.132100
24. Campusano L., Pastenes M., Fontecilla C., Escalona J., Salazar C., Castro-Rodríguez J.A. Response to budesonide among atopic and non-atopic infants/preschoolers with recurrent wheezing. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2010; 38(1): 31–6. DOI: 10.1016/j.aller.2009.09.001
25. Grigg J., Nibber A., Paton J.Y., Chisholm A., Guilbert T.W., Kaplan A. et al. Matched cohort study of therapeutic strategies to prevent preschool wheezing/asthma attacks. *J. Asthma Allergy.* 2018; 11: 309–21. DOI: 10.2147/JAA.S178531
26. Harding T.W., Driscoll C., Hensey C.C. Strategies for treatment of preschoolers with episodic viral wheeze. *J. Paediatr. Child Health.* 2017; 53(12): 1241. DOI: 10.1111/jpc.13798
27. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., Rosenthal J.L., Bakel L.A., Parkin P.C. et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(6). pii: e20154496. DOI: 10.1542/peds.2015-4496
28. Chen et al. *Natl. Med. J. China.* 2016; 96(34): 2696–708. ■

# Поздние недоношенные дети: эпидемиологические аспекты, заболеваемость, тактика ведения

А.Ф. Киосов

ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2»; Россия, г. Челябинск

**Цель обзора:** рассмотреть публикации по эпидемиологическим аспектам, клиническим особенностям заболеваний и тактике ведения поздних недоношенных детей.

**Основные положения.** По данным мировой литературы, количество поздних недоношенных детей составляет 70–80% от числа всех преждевременно рожденных младенцев и не имеет существенной тенденции к снижению. Поздние недоношенные дети имеют сниженные компенсаторные возможности и более высокий риск заболеваемости и смертности по сравнению с таковым у доношенных детей. У поздних недоношенных чаще, чем у доношенных, регистрируются респираторные нарушения, нарушения терморегуляции, гипогликемия, гипербилирубинемия, инфекционные заболевания, нарушения во вскармливании.

**Заключение.** Знания о клинических особенностях адаптации и развития заболеваний позволяют неонатологам и педиатрам планировать тактику ведения и лечения поздних недоношенных детей.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, поздние недоношенные, гестационный возраст, преждевременные роды, поздние преждевременные роды.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Киосов А.Ф. Поздние недоношенные дети: эпидемиологические аспекты, заболеваемость, тактика ведения. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 19–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-19-24

## Late Preterm Infants: Epidemiological Aspects, Morbidity, and Approaches to Medical Management

A.F. Kiosov

Regional Clinical Hospital No. 2; 18 Gagarin St., Chelyabinsk, Russian Federation 454010

**Objective of the Review:** To review publications about the epidemiology of late preterm birth, specific clinical signs of diseases in late preterm infants, and approaches to the medical management of this group of premature newborns.

**Key Points:** According to the international literature, late preterm infants account for 70–80% of all preterm births, and this prevalence exhibits no significant tendency toward reduction. Late preterm infants have limited compensatory responses and are at higher risk of morbidity and mortality than full-term infants. Late preterm infants have a higher prevalence of respiratory disorders, temperature regulation problems, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, infectious diseases, and feeding problems than full-term babies do.

**Conclusion:** An understanding of the specific clinical features of the adaptation process and the development of diseases in late preterm infants helps neonatologists and pediatricians plan approaches to the medical management and treatment of this population of babies.

**Keywords:** preterm infants, late preterm infants, gestational age, preterm delivery, late preterm delivery.

**Conflict of interest:** The author declares that he does not have any conflict of interests.

**For citation:** Kiosov A.F. Late Preterm Infants: Epidemiological Aspects, Morbidity, and Approaches to Medical Management. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 19–24. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-19-24

В настоящее время к категории поздних недоношенных относят детей, появившихся на свет в результате преждевременных родов, произошедших на сроке от 34 0/7 до 36 6/7 недель или на сроке от 239 до 259 дней от первого дня последней менструации [1–4]. В зарубежной литературе поздних недоношенных детей в течение нескольких десятилетий определяли сразу несколькими терминами: late preterm, marginally preterm, moderately preterm, minimally preterm, mildly preterm [1, 4, 5].

Наиболее широко долгое время использовался термин «почти доношенный» (near term) [1, 2, 4, 6]. Однако употребление словосочетания «почти доношенный» часто приводило к недооценке рисков нарушения адаптации, заболеваемости и смертности у незрелого недоношенного ребенка [1, 2, 7–9].

В 2006 г. Национальный институт здоровья детей и развития человека (National Institutes of Child Health and Human Development) в рамках семинара «Оптимизация ухода и результатов для поздних недоношенных детей» (Optimizing care and outcome for late preterm infants) рекомендовал применять для детей, рожденных на сроке от 34 0/7 до 36 6/7 недель, термин «поздний недоношенный» (late preterm) [1, 2, 4, 5]. Словосочетание «почти доношенный» (near term) теперь не рекомендуется использовать для детей данной группы. Понятие «поздний недоношенный» подчеркивает морфофункциональную незрелость таких детей по сравнению с доношенными [1, 3–6].

Доля родов, в результате которых появляются поздние недоношенные младенцы, составляет 4–15% от всех родов и 70–80% от всех преждевременных родов [1, 2, 10–12].

Киосов Андрей Федорович — к. м. н., заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ ОКБ № 2. 454010, Россия, г. Челябинск, ул. Гагарина, д. 18. eLIBRARY.RU SPIN: 4863-1138. E-mail: kiosow@mail.ru



Обзор



Review

Наиболее высокие показатели рождения таких детей отмечаются в странах азиатского региона и США [1, 3–5]. Частота рождения поздних недоношенных детей в Тайване — 10%, в Турции — 13–15% [12–14], в 2018 г. в США — 8% [4]. Реже всего поздние недоношенные появляются на свет в европейских странах: в Швейцарии в 2017 г. их было 4,9%, в Норвегии в 2016 г. — 4,3% [15, 16].

За последние два десятилетия в мире увеличилось число поздних недоношенных новорожденных [1–5]. В азиатском исследовании в период с 2002 по 2008 г. отмечен рост количества таких детей с 8,6% до 10% [8], в США с 2014 по 2016 г. оно выросло с 6,82% до 7,09% [4]. Общемировая тенденция такова: увеличение числа поздних недоношенных в основном происходит за счет повышения рождаемости детей на сроке гестации 36 недель [17].

Рост распространенности поздних преждевременных родов в мире связывают с несколькими причинами: с широким использованием ВРТ, увеличением частоты медицинских вмешательств и оперативного родоразрешения, многоплодных беременностей; количества женщин с неблагоприятным акушерско-гинекологическим анамнезом и осложнениями течения беременности, а также с совершенствованием акушерской помощи и улучшением наблюдения за беременными женщинами [1–6, 10].

По мнению многих исследователей, наибольший вклад в рост числа поздних недоношенных детей вносит повышение распространенности кесарева сечения [1, 2, 4, 10]. В США за последние 15 лет доля поздних недоношенных младенцев, рожденных путем кесарева сечения, выросла с 23,5% до 34,3% [4]. Частота кесарева сечения при поздних преждевременных родах в Канаде в 2014 г. составила 56,8% [9].

Значительную роль в увеличении количества поздних преждевременных родов играют отягощенный акушерский анамнез и осложнения течения беременности. А. Нароон и соавт. отмечают, что при поздних преждевременных родах у 26,1% матерей регистрируется высокая частота осложнений беременности [11]. По данным ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к наиболее распространенным факторам, предрасполагающим к рождению поздних недоношенных детей, относятся угроза прерывания беременности на ранних сроках, урогенитальные инфекции, преэклампсия, многоплодная беременность, преждевременное излитие околоплодных вод [18].

У женщин при поздних преждевременных родах чаще, чем при родах в срок, наблюдаются гипертония (12,5% против 1,5%), СД (12,5% против 9,2%), инфекции мочевыводящих путей (1,5% против 0,3%) и длительный безводный период (8,9% против 4,0%) [11]. Согласно результатам швейцарского исследования, наиболее частым осложнением при самостоятельных поздних преждевременных родах была тяжелая преэклампсия (51,8%), при оперативных поздних преждевременных родах — кровотечение (36,2%) [15]. На сроке 34 недели регистрируется больше осложнений, чем на сроках 35–36 недель [19].

В австрийском исследовании с помощью регрессионного анализа определены значимые связи между материнскими факторами и перинатальными исходами при поздних преждевременных родах. Преэклампсия, преждевременное излитие околоплодных вод, отсутствие антенатального введения стероидов, кровотечение в родах, многоплодная беременность и мужской пол ребенка наиболее часто были связаны с высокими неонатальной заболеваемостью, часто-

той госпитализации в реанимацию и длительностью лечения в стационаре [20].

Экономические затраты на выхаживание поздних недоношенных описаны в литературе недостаточно детально [2, 4, 5]. Поздние недоношенные требуют, конечно, меньше финансовых ресурсов, чем глубоко недоношенные. Тем не менее расходы на их выхаживание велики [5, 17, 21]. И связано это с тем, что поздних недоношенных значительно больше, чем недоношенных на сроке менее 34 недель [1, 5, 10–12, 17, 21].

По данным канадского исследования 2014 г., наибольшие экономические затраты связаны с умеренно недоношенными и поздними недоношенными новорожденными [17]. Затраты в первые 10 лет жизни составили 67 467 долларов США на одного раннего недоношенного, 52 796 долларов на одного умеренно недоношенного и 10 010 долларов на одного позднего недоношенного ребенка. Таким образом, общие затраты на ранних недоношенных детей — 123,3 млн долларов, на умеренно недоношенных — 255,6 млн долларов и на поздних недоношенных — 208,2 млн долларов [17].

## СМЕРТНОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Поздние недоношенные дети имеют более высокий риск развития патологических состояний и заболеваний, а также неблагоприятных исходов, чем доношенные [4, 7–9, 22]. В австрийском исследовании 2014 г. заболеваемость у недоношенных новорожденных на 36 неделе составила 24%, на 35 неделе — 43%, на 34 неделе — 55% [20]. По сведениям J.E. Williams и Y. Pugh, в 2018 г. уровень заболеваемости у детей с гестационным возрастом (ГВ) 34 недели был 51% [4].

Неонатальная смертность среди поздних недоношенных значительно выше, чем среди доношенных новорожденных [2, 9, 13], по данным M.L. Tsai и соавт., 0,3% против 0,08% [12]. A.L. Jefferies и соавт. приводят показатель неонатальной смертности поздних недоношенных 1,2% [9], I.H. Celik и соавт. — 2,1% [23]. В США неонатальная смертность среди таких младенцев в 4,5 раза выше, чем среди доношенных [24]. Она остается выше и в более старшем возрасте [1, 2, 4, 5].

Поздние недоношенные дети чаще умирают в первый год [1, 4, 5]. Показатель младенческой смертности в США среди поздних недоношенных детей был выше в 3 раза по сравнению с таковым среди доношенных (соответственно 7,7 и 2,5 на 1000) [4]. В канадском исследовании двухлетняя выживаемость ранних недоношенных составила 56%, умеренно недоношенных — 92,8%, поздних недоношенных — 98,4% [17].

Поздние недоношенные дети из-за рождения раньше срока на 4–6 недель не проходят важный период внутриутробного роста и развития [2–4]. Морфофункциональная незрелость органов и систем часто приводит у них к нарушениям постнатальной адаптации и к развитию различных заболеваний [1–4]. Наиболее часто у поздних недоношенных встречаются следующие патологические состояния и заболевания: дыхательные расстройства (респираторный дистресс, транзиторное тахипноэ), легочная гипертензия, апноэ, нарушения терморегуляции, полицитемия, трудности вскармливания, дегидратация, гипогликемия, гипербилирубинемия, внутриутробные и постнатальные инфекции, поражения ЦНС, задержки роста и неврологического развития [1–4, 6]. Поздние недоношенные дети имеют высокий риск заболеваний и нарушений постнатальной адаптации,

что необходимо учитывать при планировании тактики их ведения [1, 4–6].

В публикации А. Naroop и соавт. 2014 г. описывается, что у поздних недоношенных младенцев статистически значимо чаще, чем у доношенных, встречаются респираторный дистресс (16,5% против 0,3%), гипербилирубинемия, требующая фототерапии (37,9% против 11,0%), сепсис (4,9% против 0,3%) и нарушения роста (24,8% против 4,0%) [11].

В работе М.Л. Tsai и соавт. среди поздних недоношенных и доношенных детей распространенность респираторного дистресс-синдрома составила 2,6% и 0,02% соответственно, сепсиса — 0,7% и 0,2%, гипогликемии — 3% и 0,4%, нарушений терморегуляции — 0,4% и 0,05%, затруднений во вскармливании — 2% и 0,4%, гипербилирубинемии — 14% и 3% [12].

По результатам азиатского исследования 2015 г., у поздних недоношенных с ГВ 34 недели частота различных патологий выше, чем у детей с ГВ 35–36 недель, а у них, в свою очередь, выше, чем у доношенных младенцев (табл.) [8].

Среди поздних недоношенных детей отмечается высокая частота задержки внутриутробного развития. По данным ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, она составляет среди недоношенных детей с ГВ 34 недели 20%, при ГВ 35 недель — 20,1%, при ГВ 36 недель — 12,9%. Общая частота задержки внутриутробного развития среди поздних недоношенных детей — 16% [18]. Тенденция такова, что с уменьшением ГВ увеличивается количество неонатальных заболеваний [8]. Согласно J.E. Williams и Y. Pugh, уровень заболеваемости в группе поздних недоношенных детей удваивается на каждую неделю ГВ менее 36 недель [4].

Большинство авторов отмечают, что поздние недоношенные имеют высокий риск респираторных нарушений [7, 8, 10]. У них статистически значимо чаще возникают респираторный дистресс-синдром, персистирующая легочная гипертензия, а также потребность в терапии сурфактантом и терапии под постоянным положительным давлением в дыхательных путях, ИВЛ [2, 3, 24].

Частота дыхательных расстройств у поздних недоношенных детей увеличивается с уменьшением ГВ [10, 19], с ростом распространенности оперативного родоразрешения [2, 10]. Респираторные нарушения при поздних преждевременных родах чаще регистрируются у мальчиков [10]; у детей, родившихся от матерей с высоким уровнем заболеваемости, которым не вводили профилактически кортикостероиды [2, 10], от первородящих и от женщин с избыточной массой тела [10].

Частота респираторного дистресса у младенцев на сроке 34 недели составляет 9%, на сроке 35 недель — 4%, на сроке 36 недель — 3% [24]. Дети, рожденные в 34 недели, более часто нуждаются в проведении ИВЛ, чем новорожденные с ГВ 35 и 36 недель [19].

Поздним недоношенным чаще, чем доношенным, необходима госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2, 8, 12, 19]. Неинвазивная респираторная поддержка потребовалась 26% поздних недоношенных детей, ИВЛ — 10,7%, из них 1,9% — на фоне эндотрахеального введения сурфактанта [18].

В оказании специализированной медицинской помощи в условиях ОРИТ нуждались, по данным ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России [18], 28,7% поздних недоношенных. В работе М.Р. De Carolis и соавт. таких детей было 17,1% [19], согласно I.H. Celik и соавт. — 30% [23], по результатам исследований A.L. Jefferies и соавт. — 42% [9, 25].

Поздним недоношенным чаще, чем доношенным младенцам, требуются реанимация после рождения (21,4% против 1,2%) и лечение в ОРИТ (18,8% против 2,4%) [11]. В США получены подобные же данные по поступлению в ОРИТ: 33% против 7% ( $p < 0,05$ ) [24].

У поздних недоношенных детей по сравнению с доношенными также выше частота использования дыхательной поддержки Intermittent Positive Pressure Ventilation (дети с ГВ 34 недели — 15%, с ГВ 33–36 недель — 3,5%, доношенные дети — 1%), парентерального питания (дети с ГВ 34 недели — 53%, с ГВ 33–36 недель — 17%, доношенные — 3%), продолжительность пребывания в ОРИТ (дети с ГВ 34 недели — 14 + 22 дня, с ГВ 33–36 недель — 4 + 4,7 дня, доношенные — 2,6 + 3 дня) [8]. Частота и продолжительность госпитализации в ОРИТ, длительность респираторной поддержки уменьшаются с увеличением ГВ [8, 19, 26].

Исследование, проведенное в Тайване, показало, что распространенность госпитализации и длительность пребывания в ОРИТ у поздних недоношенных выше по сравнению с таковыми у доношенных новорожденных: 36% против 2% и 17 против 10 дней соответственно [12]. По данным A.L. Jefferies и соавт., респираторная поддержка была необходима 41,5% поздних недоношенных младенцев. Продолжительность ее составляла 1,1–3,1 дня, средняя продолжительность пребывания в отделении реанимации — 8,1–9,3 дня [9].

У большинства поздних недоношенных детей, поступивших в ОРИТ, продолжительность интенсивной терапии невелика, многим детям не понадобились вмешательства [9, 25].

Таблица

Частота различных патологий у поздних недоношенных и доношенных детей, % [8]

Патологии	Поздние недоношенные с гестационным возрастом 34 недели	Поздние недоношенные с гестационным возрастом 35–36 недель	Доношенные
Гипогликемия	26	16	1
Нарушения терморегуляции	5	1,7	0,2
Трудности во вскармливании	30	9	1,4
Респираторный дистресс-синдром	4	1	0,1
Транзиторное тахипноэ	23	8	3
Неонатальная желтуха, потребовавшая лечения методом фототерапии	63	24	8

Согласно сведениям I.N. Celik и соавт., средняя длительность госпитализации в ОРИТ составила 7,5–9,1 дня [23].

Даже если поздние недоношенные дети не нуждаются в госпитализации в ОРИТ, большинству из них все же требуется специализированная помощь в отделении патологии новорожденных [5, 9, 18]. По данным ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 51,2% поздних недоношенных необходимо выхаживание в условиях отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, из них более половины — после завершения интенсивной терапии в условиях ОРИТ. Всем младенцам, родившимся на сроке 34 недели беременности, потребовалась специализированная медицинская помощь в условиях стационаров. Среди детей с ГВ 35 недель частота госпитализации составила 72,7%, с ГВ 36 недель — 34,3% [18].

Поздние недоношенные имеют и более высокий показатель повторной госпитализации в течение как неонатального, так и постнеонатального периода [2–4]. Факторами риска повторных госпитализаций являются юный возраст матери, первородящая мать, осложнения течения беременности и родов, исключительно грудное вскармливание при выписке из стационара [2, 4]. Согласно M.L. Tsai и соавт., у поздних недоношенных детей частота повторных госпитализаций составляет 4,4%, тогда как у доношенных — только 2,3% [12].

Сравнение показателей заболеваемости новорожденных после выписки выявило, что желтуха и инфекции стали причинами всех повторных госпитализаций 77,1% поздних недоношенных и 60,3% доношенных младенцев [4, 8]. Причинами повторных госпитализаций поздних недоношенных детей чаще всего становятся желтуха (71%), подозрение на сепсис (20%) и нарушения питания (16%) [5].

Самый высокий риск повторных госпитализаций имели поздние недоношенные, которые сразу после рождения не были госпитализированы в отделения интенсивной терапии [5, 9, 12, 18]. Поздние недоношенные дети, которые сразу после рождения не были в отделениях реанимации, в последующем в 2–3 раза чаще госпитализировались в стационар в связи с гипербилирубинемией по сравнению с доношенными новорожденными [4, 9]. Поздние недоношенные дети с короткими сроками пребывания в неонатальных отделениях также имеют более высокий риск повторной госпитализации [4, 9, 12]. У недоношенных с ГВ от 33 до 36 недель и длительностью пребывания в стационаре менее 4 дней выше показатели повторной госпитализации по сравнению с таковыми у остальных новорожденных [18].

В настоящее время многие авторы отмечают важность катamnестического наблюдения за поздними недоношенными детьми [2, 8, 22]. Исследования показывают, что у позднего недоношенного ребенка в последующем выше риск развития неврологических нарушений, расстройств речи, поведенческих отклонений, школьной дезадаптации и психических проблем [1, 2, 21]. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что на каждую неделю снижения ГВ менее 37 недель постепенно увеличивается частота неблагоприятных исходов у детей [21].

В обзоре E. Kajantie и соавт. проведен анализ 53 работ, опубликованных в PubMed (48 исследований в странах северной Европы). По результатам этого обзора, люди, которые родились поздними недоношенными, часто умирают в возрасте моложе 45 лет. Ни одно из исследований не показало рост риска инсульта, однако все они обнаружи-

ли повышенный риск СД 2 типа. Большинство работ также выявили высокий риск развития астмы и низкий — аллергического ринита [27].

При оценке поведенческих и эмоциональных отклонений у поздних недоношенных следует учитывать гендерные различия. У девочек увеличен риск возникновения эмоциональных проблем в возрасте 36 месяцев, у мальчиков нет [16]. Рожденные поздними недоношенными во взрослом возрасте имеют более низкие когнитивные способности, уровень образования, профессиональный статус и доход, у них чаще встречаются некоторые психические расстройства [27].

## ВЫПИСКА ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ИЗ СТАЦИОНАРА, РЕКОМЕНДАЦИИ

Сроки выписки из стационара позднего недоношенного ребенка индивидуальны и определяются совершенством терморегуляции, отсутствием соматических и инфекционных заболеваний, а также факторов социального риска [2–5, 28]. В США поздних недоношенных детей, как правило, никогда не выписывают ранее 48 часов после рождения.

Перед выпиской витальные показатели должны быть в пределах возрастных значений в течение минимум 12 часов [4, 5, 25, 28, 29]: частота дыхания — менее 60 вдохов в минуту, ЧСС — от 100 до 160 ударов в минуту, аксиллярная температура — от 36,5 до 37,4 °С, самостоятельный стул — по крайней мере однократно. У позднего недоношенного ребенка также должны быть скоординированы сосание, глотание и дыхание.

Оценку грудного вскармливания, включая наблюдение за положением, следует проводить как минимум 2 раза в день после рождения. Любой ребенок с потерей веса за сутки более чем на 2–3% от массы тела при рождении или с максимальной потерей веса 7% и более от массы тела при рождении в роддоме должен быть оценен перед выпиской на предмет обезвоживания [4, 5, 25, 28, 29].

Необходимо определить риск развития гипербилирубинемии, проверить слух [4, 5, 25, 28, 29]. При клинических осмотрах ребенка не должно быть выявлено никаких отклонений, которые требуют продолжения госпитализации. Нужно произвести все необходимые анализы в соответствии с государственными правилами и требованиями, вакцинацию, скрининги матери и ребенка.

Многие исследователи заключают, что высокая частота повторных госпитализаций после выписки у поздних недоношенных детей может быть связана с недостаточным наблюдением за ними. Посещения младенца на дому после выписки из стационара уменьшают риск повторных госпитализаций [4, 5, 25, 28, 29]. Медицинский визит на дому должен быть организован после выписки новорожденного из больницы в течение 24–48 часов. Он нуждается в дополнительных посещениях на дому до тех пор, пока не будет достигнута стабильная положительная динамика веса [4, 5, 25, 28, 29].

При разработке руководств по наблюдению за поздними недоношенными, в том числе по вопросам родоразрешения, методам респираторной поддержки, проблемам вскармливания и планирования выписки, рекомендуется учитывать практический опыт, полученный при работе с глубоко недоношенными детьми [4, 5, 28–33].

Необходимо, чтобы план наблюдения за поздним недоношенным ребенком был понятен родителям и другим членам семьи. Результаты обследования ребенка обсуждаются с семьей или опекунами. Все последующие планы

наблюдения должны быть определены и намечены совместно с родителями. В семье следует оценить социальные факторы риска, такие как токсикомания, жестокое обращение с ребенком, психические заболевания родителей, одинокая мать без социальной поддержки, мать-подросток, бездомность, риск насилия в семье.

Родители должны получить информацию и быть компетентны в следующих вопросах: расположение детской больницы (где будут осуществлять медицинскую помощь и наблюдение за ребенком), особенности грудного или искусственного вскармливания, уход за пуповиной, гениталиями, кожей ребенка, гигиена рук, использование термометра. Родители должны знать о том, как правильно одеть младенца по погоде на улицу, как обеспечить безопасность жилья, сна ребенка и положение во время сна. Их нужно проинформировать о необходимости использования автокресла для ребенка, об ограждении его от табачного дыма.

Из-за того, что поздние недоношенные дети подвергаются более высокому риску различных заболеваний и смерти,

их родителям требуется ознакомление со специальными инструкциями [4, 5, 8, 25]. С помощью руководств родители знакомятся с принципами наблюдения за детьми после выписки из стационара [4, 5, 28–33]. Особенно важно ознакомить родителей поздних недоношенных с признаками гипербилирубинемии, симптомами обезвоживания и способами оценки питания [4, 5, 28–33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздние недоношенные по сравнению с доношенными детьми имеют более высокий риск развития нарушения адаптации и развития заболеваний. Наиболее часто у поздних недоношенных детей регистрируются нарушения терморегуляции, гипогликемия, дыхательные расстройства, апноэ, желтуха, инфекции, нарушения питания и обезвоживание. Сведения о клинических особенностях адаптации и развития заболеваний позволяют неонатологам, педиатрам планировать тактику ведения и лечения поздних недоношенных детей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тимофеева Л.А., Шарафутдинова Д.Р., Шакая М.Н., Лазарева В.В. Поздние недоношенные: основные факторы риска и исходы (обзор). 2016; 7(25): 79–83. [Timofeeva L.A., Sharafutdinova D.R., Shakaya M.N., Lazareva V.V. Pozdnie nedonoshennye: osnovnye factory riska i iskhody (obzor). 2016; 7(25): 79–83. (in Russian)]
2. Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянксеп А.Н., Шеварева Е.А., Ялфимова Е.А. Поздние недоношенные — группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений. Педиатрия. 2018; 97(1): 131–40. [Sofronova L.N., Fedorova L.A., Kyanksep A.N., Shevareva E.A., Yalfimova E.A. Pozdnie nedonoshennye — gruppy vysokogo riska rannikh i otdalennykh oslozhnenii. Peditriya. 2018; 97(1): 131–40. (in Russian)]
3. Софронова Л.Н. Недоношенные дети, рожденные на поздних сроках гестации. Вестн. соврем. клин. медицины. 2014; 7(6): 89–92. [Sofronova L.N. Nedonoshennye deti, rozhdennyye na pozdnykh srokakh gestatsii. Vestn. sovrem. klin. meditsiny. 2014; 7(6): 89–92. (in Russian)]
4. Williams J.E., Pugh Y. The late preterm: a population at risk. Crit. Care Nurs Clin. North Am. 2018; 30(4): 431–43. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.07.001
5. Engle W.A., Tomashek K.M., Wallman C.; Committee on Fetus and Newborn. "Late-preterm" infants: a population at risk. Pediatrics. 2007; 120(6): 1390–401. DOI: 10.1542/peds.2007-2952
6. Raju T.N. Developmental physiology of late and moderate prematurity. Semin. Fetal Neonatal Med. 2012; 17(3): 126–31. DOI: 10.1016/j.siny.2012.01.010
7. Mahoney A.D., Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. Clin. Perinatol. 2013; 40(4): 665–78. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.004
8. Visrathan N.K., Agarwal P., Sriram B., Rajadurai V.S. Neonatal outcome of the late preterm infant (34 to 36 weeks): the Singapore story. Ann. Acad. Med. Singapore. 2015; 44(7): 235–43.
9. Jefferies A.L., Lyons E.R., Shah P.S., Shah V. Impact of late preterm birth on neonatal intensive care resources in a tertiary perinatal center. Am. J. Perinatol. 2013; 30(7): 573–8. DOI: 10.1055/s-0032-1329685
10. Correia C., Rocha G., Flor-de-Lima F., Guimarães H. Respiratory morbidity in late preterm infants. Minerva Peditr. 2018; 70(4): 345–54. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04580-1
11. Haroon A., Ali S.R., Ahmed S., Maheen H. Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2014; 24(1): 34–8. DOI: 01.2014/JCPSP.3438
12. Tsai M.L., Lien R., Chiang M.C., Hsu J.F., Fu R.H., Chu S.M. et al. Prevalence and morbidity of late preterm infants: current status in a medical center of Northern Taiwan. Peditr. Neonatol. 2012; 53(3): 171–7. DOI: 10.1016/j.pedneo.2012.04.003
13. Binarbaşı P., Akin Y., Narter F., Telatar B., Polatoğlu E., Ağzikuru T. Mortality and morbidity in late-preterm newborns. Turk. Arch. Ped. 2013; 48(1): 17–22. DOI: 10.4274/tpa.821
14. Karatas A., Albayrak M., Keskin F., Biyik I., Okur M., Gunes C. et al. Early neonatal outcomes in patients with late preterm birth. J. Turk. Society Obstet. Gynecol. 2013; 10(3): 165–72.
15. Bouchet N., Gayet-Ageron A., Lumbreras Areta M., Pfister R.E., Martinez de Tejada B. Avoiding late preterm deliveries to reduce neonatal complications: an 11-year cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1): 17. DOI: 10.1186/s12884-017-1650-8
16. Stene-Larsen K., Lang A.M., Landolt M.A., Latal B., Vollrath M.E. Emotional and behavioral problems in late preterm and early term births: outcomes at child age 36 months. BMC Peditr. 2016; 16(1): 196. DOI: 10.1186/s12887-016-0746-z
17. Johnston K.M., Gooch K., Korol E., Vo P., Eyawo O., Bradt P. et al. The economic burden of prematurity in Canada. BMC Peditr. 2014; 14: 93. DOI: 10.1186/1471-2431-14-93
18. Тимофеева Л.А., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н., Шарафутдинова Д.Р., Цой Т.А., Карапетян А.О. и др. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016; 4: 94–101. [Timofeeva L.A., Kirtbaya A.R., Degtyarev D.N., Sharafutdinova D.R., Tsoi T.A., Karapetyan A.O. i dr. Pozdnie nedonoshennyye deti: naskol'ko oni nuzhdayutsya v spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi? Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2016; 4: 94–101. (in Russian)]
19. De Carolis M.P., Pinna G., Cocca C., Rubortone S.A., Romagnoli C., Bersani I. et al. The transition from intra to extra-uterine life in late preterm infant: a single-center study. Ital. J. Peditr. 2016; 42(1): 87. DOI: 10.1186/s13052-016-0293-0
20. Scheuchenegger A., Lechner E., Wiesinger-Eidenberger G., Weissensteiner M., Wagner O., Schimetta W. et al. Short-term morbidities in moderate and late preterm infants. Klin. Padiatr. 2014; 226(4): 216–20. DOI: 10.1055/s-0033-1355394
21. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. Clin. Perinatol. 2013; 40(4): 739–51. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.006
22. Natarajan G., Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. Am. J. Perinatol. 2016; 33(3): 305–17. DOI: 10.1055/s-0035-1571150
23. Celik I.H., Demirel G., Canpolat F.E., Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2013; 26(5): 459–62. DOI: 10.3109/14767058.2012.735994
24. Mally P.V., Hendricks-Muñoz K.D., Bailey S. Incidence and etiology of late preterm admissions to the neonatal intensive care unit and its associated respiratory morbidities when compared to term infants. Am. J. Perinatol. 2013; 30(5): 425–31. DOI: 10.1055/s-0032-1326989
25. Jefferies A.L.; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Going home: facilitating discharge of the preterm infant. Paediatr. Child Health 2014; 19(1): 31–42.

26. Bassil K.L., Shah P.S., Shah V., Ye X.Y., Lee S.K., Jefferies A.L. Impact of late preterm and early term infants on Canadian neonatal intensive care units. *Am. J. Perinatol.* 2014; 31(4): 269–78. DOI: 10.1055/s-0033-1347364
27. Kajantie E., Strang-Karlsson S., Evensen K.A.I., Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term — what do we know? *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2019; 24(1): 66–83. DOI: 10.1016/j.siny.2018.11.001
28. Trembath A.N., Iams J.D., Walsh M. Quality initiatives related to moderately preterm, late preterm, and early term births. *Clin. Perinatol.* 2013; 40(4): 777–89. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.011
29. Quinn J.M., Sparks M., Gephart S.M. Discharge criteria for the late preterm infant: a review of the literature. *Adv. Neonatal Care.* 2017; 17(5): 362–71. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000406
30. Володин Н.Н., ред. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 896 с. [Volodin N.N., red. *Neonatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie.* М.: GEOTAR-Media; 2013. 896 s. (in Russian)]
31. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Рюмина И.И., Тимофеева Л.А. Клинические рекомендации. Базовая медицинская помощь новорожденному в родильном зале и в послеродовом отделении. М.: Ассоциация неонатологов; 2015. 33 с. [Baibarina E.N., Degtyarev D.N., Zubkov V.V., Ryumina I.I., Timofeeva L.A. *Klinicheskie rekomendatsii. Bazovaya meditsinskaya pomoshch' novorozhdenному v rodil'nom zale i v poslerodovom otdelenii.* М.: Assotsiatsiya neonatologov; 2015. 33 s. (in Russian)]
32. Грошева Е.В., Дегтярева А.В., Ионов О.В., Ленюшкина А.А., Нароган М.В., Рюмина И.И. Клинические рекомендации. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. М.: Ассоциация неонатологов; 2015. 28 с. [Grosheva E.V., Degtyareva A.V., Ionov O.V., Lenyushkina A.A., Narogan M.V., Ryumina I.I. *Klinicheskie rekomendatsii. Enteral'noe vskarmlivanie nedonoshennykh detei.* М.: Assotsiatsiya neonatologov; 2015. 28 s. (in Russian)]
33. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Карпова А.Л., Мебелова И.И., Пруткин М.Е. и др. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей с непрямой гипербилирубинемией. Клинические рекомендации. М.: Ассоциация неонатологов; 2016. 47 с. [Volodin N.N., Degtyarev D.N., Degtyareva A.V., Karpova A.L., Mebelova I.I., Prutkin M.E. i dr. *Taktika vedeniya donoshennykh i nedonoshennykh novorozhdennykh detei s nepryatoi giperbilirubinemiiei.* *Klinicheskie rekomendatsii.* М.: Assotsiatsiya neonatologov; 2016. 47 s. (in Russian)]

# Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — трудный диагноз (клинический случай)

Р.М. Файзуллина<sup>1</sup>, Р.Р. Гафурова<sup>1</sup>, З.А. Шангареева<sup>1</sup>, И.В. Тихонова<sup>2</sup>, Ю.К. Дунаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Уфа

<sup>2</sup> ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17»; Россия, г. Уфа

**Цель работы:** представить клинический случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у новорожденной и описать особенности его диагностики.

**Основные положения.** Представлен клинический случай ГКЛ у новорожденной девочки. При поступлении на коже головы, лица, туловища, конечностей, включая стопы, наблюдалась петехиальная и мелкопятнистая геморрагическая сыпь, в центре некоторых мелкопятнистых элементов кожа была изменена по типу вскрывшихся пустул. Первоначально был поставлен диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Однако ввиду отсутствия положительной динамики высыпаний на коже на фоне проводимого лечения, а также сомнений в достоверности диагноза идиопатической тромбоцитопенической пурпуры по решению консилиума в составе детского хирурга-онколога, гематолога, медицинского генетика, дерматолога, аллерголога была проведена биопсия кожи. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований диагностирован ГКЛ.

**Заключение.** ГКЛ — довольно редко встречающаяся патология, клиническая картина которой разнообразна и неспецифична, что обуславливает трудности диагностики в первые дни пребывания ребенка в стационаре. Для подтверждения диагноза необходима биопсия кожи. Дифференциальная диагностика направлена на исключение других заболеваний, проявляющихся геморрагической сыпью со слабо выраженной динамикой.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, геморрагическая сыпь, биопсия кожи, новорожденные.

**Вклад авторов:** Файзуллина Р.М. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, отбор и обследование пациентки, анализ и интерпретация данных; Гафурова Р.Р. — сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Шангареева З.А. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Тихонова И.В. — выбор и обследование пациентки, анализ и интерпретация данных; Дунаев Ю.К. — выбор и обследование пациентки, анализ и интерпретация данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Тихонова И.В., Дунаев Ю.К. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — трудный диагноз (клинический случай). Доктор.Ру. 2019; 9(164): 25–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-25-29

## Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical Case of a Difficult Diagnosis

R.M. Faizullina<sup>1</sup>, R.R. Gafurova<sup>1</sup>, Z.A. Shangareeva<sup>1</sup>, I.V. Tikhonova<sup>2</sup>, Yu.K. Dunaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Russian Ministry of Health; 3 Lenin Street, Ufa, Russian Federation 450008

<sup>2</sup> City Pediatric Clinical Hospital No. 17; 29 Svobody Street, Ufa, Russian Federation 450065

**Objective of the Paper:** To present a clinical case of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in a newborn girl and describe specific issues in diagnosing this condition.

**Key Points:** This paper describes a clinical case of LCH in a newborn girl. She presented with petechial and small macular hemorrhagic rash on the skin of the head, face, torso, and extremities, including the feet. The skin in the central portions of some small maculae had the appearance of ruptured pustules. The initial diagnosis was idiopathic thrombocytopenic purpura. In view, however, of both the failure of the skin lesions to improve with treatment and the uncertainty of the initial diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura, a multidisciplinary team, including a pediatric cancer surgeon, hematologist, medical geneticist, dermatologist, and allergy specialist, decided in favor of performing a biopsy of the skin. The histology and immunohistochemistry confirmed LCH.

**Conclusion:** LCH is a rather rare disorder with a wide spectrum of non-specific clinical manifestations, creating difficulties for diagnosis within the first days of hospitalization. Skin biopsy is required to confirm the diagnosis. Differential diagnosis is needed, to exclude other disorders manifested by a slowly evolving hemorrhagic rash.

**Keywords:** Langerhans cell histiocytosis, hemorrhagic rash, skin biopsy, newborns.

**Contribution:** Faizullina, R.M. participated in development of the study design, checked critically important content, approved the final version of the manuscript submitted for publication, selected and examined the patient, and contributed to analysis and interpretation of data. Gafurova, R.R. was responsible for collection of clinical information and for analysis and interpretation of data, and contributed to the final manuscript. Shangareeva, Z.A. was involved in reviewing relevant publications, collection of clinical information, data processing, analysis, and interpretation, and writing. Tikhonova, I.V. contributed to the selection and examination of the patient, as well as data analysis and interpretation. Dunaev, Yu.K. participated in the selection and examination of the patient, and in data analysis and interpretation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Faizullina R.M., Gafurova R.R., Shangareeva Z.A., Tikhonova I.V., Dunaev Yu.K. Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical Case of a Difficult Diagnosis. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 25–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-25-29

Гафурова Рита Ринатовна — ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3334-7890. E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru (Окончание на с. 26.)



Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — редкое заболевание, морфологической основой которого является клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса. Помимо этих клеток, инфильтрат в очагах поражения содержит лимфоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги [1–4]. Диагноз ГКЛ объединяет заболевания, ранее известные как эозинофильная гранулема, синдром Хенда — Шюллера — Кричена и болезнь Абта — Леттерера — Сиве [2, 3]. С 1985 г. гистиоцитарные болезни интенсивно изучаются и систематизируются Международным обществом по изучению гистиоцитозов (Histiocyte Society). В 1997 г. данное общество разработало одну из первых классификаций гистиоцитозов [3].

Заболеваемость ГКЛ составляет 3–10 случаев на 1 млн детей в год, причем ее пик приходится на возраст с рождения до 4 лет [2]. Мальчики болеют в 2 раза чаще [4].

Клинические проявления ГКЛ варьируют от локализованных форм с доброкачественным течением и спонтанным выздоровлением до мультисистемного поражения с тяжелым течением и летальным исходом. В патологический процесс могут вовлекаться любые органы и системы в различном сочетании (моно- и мультисистемное поражение). Как правило, плохой ответ на стандартную терапию и неблагоприятный прогноз характерны для пациентов с мультисистемной формой ГКЛ и вовлечением органов риска (печени, селезенки, костного мозга) [1, 3, 4].

Несмотря на то что ГКЛ изучается более 100 лет, этиология и патогенез заболевания до конца неизвестны, поэтому его этиологическое и патогенетическое лечение не разработано. С начала 1980-х гг. были предложены и внедрены в практику различные программы полихимиотерапии. Винбластин и преднизолон — базовые препараты для лечения ГКЛ, которые входят в многочисленные протоколы: DAL-90, LCN-I, LCN-II, LCN-III [3, 5–8].

В своем исследовании Г.Г. Солопова и соавт. установили, что у пациентов группы высокого риска (с мультисистемным поражением и вовлечением органов риска) общая выживаемость составляет лишь 70%, а у 11–17% отсутствует ранний ответ на терапию. Авторы также отметили высокую частоту рецидивов заболевания (до 58%) у больных с мультисистемным поражением без вовлечения органов риска [3]. Ряд исследователей упоминают, что на качество жизни пациентов неблагоприятно влияют перманентные осложнения ГКЛ: сахарный диабет, задержка роста, ортопедические нарушения, фиброз/цирроз печени, фиброз легких. Высказывается предположение, что позднее начало терапии повышает риск развития этих осложнений [1, 3, 4].

**Цель данной работы** — представить клинический случай ГКЛ у новорожденной и описать особенности его диагностики.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Под наблюдением находилась *пациентка А.*, родившаяся осенью 2018 г. и госпитализированная в период новорож-

денности по поводу врожденной пневмонии. Нами проведены анализ медицинской документации и общеклиническое обследование, рассмотрены результаты дополнительных исследований. У родителей девочки получено добровольное информированное согласие на публикацию данных.

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международного общества по изучению гистиоцитозов по наличию клинических проявлений в сочетании со специфической гистологической картиной и иммуногистохимическими признаками в биоптате (экспрессией CD68, CD13, S100, лангерина, CD1a, CD163).

Пациентка А. находилась под наблюдением в отделении патологии новорожденных № 2 ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17» (ГБУЗ РБ «ГДКБ № 17») (г. Уфа) в течение 21 койко-дня с направительным диагнозом: *Врожденная пневмония неуточненная, острое течение, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность (ДН) I степени.*

Основной комбинированный клинический диагноз: *1. ГКЛ. 2. Врожденная пневмония неуточненная, острое течение, средней степени тяжести, ДН I степени. Сопутствующие заболевания: церебральная ишемия I степени, подострый период, синдром тонусных нарушений. Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения. Функционирующий открытый артериальный проток. Малая аномалия развития сердца — открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка. Дефицитная анемия средней степени тяжести.*

**Анамнез жизни.** Ребенок родился от 3-й беременности, протекавшей у женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом на фоне дефицитной анемии, ОРВИ, обострения хронического гастрита, расстройства вегетативной нервной системы, поражения бедренного нерва справа, физиологического синдрома гиперкоагуляции (назначен дипиридамолом), обострения хронической инфекции, вызванной вирусом герпеса 1-го, 2-го, 5-го типов (инфекция проявлялась высыпаниями на губах; терапия не проводилась).

Роды были вторыми, на сроке 39–40 недель беременности; ребенок родился через естественные родовые пути при переднем виде затылочного предлежания. Масса тела девочки при рождении — 3390 г, длина тела — 52 см, окружность головы — 33 см, окружность грудной клетки — 33 см; оценка состояния по шкале Апгар — 7/7 баллов. С рождения на коже всего тела ребенка наблюдалась сыпь геморрагического характера.

В период нахождения девочки в родильном доме проведены рентгенография органов грудной клетки, общий анализ крови, коагулограмма, тромбоэластограмма, исследование крови на стерильность. По результатам обзорной рентгенографии органов грудной клетки от 07.09.2018 г. выявлены мелкие очаги инфильтрации в прикорневой зоне

Дунаев Юрий Константинович — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных № 2 ГБУЗ РБ «ГДКБ № 17». 450065, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Свободы, д. 29. E-mail: orn2.gdkb17@yandex.ru

Тихонова Ирина Васильевна — заведующая отделением патологии новорожденных № 2 ГБУЗ РБ «ГДКБ № 17». 450065, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Свободы, д. 29. E-mail: orn2.gdkb17@yandex.ru

Файзуллина Резеда Мансафовна — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6706-3639. E-mail: fayzullina@yandex.ru

Шангареева Зилия Асгатовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8103-5360. E-mail: shangareeva2001@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 25.)

справа, диагностирована пневмония, по поводу которой осуществлялась антибактериальная, антигеморрагическая, иммунозаместительная и инфузионная терапия.

На 4-е сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных № 2 ГБУЗ РБ «ГДКБ № 17» для дальнейшего обследования и лечения.

**Первичный осмотр в отделении патологии новорожденных № 2 ГБУЗ РБ «ГДКБ № 17».** Температура тела — 36,5 °С. Общее состояние и самочувствие ребенка на момент осмотра — средней степени тяжести. Положение активное. Крик громкий. Реакция на осмотр сохранена. Глаза открывает, взор фиксирует, кратковременно проследживает за предметом. Фотореакция живая, D = S. Масса тела при поступлении — 3254 г, длина тела — 53 см, окружность грудной клетки — 33 см. Телосложение правильное. Удовлетворительного питания. Подкожно-жировой слой развит равномерно. Тургор и эластичность тканей сохранены. Отеков нет. Окружность головы — 34 см, голова округлой формы, большой родничок имеет размеры 2,0 × 2,5 см, не напряжен. Черепные швы сомкнуты.

Кожные покровы субиктеричные с сероватым оттенком, умеренно выражен мраморный рисунок. На коже головы, лица, туловища, конечностей, включая стопы, петехиальная и мелкопятнистая геморрагическая сыпь, в центре некоторых мелкопятнистых элементов кожа изменена по типу вскрывшихся пустул (рис. 1). В затылочной области — геморрагическая корочка диаметром не более 0,3 см. Кровоизлияние в склеры. Слизистые оболочки полости рта чистые. На внутренней поверхности 2-й фаланги 4-го пальца левой кисти пузырь диаметром не более 0,4 см с мутным содержимым, кожа вокруг пузыря без признаков воспаления.

Частота дыхательных движений — 60 в минуту. Грудная клетка вздута, дыхание осуществляется с участием вспомогательной мускулатуры с втяжением уступчивых участков грудной клетки, межреберных промежутков. Периоральный и дистальный цианоз. Паравертебральное укорочение перкуторного легочного звука. Аускультативно определяется ослабление дыхания равномерно по всем легочным полям, хрипов нет.

ЧСС — 150 в минуту. Границы сердца в пределах физиологической нормы, тоны сердца ритмичные, чистые.

Живот вздут, доступен глубокой пальпации. Перистальтика кишечника выслушивается. Печень выступает на 1 см из-под

края реберной дуги, имеет эластичную консистенцию. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, мочеиспускание свободное.

Предварительный основной комбинированный диагноз: 1. Врожденная пневмония неутонченной средней степени тяжести, острое течение, ДН I степени. 2. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Сопутствующие заболевания: Неонатальная желтуха неутонченная. Неонатальная инфекция кожных покровов. Церебральная ишемия III степени, синдром тонусных нарушений, острый период.

Во время нахождения ребенка в отделении патологии новорожденных № 2 ГБУЗ РБ «ГДКБ № 17» проведено обследование.

В таблицах 1, 2 представлены результаты общего и биохимического анализов крови в динамике.

Таблица 1

Результаты общего анализа крови в динамике

Показатели	Сутки от начала лечения				
	1-е	3-и	10-е	20-е	30-е
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,53	4,60	4,19	3,63	2,91
Гематокрит, %	46,6	44,7	43,6	37,4	26,9
Гемоглобин, г/л	166	166	143	128	98
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	17,6	28,6	23,7	18,8	13,6
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	282	383	338	323	509
Нейтрофилы, %:					
• палочкоядерные	6	11	7	9	7
• сегментоядерные	57	44	54	45	49
Лимфоциты, %	30	32	30	29	28
Моноциты, %	3	8	4	11	10
Эозинофилы, %	4	5	5	6	6
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2	4	4	16	20

Таблица 2

Результаты биохимического анализа крови в динамике

Показатели	Сутки от начала лечения	
	1-е	3-и
Общий белок г/л	44,6	47,6
Аланинаминотрансфераза, ед/л	11,0	14,1
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	45,3	26,8
Билирубин общий, ед/л	150,0	5,5
Билирубин прямой, ед/л	4,1	2,5
Креатинин, мкмоль/л	< 18,0	< 18,0
Глюкоза, ммоль/л	3,92	4,36
Мочевина, ммоль/л	1,31	1,45
Калий, ммоль/л	4,32	4,93
Натрий, ммоль/л	148,5	139,8
Кальций, ммоль/л	1,120	1,071
Хлор, ммоль/л	108,6	105,4

Рис. 1. Множественная петехиальная и мелкопятнистая геморрагическая сыпь у новорожденной. Фото Р.М. Файзуллиной



Уровень СРБ на момент поступления составил 12,0 г/л, на 14-е сутки — не выявлен.

Показатели коагулограммы: протромбиновое время — 13,4%, протромбиновый индекс — 102,7%, тромбиновое время — 17,6%, растворимые фибрин-мономерные комплексы отсутствуют, активированное парциальное тромбoplastическое время — 37,9 с, МНО — 1,01, уровень фибриногена — 3,5 г/л.

Результаты общего анализа мочи (ОАМ) при поступлении: моча светло-желтая, мутная, удельный вес — 1004, реакция нейтральная, белок отсутствует, эритроциты — 1–0–1 в поле зрения, бактерии — в небольшом количестве, лейкоциты отсутствуют, клетки эпителия — в большом количестве.

Результаты ОАМ на момент перевода: моча светло-желтая, прозрачная, удельный вес — 1010, реакция нейтральная, белок отсутствует, эритроциты — 2–1–2 в поле зрения, бактерии отсутствуют, лейкоциты — 2–1–3 в поле зрения, клетки эпителия — единичные в поле зрения.

По данным бактериологического посева из глаз, носа обнаружен *Staphylococcus haemolyticus*, не обнаружен резистентный к метициллину *Staphylococcus aureus*. При бактериологическом посеве из пупочной ранки микроорганизмы не найдены. Согласно результатам бактериологического посева из элементов на коже выявлены *Staphylococcus epidermidis*, резистентный к метициллину *S. aureus*. При анализе кала условно-патогенная микрофлора не обнаружена.

При рентгенографии грудной клетки в прямой проекции (на 14-е сутки с момента поступления) в вертикальном положении зарегистрирована положительная динамика: очаговых теней нет, прозрачность легочных полей равномерная, наблюдается обогащение и сгущение легочного рисунка в медиальных зонах легочных полей. Синусы плевры прослеживаются, свободны.

При КТ органов грудной полости выявлены признаки двусторонних диссеминированных сетчато-узелковых и мелкокистозных изменений в легких.

При КТ головного мозга очаги патологически измененной ткани не найдены. Срединные структуры мозга не смещены. Субарахноидальные пространства умеренно расширены. Костная целостность не нарушена. Пневматизация пирамид височных костей и сосцевидных отростков не снижена.

При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены признаки диффузных изменений паренхимы почек, при нейросонографии — признаки церебральной ишемии, перивентрикулярная лейкомаляция в лобно-височных областях, двухкамерная киста сосудистого сплетения слева.

Данные ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 120 в минуту. Электрическая ось сердца расположена вертикально. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушения метаболических процессов в миокарде.

Данные ЭхоКГ: открытое овальное окно размером 0,37 см. Открытый артериальный проток размером 0,1 см. Дополнительная хорда левого желудочка.

За время нахождения в отделении патологии новорожденных № 2 ГБУЗ РБ «ГДКБ № 17» ребенок был проконсультирован детским хирургом-онкологом, гематологом, медицинским генетиком, инфекционистом, офтальмологом, неврологом, дерматологом, аллергологом.

Подход к дифференциальному диагнозу ГКЛ определяется локализацией поражения и распространенностью

процесса. В ходе дифференциальной диагностики дерматолог, аллерголог, гематолог исключили тяжелые формы атопического дерматита, генерализованные перинатальные инфекции со схожими кожными симптомами. Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата в виде остеолигических очагов, которые могли быть вызваны опухолевой инфильтрацией (лимфомой), костным туберкулезом, остеомиелитом, лимфангиоматозом были исключены в ходе консультации детского хирурга-онколога и гематолога.

Характер высыпаний на коже без положительной динамики на фоне лечения, выявленные при КТ органов грудной полости признаки двусторонних диссеминированных сетчато-узелковых и мелкокистозных изменений в легких позволили предположить наличие ГКЛ с мультисистемным поражением, что потребовало проведения биопсии кожи с гистологическим исследованием. Без результатов биопсии диагноз ГКЛ не может быть верифицирован и терапия не может быть назначена. Кроме того, точная верификация диагноза была необходима для исключения системных проявлений гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, острого лейкоза, синдрома Вискотта — Олдрича.

На 25-е сутки ввиду отсутствия положительной динамики кожных высыпаний на фоне лечения, а также сомнений в достоверности диагноза идиопатической тромбоцитопенической пурпуры по решению консилиума в составе детского хирурга-онколога, гематолога, медицинского генетика, дерматолога, аллерголога была выполнена биопсия кожи.

С наиболее вероятным диагнозом ГКЛ с поражением кожи (и, возможно, с системными поражениями) биоптаты отправили на исследование в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (г. Москва).

Результаты гистологического исследования биоптатов (мелких фрагментов кожи): в дерме с распространением в эпидермис выявлено скопление крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, крупным ядром; в некоторых клетках отмечаются продольные вырезки. При иммуногистохимическом исследовании установлено, что клетки экспрессируют CD68, CD13, S100, лангерин, CD1a, CD163. Наблюдается реактивная инфильтрация дермы и эпидермиса CD3-положительными лимфоцитами. Заключение: ГКЛ HnE:3; IHC: CD13, CD163, CD1a, CD3, CD68, Langerin, S100.

Решением консилиума по согласованию с заведующими гематологическим и онкологическим отделениями ребенок был переведен в ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Уфа) для дальнейшего обследования и лечения.

На момент перевода общее состояние ребенка — средней тяжести. Вскармливание искусственное (молочная смесь Нан Оптипро 120 мл 7 раз в сутки). Кожные покровы бледно-розового цвета. С момента пребывания в стационаре часть элементов разрешилась. Сохранились диссеминированные высыпания на коже туловища, конечностей, волосистой части головы в виде разрешающейся пятнисто-папулезной сыпи синюшно-розовой и гиперпигментированной окраски с шелушением. На отдельных элементах имелись серозно-геморрагические корочки размером 1–8 мм. На ладонях и подошвах на фоне увядающей сыпи наблюдались свежие геморрагические высыпания размером 1–2 мм (рис. 2).

Рис. 2. Множественная геморрагическая сыпь на коже стоп (А), ладони (В). Фото Р.М. Файзуллиной



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на эффективность современных протоколов лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ), остается актуальной проблема его своевременной диагностики. ГКЛ — довольно редко встречающаяся патология, клини-

ческая картина которой разнообразна и зависит от локализации очагов поражения, вовлечения органов и систем в патологический процесс. Это и обусловило трудности диагностики в первые дни пребывания ребенка в стационаре. Кроме того, для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии кожи, что также усложняет диагностику.

Представленный клинический пример свидетельствует о необходимости дифференциальной диагностики заболеваний, проявляющихся геморрагической сыпью со слабо выраженной динамикой (идиопатической пурпуры, гистиоцитоза, мастоцитоза и др.). Хотя ГКЛ встречается редко, знание особенностей клинической картины заболевания позволит врачам своевременно провести биопсию кожи с гистологическим исследованием для верификации диагноза и назначения рациональной терапии в более ранние сроки, что существенно влияет на прогноз болезни.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В., ред. *Детская гематология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 647 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V., red. *Detskaya gematologiya*. М.: GEOTAR-Media; 2015. 647 s. (in Russian)]
2. Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А., Финогенова Н.А., Тиганова О.А., Непокучицкая Н.В. и др. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 87(4): 33–40. [Volkova E.N., Bronin G.O., Vysotskaya T.A., Finogenova N.A., Tiganova O.A., Nepokul'chitskaya N.V. i dr. Rezul'taty retrospektivnogo monotsentrovogo issledovaniya gistiotsitoza iz kletok Langergansa u detey. *Pediatriya. Zhurn. im. G.N. Speranskogo*. 2009; 87(4): 33–40. (in Russian)]
3. Солопова Г.Г., Байдильдина Д.Д., Жарикова Л.И., Калинина И.И., Петрова У.Н., Сунцова Е.В. и др. Применение 2-хлордезоксифлуоридина в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. *Онкогематология*. 2010; 3: 8–15. [Solopova G.G., Baidil'dina D.D., Zharikova L.I., Kalinina I.I., Petrova U.N., Suntsova E.V. i dr. Primenenie 2-khlordezoksiadenozina v terapii gistiotsitoza iz kletok Langergansa u detey. *Onkogematologiya*. 2010; 3: 8–15. (in Russian)]
4. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А., Новичкова Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса. М.; 2015. 17 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Maschan M.A., Novichkova G.A. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gistiotsitoza iz kletok Langergansa*. М.; 2015. 17 s. (in Russian)]
5. Ladisch S., Gardner H., Aricò M., Broadbent V., Grois N., Jacobson A. et al. LCH-I: a randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *The Histiocyte Society. Med. Pediatr. Oncol.* 1994; 23(2): 107–117. DOI: 10.1002/mpo.2950230207
6. Broadbent V., Gardner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1998; 12(2): 327–38.
7. Minkov M., Grois N., Heitger A., Pötschger U., Westermeier T., Gardner H. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. *Klin. Pediatr.* 2000; 212(4): 139–44. DOI: 10.1055/s-2000-9667
8. Gardner H., Grois N., Pötschger U., Minkov M., Aricò M., Braier J. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008; 111(5): 2556–62. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106211



## Феномен мини-пубертата: клинический случай

Л.Б. Егорян, А.В. Витебская, Л.С. Старостина

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

**Цель статьи:** представить клинический случай мини-пубертата с выраженными проявлениями и описать ход дифференциальной диагностики этого феномена и различных патологических состояний со схожей клинической картиной.

**Основные положения.** Представлен редкий клинический случай мини-пубертата у мальчика в возрасте 3 месяцев. При осмотре зарегистрирован объем тестикул 6 мл по орхидометру Прадера (при норме менее 4 мл до наступления периода полового созревания). При повторном осмотре в возрасте 6 месяцев (в норме к данному возрасту завершается период мини-пубертата) выявлено уменьшение объема тестикул до 4 мл слева и 5 мл справа, что расценено как разрешение мини-пубертата.

Проведена дифференциальная диагностика: исключены опухоли гипофиза, гипоталамуса, надпочечников, гонад (нормальный уровень гормонов, отсутствие прогрессирования полового созревания), синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (отсутствие пигментных пятен и прогрессирования полового созревания), тестотоксикоз (отсутствие прогрессирования полового созревания, опережения костного возраста и повышения уровня тестостерона в возрасте 1 года), врожденная дисфункция коры надпочечников (нормальный уровень 17-гидроксипрогестерона), гипотиреоз (нормальный уровень тиреотропного гормона, отсутствие задержки психомоторного и физического развития).

**Заключение.** Феномен мини-пубертата рассматривается как физиологическая норма развития половой системы мальчика. Алгоритм обследования при подозрении на мини-пубертат включает осмотр, оценку полового созревания по Таннеру (в том числе оценку размера тестикул), наблюдение в динамике (повторный осмотр в 6 месяцев). Так как прогрессирование полового созревания в рассмотренном случае не наблюдалось, дополнительные методы обследования не требовались. Гормональное исследование в возрасте 1 года было проведено, чтобы подтвердить завершение периода мини-пубертата.

**Ключевые слова:** мини-пубертат, преждевременное половое созревание, мальчики, увеличение тестикул, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, тестотоксикоз, врожденная дисфункция коры надпочечников.

**Вклад авторов:** Егорян Л.Б. — наблюдение и обследование пациента, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Витебская А.В. — наблюдение и обследование пациента, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Старостина Л.С. — наблюдение и обследование пациента, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Егорян Л.Б., Витебская А.В., Старостина Л.С. Феномен мини-пубертата: клинический случай. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 30–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-30-33



## Minipuberty: A Clinical Case

L.B. Egoryan, A.V. Vitebskaya, L.S. Starostina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119881

**Objective of the Paper:** To present a clinical case of a patient with significant signs of minipuberty and describe an algorithm for differential diagnosis between this phenomenon and various disorders with similar clinical manifestations.

**Key Points:** This paper describes a rare clinical case of minipuberty in a three-month-old boy. At the first examination the testicular volume, as measured by Prader orchidometer, was 6 mL (normal value <4 mL for prepubertal boys). A second examination, at the age of 6 months (by which time minipuberty has normally ended), found that testicular volume had decreased to 4 mL on the left and 5 mL on the right, which was evaluated as resolution of minipuberty.

Differential diagnosis ruled out the following disorders: pituitary, hypothalamic, adrenal, and testicular tumors (normal hormone levels and the absence of signs of progressing puberty), McCune-Albright-Braitsev syndrome (absence of cafe-au-lait spots or signs of progressing puberty), testotoxicosis (absence of signs of progressing puberty, advanced osseous maturation, or elevated testosterone levels at the age of one year), congenital dysfunction of the adrenal cortex (normal 17-hydroxyprogesterone levels), and hypothyroidism (normal thyroid-stimulating hormone levels and non-delayed psychomotor and physical development).

**Conclusion:** Minipuberty is viewed as a variant of the normal physiological development of the male reproductive system. The diagnostic algorithm for suspected minipuberty includes physical examination, assessment of pubertal development using the Tanner scale (including measurement of testicular size), and monitoring (second examination at six months of age). Since the boy did not have any signs of progressing puberty, no additional examinations were required. Hormone levels were measured at the age of one to confirm that the period of minipuberty had ended.

Витебская Алиса Витальевна — к. м. н., заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119881, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 6977-0200. E-mail: dr.vitebskaya@mail.ru

Егорян Лидия Борисовна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119881, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. E-mail: legorjan@yandex.ru

Старостина Лада Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119881, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 6977-0200. E-mail: starostina-ls@yandex.ru

**Keywords:** minipuberty, precocious puberty, boys, testicular enlargement, McCune-Albright-Braitsev syndrome, testotoxicosis, congenital dysfunction of the adrenal cortex.

**Contribution:** Egoryan, L.B. was responsible for observation and examination of the patient, analysis and interpretation of the data, and review of relevant publications. Vitebskaya, A.V. participated in observation and examination of the patient and analysis and interpretation of data, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Starostina, L.S. contributed to observation and examination of the patient and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Egoryan L.B., Vitebskaya A.V., Starostina L.S. Minipuberty: A Clinical Case. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 30–33. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-30-33

**А**ктивация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы мальчика, проявляющаяся повышением секреции половых гормонов и развитием половых желез, наблюдается в эмбриональном периоде, в первые 6 месяцев жизни и в период полового созревания (пубертата), начинающийся у мальчиков с 9–14 лет [1].

Транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в постнатальном периоде получила название мини-пубертата. Эта фаза проявляется у мальчиков увеличением объема тестикул и размера полового члена, а также ростом уровней гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), тестостерона, ингибина В и антимюллера гормона с достижением максимума ко 2–3-му месяцу жизни [2].

Активная выработка ЛГ в первые месяцы жизни мальчика приводит к интенсивной продукции тестостерона (в 3-й месяц жизни наблюдается наибольшая его концентрация в крови, а к 6–9-му месяцу она снижается до практически неопределяемых значений). Это способствует постнатальной дифференцировке клеток Лейдига и формированию популяции взрослых клеток [3, 4].

ФСГ стимулирует развитие и пролиферацию клеток Сертоли, секрецию антимюллера гормона и ингибина В, что является ключевым фактором, определяющим конечный объем гонад и состояние сперматогенеза в будущем [3].

К концу 1-го полугодия жизни уровни репродуктивных гормонов постепенно снижаются до неопределяемых значений вплоть до наступления периода полового созревания. Исключение составляет антимюллеров гормон, высокий уровень которого сохраняется в течение всего препубертатного периода [3].

Активность течения мини-пубертата определяет состояние репродуктивной функции будущего мужчины [2]. Актуальность данной темы побуждает рассмотреть течение мини-пубертата в норме, а также особенности дифференциальной диагностики мини-пубертата и различных патологических состояний, которые могут иметь схожие проявления.

**Цель статьи** — представить клинический случай мини-пубертата с выраженными проявлениями и описать ход дифференциальной диагностики этого феномена и различных патологических состояний со схожей клинической картиной.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В Университетской детской клинической больнице ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» был осмотрен мальчик в возрасте 3 месяцев с опережающими норму антропометрическими показателями. У родителей ребенка получено разрешение на публикацию данных.

Ребенок от второй физиологически протекавшей беременности, самостоятельных срочных родов с головным предлежанием. Длина (52 см) и масса тела (3300 г) при рождении соответствовали среднепопуляционным значениям.

Результат неонатального скрининга на наличие врожденных заболеваний отрицательный.

При осмотре в возрасте 3 месяцев рост мальчика составлял 68 см (высокорослость, +3,18 SD; в норме от –2,00 до +2,00), масса тела — 9 кг (ближе к верхней границе нормы, ИМТ = 19,5 кг/м<sup>2</sup>, +1,80 SD). На момент осмотра ребенок находился на грудном вскармливании.

Кожные покровы чистые, подкожная жировая клетчатка развита хорошо. Носовое дыхание свободное, язык влажный, гиперсаливация. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, систолический шум на верхушке и во 2-м межреберье слева. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень выступает из-под реберного края на 1,5 см, селезенка не пальпируется.

Половые органы сформированы по мужскому типу правильно. Половое развитие по Таннеру: P1 (оволосение отсутствует), G2 (увеличение мошонки). В мошонке определяются тестикулы объемом 6 мл (каждая) по орхидометру Прадера (до наступления периода полового созревания нормальным считается объем < 4 мл). Психомоторное развитие соответствует возрасту (держит голову, совершает хватательные движения, гулит).

По результатам первичного осмотра состояние ребенка было расценено как проявление мини-пубертата. Исследование уровней половых гормонов при нормальном течении мини-пубертата не рекомендуется. Концентрации гонадотропинов в этот момент обычно повышены, что не позволяет использовать их для исключения различных форм преждевременного полового созревания. Был рекомендован повторный осмотр в возрасте 6 месяцев (в норме к данному возрасту завершается период мини-пубертата).

При повторном осмотре в 6-месячном возрасте зарегистрирована следующая динамика: рост — 70 см (+1,65 SD), масса тела — 10 кг (ИМТ = 20,4 кг/м<sup>2</sup>, +1,80 SD), уменьшение размеров тестикул. Половое развитие по Таннеру: P1 (оволосение отсутствует), G2 (увеличение мошонки). Тестикулы расположены в мошонке, объем левой — 4 мл, правой — 5 мл по орхидометру Прадера. Уменьшение объема тестикул расценено как разрешение мини-пубертата. Дополнительные объемные образования не обнаружены, клинические признаки патологической секреции отсутствовали. Так как прогрессирование полового созревания не наблюдалось, динамика показателей соответствовала феномену мини-пубертата, констатировано отсутствие показаний к применению дополнительных диагностических методов.

Рекомендовано в возрасте 1 года оценить уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, кортизола в крови, провести рентгенографию левой кисти, получить повторную консультацию детского эндокринолога по результатам исследований для завершения наблюдения.

При повторном осмотре пациента в возрасте 1 года содержание гормонов в крови соответствовало нормальным

препубертатным значениям: ФСГ — 0,78 мМЕ/мл (в норме — 0,3–4,6 мМЕ/мл), ЛГ — 0,36 мМЕ/мл (в норме — 0,04–3,6 мМЕ/мл), тестостерон — 0,46 нмоль/л (в норме — 0,07–0,87 нмоль/л), кортизол — 226 нмоль/л (в норме — 135–464 нмоль/л). По данным рентгенограммы кистей рук, констатировано появление центров оссификации в головчатой и крючковидной костях, метафизах коротких трубчатых костей, что рассматривается как норма для ребенка в возрасте 1 года; точки преждевременного окостенения не выявлены.

При осмотре рост составил 79 см (+1,93 SD), масса тела — 14 кг (ИМТ = 20,8 кг/м<sup>2</sup>, +2,00 SD), половое развитие по Таннеру: P1 (оволосение отсутствует), G1 (мошонка нормальных размеров). Тестикулы расположены в мошонке, объем каждой — 3 мл по орхидометру Прадера (норма). По результатам повторного осмотра можно утверждать, что период мини-пубертата завершился.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Для первых месяцев жизни мальчика характерен феномен мини-пубертата, гормональные и клинические проявления которого рассмотрены выше. В случае сохранения выраженных клинических симптомов мини-пубертата или увеличения объема тестикул у мальчика старше 6 месяцев необходимо провести дифференциальную диагностику и исключить такие патологические состояния, как опухоли гипофиза, гипоталамуса, надпочечников, гонад, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, тестотоксикоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, гипотиреоз и др. [1].

Врожденный гипотиреоз — заболевание щитовидной железы, при котором у ребенка с первых дней жизни снижена секреция тиреоидных гормонов в связи с нарушением на одном из этапов их синтеза. Вследствие гипотиреоза возникают грубые нарушения в развитии ребенка. Одним из клинических проявлений тяжелого манифестного гипотиреоза у мальчиков может быть увеличение тестикул [5]. У нашего пациента мы исключили данный диагноз по результатам неонатального скрининга врожденного гипотиреоза (уровень тиреотропного гормона был в норме), а также по отсутствию клинических признаков задержки психомоторного и физического развития [6].

По данным неонатального скрининга исключили и врожденную дисфункцию коры надпочечников (адреногенитальный синдром) — заболевание, обусловленное в большинстве случаев дефицитом 21-гидроксилазы (ключевого фермента синтеза гормонов коры надпочечников) вследствие мутации в гене *CYP21A2* [7]. По результатам неонатального скрининга уровень 17-гидроксипрогестерона был в норме. Более того, для врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитального синдрома) в неонатальном периоде типична гиперандрогения надпочечникового, а не гонадного происхождения. В таком случае гонады (тестикулы) не будут увеличены [5].

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева относится к гонадотропин-независимым формам преждевременного полового созревания. Основной патогенетический механизм данного заболевания — мутация гена белка *Gsα*. Этот белок входит в состав G-протеинового рецепторного комплекса, который располагается на поверхностной мембране клеток Лейдига в тестикулах и осуществляет передачу сигнала от активированного гонадотропинами рецептора к универсальному внутриклеточному посреднику цАМФ. Появление мутации приводит к постоянной активации цАМФ и секреции

тестостерона вне зависимости от присутствия гонадотропных гормонов [1].

Данное заболевание характеризуется триадой симптомов:

1) наличием на коже асимметричных пигментных пятен кофейного цвета с неправильными («географическими») очертаниями, которые имеются с рождения или появляются в течение 1-го года жизни;

2) фиброзно-кистозной дисплазией костей свода черепа и трубчатых костей;

3) различными эндокринными нарушениями, наиболее частым из которых является преждевременное половое созревание [8, 9].

Поскольку указанная патология встречается у мальчиков значительно реже, чем у девочек, а ее признаки по результатам осмотра кожных покровов пациента и наблюдения в динамике отсутствовали (не было пигментных пятен и прогрессирования полового созревания), мы исключили синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева.

Тестотоксикоз тоже относится к гонадотропин-независимым формам преждевременного полового созревания. Причина заболевания — мутации в гене рецептора ЛГ. Изменение структуры рецептора приводит к постоянной активации G-протеинового рецепторного комплекса, стимулирующего работу клеток Лейдига, что вызывает автономную активацию стероидной и фертильной функции яичек без их стимуляции гонадотропными гормонами [8]. Данное заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и имеет клинические проявления только у мужчин [10] — незначительное увеличение объема яичек, не соответствующее определяемому уровню тестостерона. Наблюдаются также быстрое увеличение костного возраста и относительно раннее закрытие зон роста, что обуславливает низкий конечный рост больных.

Как и при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, выявляются низкие базальные уровни ФСГ и ЛГ, значительное увеличение содержания тестостерона, которое соответствует нормам для взрослых мужчин. При проведении биопсии яичек обнаруживаются преждевременное созревание клеток Лейдига и явления сперматогенеза [8].

Для исключения этого диагноза необходим семейный анамнез больного, а также проведение гормонального исследования. В представленном случае диагноз исключили на основании результатов наблюдения, так как у мальчика отсутствовали прогрессирование полового созревания, опережение костного возраста и повышение уровня тестостерона в возрасте 1 года.

Увеличенная секреция андрогенов может также развиваться из-за опухолей надпочечников (вирилизующих неоплазий надпочечников) и яичек (аденомы из клеток Лейдига, андробластомы). Для всех перечисленных состояний характерны низкие концентрации ЛГ и ФСГ, так как они приводят к гонадотропин-независимому преждевременному половому созреванию. Данный фактор на фоне прогрессирующего полового созревания может быть основным лабораторным критерием при дифференциальной диагностике [2].

Преждевременное половое созревание у мальчиков может возникать в результате развития опухолей, продуцирующих хорионический гонадотропин человека. К ним относятся опухоли ЦНС, такие как герминома, хорионэпителиома и тератома, опухоли, локализованные вне ЦНС, с эктопической гормональной активностью и развитием паранеопластического синдрома (злокачественная гепато-бластома) [11].

Истинное гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание характеризуется включением всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Отличить феномен мини-пубертата от гонадотропин-зависимого преждевременного полового созревания позволяет наблюдение за пациентом на 1-м году жизни. В отличие от мини-пубертата для всех перечисленных патологических состояний типично прогрессирование полового созревания [2].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феномен мини-пубертата рассматривается как физиологическая норма развития половой системы мальчика — необходимый для формирования его фертильности процесс. Алгоритм обследования при подозрении на мини-пубертат

включает осмотр, оценку полового созревания по Таннеру (в том числе оценку размера тестикул с использованием орхидометра Прадера — визуально и пальпаторно), наблюдение в динамике (повторный осмотр с измерением роста и оценкой полового созревания в 6 месяцев). Так как прогрессирование полового созревания в нашем случае не наблюдалось, дополнительные методы обследования не требовались. Гормональное исследование в возрасте 1 года было проведено, чтобы подтвердить завершение периода мини-пубертата.

Однако под маской мини-пубертата способны скрываться различные формы преждевременного полового созревания, что в других случаях может потребовать назначения дополнительных обследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А., Ширяева Т.Ю. Детская эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 256 с. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Malievskii O.A., Shiryaeva T.Yu. Detskaya endokrinologiya. M.: GEOTAR-Media; 2016. 256 s. (in Russian)]
2. Райгородская Н.Ю. Становление репродуктивной системы и прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией полового развития: Дис. ... д-ра мед. наук. Саратов: изд-во Саратовского ГМУ; 2015. 272 с. [Raygorodskaya N.U. Stanovlenie reproduktivnoy sistemy i prognoz ferti'lnosti mal'chikov s vrozhdennoy patologiyey polovogo razvitiya: Dis. ... d-ra med. nauk. Saratov: izd-vo Saratovskogo GМУ; 2015. 272 s. (in Russian)]
3. Kuiri-Hänninen T., Sankilampi U., Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm. Res. Paediatr.* 2014; 82(2): 73–80. DOI: 10.1159/000362414
4. Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. Руководство по детской эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 256 с. [Brook C.G.D., Brown R.S. Rukovodstvo po detskoj endokrinologii. M.: GEOTAR-Media; 2009. 256 s. (in Russian)]
5. Кравец Е.Б. Клинические лекции по детской эндокринологии: учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ; 2007. 360 с. [Kravets E.B. Klinicheskie lektzii po detskoj endokrinologii: textbook. SPb.: ELBI; 2007. 360 s. (in Russian)]
6. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Врожденный гипотиреоз у детей: неонатальный скрининг, диагностика и лечение. М.: МедЭкспертПресс; 2006. 32 с. [Peterkova V.A., Bezlepkina O.B. Vrozhdennyy gipotireoz u detey: neonatal'nyy skrining, diagnostika i lechenie. M.: MedExpertPress; 2006. 32 s. (in Russian)]
7. Горбунова В.Н., Корженевская М.А. Генетика в клинической практике: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2015. 334 с. [Gorbunova V.N., Korgenevskaya M.A. Genetika v klinicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachei. SPb.: SpetsLit; 2015. 334 s. (in Russian)]
8. Мирский В.Е., Рищук С.В. Заболевания репродуктивной системы у детей и подростков (андрологические аспекты): руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2012. 479 с. [Mirskiy V.E., Rischuk S.V. Zabolevaniya reproduktivnoy sistemy u detey i podrostkov (androlgicheskie aspekty): rukovodstvo dlya vrachei. SPb.: SpetsLit; 2012. 479 s. (in Russian)]
9. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра; 2014. 528 с. [Dedov I.I., Peterkova V.A. Spravochnik detskogo endokrinologa. M.: Litterra; 2014. 528 s. (in Russian)]
10. Карева М.А., Семичева Т.В. Синдром преждевременного полового созревания. В кн.: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1112 с. [Kareva M.A., Semicheva T.V. Sindrom prezhdevremennogo polovogo sozrevaniya. V kn.: Dedov I.I., Melnichenko G.A., red. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1112 s. (in Russian)]
11. Алексеева О.П., Михайлова З.Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней: учебное пособие. Н. Новгород: изд-во Нижегородской ГМА; 2016. 122 с. [Alekseeva O.P., Mihaylova Z.D. Paraneoplasticheskie sindromy v klinike vnutrennikh bolezney: uchebnoe posobie. N. Novgorod: izd-vo Nizhegorodskoi GMA; 2016. 122 s. (in Russian)]



## Дермоидная киста переднего средостения

С.В. Медведева<sup>1</sup>, Т.В. Заболотских<sup>1</sup>, Н.Б. Данилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Благовещенск

<sup>2</sup> ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница»; Россия, г. Благовещенск

**Цель статьи:** актуализировать сведения о дермоидных кистах у детей, описать клинический случай этого редкого заболевания.

**Основные положения.** Киста дермоидная — дермоид-киста, содержащая волосы, волосяные фолликулы и сальные железы; обычно развивается в местах соединения развивающихся участков тела эмбриона. Кисты средостения составляют от 14% до 18,5% всей медиастинальной патологии. Особенности клинических проявлений кисты средостения обусловлены типом и расположением образования, его величиной и скоростью роста. При медиастинальных новообразованиях в диагностической практике широко используются ультразвуковое исследование средостения, компьютерная и магнитно-резонансная томография грудной клетки. При своевременной терапии прогноз благоприятный. В работе представлено собственное наблюдение, отражающее особенности течения дермоидной кисты у ребенка 9 лет.

**Заключение.** Дермоидные кисты у детей могут длительное время протекать бессимптомно и по мере взросления проявляться различными симптомами.

**Ключевые слова:** дермоидная киста, опухоли, средостение, дети.

**Вклад авторов:** Медведева С.В. — обследование пациентки, обзор публикаций по теме статьи; Заболотских Т.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Данилова Н.Б. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Медведева С.В., Заболотских Т.В., Данилова Н.Б. Дермоидная киста переднего средостения. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 34–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-34-36



## An Anterior Mediastinal Dermoid Cyst in a Pediatric Patient

S.V. Medvedeva<sup>1</sup>, T.V. Zabolotskikh<sup>1</sup>, N.B. Danilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Amur State Medical Academy, Russian Ministry of Health; 95 Gorky St., Blagoveshchensk, Russian Federation 675006

<sup>2</sup> Amur Regional Children's Clinical Hospital; 108 Oktyabrskaya St., Blagoveshchensk, Russian Federation 675005

**Objective of the Review:** To review publications about the epidemiology of late preterm birth, specific clinical signs of diseases in late preterm infants, and approaches to the medical management of this group of premature newborns.

**Key Points:** According to the international literature, late preterm infants account for 70-80% of all preterm births, and this prevalence exhibits no significant tendency toward reduction. Late preterm infants have limited compensatory responses and are at higher risk of morbidity and mortality than full-term infants. Late preterm infants have a higher prevalence of respiratory disorders, temperature regulation problems, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, infectious diseases, and feeding problems than full-term babies do.

**Conclusion:** An understanding of the specific clinical features of the adaptation process and the development of diseases in late preterm infants helps neonatologists and pediatricians plan approaches to the medical management and treatment of this population of babies.

**Keywords:** preterm infants, late preterm infants, gestational age, preterm delivery, late preterm delivery.

**Contribution:** Medvedeva, S.V. was responsible for examination of patient and review of relevant publications. Zabolotskikh, T.V. checked the critically important content and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Danilova, N.B. was involved in the collection of clinical information and in data processing, analysis, and interpretation.

**Conflict of interests:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Medvedeva S.V., Zabolotskikh T.V., Danilova N.B. An Anterior Mediastinal Dermoid Cyst in a Pediatric Patient. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 34–36. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-34-36

**К**иста дермоидная — дермоид-киста, содержащая волосы, волосяные фолликулы и сальные железы; обычно развивается в местах соединения развивающихся участков тела эмбриона. Иногда появление дермоидной кисты связано с травмой. Кисты средостения составляют от 14% до 18,5%

всей медиастинальной патологии. Дермоидные кисты (кистозные тератомы) содержат в своей структуре элементы эктодермы и возникают в процессе нарушения эмбриогенеза [1].

Дермоидные кисты обычно расположены в передне-верхнем отделе средостения. Величина этих кист может достигать

Данилова Наталья Борисовна — заведующая кардиологическим отделением ГАУЗ АО «Амурская ОДКБ», главный внештатный детский кардиолог. 675005, Россия, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: dnb.blag@gmail.com

Заболотских Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, ректор, заведующая кафедрой детских болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России. 675006, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95. eLIBRARY.RU SPIN: 3872-6185. E-mail: amusma@amursma.ru

Медведева Светлана Викторовна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России. 675006, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95. E-mail: dekan.fpd@amursma.ru

15–25 см. Форма кистозных тератом обычно неправильная овальная; консистенция эластическая или мягкая. Стенки кисты могут содержать хрящевые и известковые включения. Внутри кисты заключена густая кашицеобразная жирная масса со множеством различных включений (волос, чешуек эпидермиса, кристаллов холестерина, аморфных жиров, зубов) [1].

Особенности клинических проявлений кисты средостения обусловлены типом и расположением образования, его величиной и скоростью роста. В большинстве случаев симптоматика развивается на том этапе, когда увеличение кисты средостения вызывает компрессию других органов и неизбежное нарушение их функций. Более чем в половине случаев дермоидная киста средостения сопровождается различными сердечно-сосудистыми нарушениями: приступами стенокардии, болью в области сердца, тахикардией [2].

У 30% больных признаком дермоидной кисты средостения служит появление продуктивного кашля с выделением кашицеобразной массы, содержащей примесь волос и жира, что наблюдается при прорыве кисты в бронх. У некоторых пациентов отмечается выпячивание грудной стенки в проекции расположения опухоли.

Ведущую роль в диагностике кист средостения играют рентгенологические исследования. Полипозиционная рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки, рентгенография пищевода и сердца, пневмомедиастинография позволяют определить локализацию, форму и размеры кисты, ее связь с соседними органами, изменение положения при дыхательных движениях [3].

Для более детальной оценки структуры, толщины стенок кисты, характера содержимого и взаимоотношения с соседними анатомическими образованиями делают КТ и МРТ средостения.

При кистах средостения, тесно связанных с трахеей или бронхами, выполняют бронхоскопию и бронхографию. При медиастинальных новообразованиях в диагностической практике широко используется УЗИ средостения.

Если названные методы диагностики не позволяют определиться с нозологией образования, целесообразен переход к инвазивным диагностическим исследованиям. Аспирационная тонкоигольная биопсия кисты средостения дает возможность осуществить цитологическое исследование полученного пунктата и верифицировать морфологию образования в 80–90% случаев. Тонкоигольная биопсия может выполняться чрескожным, чрезтрахеальным, чрезбронхиальным, чреспищеводным доступом. С целью визуализации и открытой эксцизионной биопсии опухоли средостения возможно производить медиастиноскопию, диагностическую торакоскопию, парастернальную медиастинотомию [3].

Лечебная тактика в отношении кист средостения сводится к их хирургическому удалению в возможно ранние сроки. Такой подход является профилактикой развития компрессионного синдрома, разрыва и малигнизации кист средостения. Открытое удаление кисты средостения может проводиться путем продольной стернотомии (при расположении кисты в переднем средостении), с помощью передне-боковой торакотомии на стороне поражения (при боковом расположении образования), боковой торакотомии (при локализации опухоли в среднем средостении), задне-боковой торакотомии (при расположении кисты в заднем средостении).

Открытые операции обеспечивают возможность наибольшей свободы действий и полноценной интраоперационной

ревизии раны. Хирургическое лечение успешно применяется не только для диагностики, но и для удаления медиастинальных образований.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Девочка Т., 9 лет, поступила в кардиологическое отделение Амурской областной детской клинической больницы с жалобами на деформацию грудной клетки, редкий кашель.*

Анамнез заболевания: ребенок только что перенес острый бронхит, получал амбулаторное лечение (антибактериальные препараты, муколитики). При повторном осмотре педиатром выслушан шум в области сердца. Проведены ЭхоКГ и рентген грудной клетки. Девочка осмотрена кардиологом и с диагнозом инфекционного миокардита направлена на стационарное лечение в Амурскую областную детскую клиническую больницу.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей. Роды вторые, в срок. На грудном вскармливании находилась до 6 месяцев. Масса при рождении — 3200 г. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Привита по календарю. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ, однократно острый бронхит.

Семейный и аллергологический анамнез не отягощен. Травм и операций не было. Переливание плазмы и кровезаменителей не проводилось. Наследственность по основному заболеванию не отягощена.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Ребенок активный. Аппетит сохранен. Рост — 125 см, масса тела — 23 кг, температура — 36,6 °С. Кожные покровы бледно-розовые, влажные, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные.

Осанка неправильная. Асимметрия надплечий. Ось позвоночника не отклонена. Своды стоп уплощены. Суставы визуально не изменены. Движения в суставах в полном объеме.

Носовое дыхание свободное. Зев розовый. Грудная клетка деформирована — леволежащий сердечный горб. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. Перкуторно звук легочный. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 19 в мин.

Верхушечный толчок пальпируется в 5 м/р на 1 см кнаружи от средне-ключичной линии, средней силы и высоты, локализованный, не изменен. Тоны сердца громкие, ритмичные. Соотношение тонов сохранено. Шум систолический, грубый, выслушивается максимально во 2–3 м/р слева от грудины. ЧСС — 84 в мин.

Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный до 1 раза в сутки. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет. Мочеиспускание безболезненное, нормальное.

Лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови без патологии, система гемостаза крови без патологии. В анализах мочи изменения не обнаружены.

ЭКГ — синусовая аритмия с ЧСС 94 уд/мин (нормокардия). Диффузные изменения миокарда. УЗИ внутренних органов и почек без патологии. Рентгенография грудной клетки показала увеличение размеров сердца (рис. 1).

ЭхоКГ — сердце смещено вправо образованием грудной клетки. Перегородки прослеживаются. Ускорение кровотока в легочной артерии, возможно, за счет сдавления извне. Выпот в полости перикарда, возможно, реактивный. Камеры

Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки девочки Т., 9 лет. Иллюстрация В.Г. Молчанова, врача-рентгенолога ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница»



сердца не увеличены. Сократительная способность левого желудочка в норме.

Заключение УЗИ: образование грудной клетки, исходящее из средостения? Левого легкого?

Проводилась дифференциальная диагностика с различными заболеваниями: новообразованиями средостения, легких и сердца, кистами легкого и перикарда, аневризмой аорты. Необходимо было также определить происхождение данной кисты, т. к. принято выделять истинные, или первичные, кисты средостения; кисты, образованные из органов и лимфатических сосудов; паразитарные (чаще всего эхинококковые) и, наконец, кисты, образованные из пограничных областей (например, менингеальные, т. е. из оболочек спинного мозга, и др.). После КТ диагноз был установлен, разрабатывалась тактика лечения.

КТ органов грудной клетки — картина кистозного образования средостения слева. Небольшой объем жидкости в плевральной полости слева и в перикарде (рис. 2).

Проведен консилиум, и поставлен диагноз: *Доброкачественное новообразование средостения*. Ребенок госпитализирован в хирургическое отделение Амурской областной детской клинической больницы, где проведена операция по удалению кисты.

Диагноз после операции: *Дермоидная киста переднего средостения*.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овнатянян К.Т., Кравец В.М. Опухоли и кисты средостения (включая патологию вилочковой железы). Киев: Здоровье; 1971. 219 с. [Ovnatyan K.T., Kravets V.M. Opuhohli i kisty sredosteniya (vkluchaya patologiyu vilochkovoï zhelezy). Kiev: Zdorov'e; 1971. 219 s. (in Russian)]
2. Борисова Т.Н., Бредер В.В., Горбунова В.А., Лактионов К.К., Михина З.П., Реутова Е.В., Полоцкий Б.Е. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных опухолями средостения и вилочковой железы. М.; 2014. 63 с. [Borisova T.N.,

Рис. 2. Компьютерная томограмма грудной клетки девочки Т., 9 лет. Иллюстрация М.Ю. Петрова, заведующего отделением, врача-рентгенолога ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница»

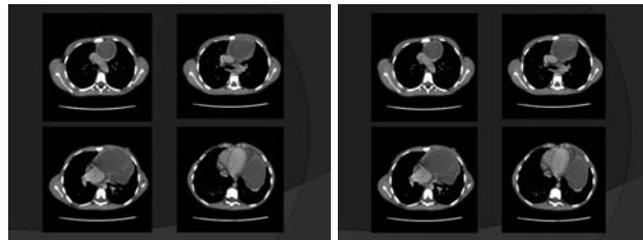


Рис. 3. Удаленная дермоидная киста у девочки Т., 9 лет. Иллюстрация Е.А. Степаненко, врача-хирурга ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница»



Описание препарата: новообразование с кистозно-солидным компонентом, жидкость темно-коричневого цвета и солидный компонент, представленный капсулой опухоли и жировой тканью (рис. 3).

Состояние девочки после операции — удовлетворительное. На 15-е сутки ее выписали домой с рекомендациями по наблюдению у педиатра.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует, что дермоидные кисты у детей могут длительное время протекать бессимптомно и по мере взросления ребенка проявляются различными симптомами.

Breder V.V., Gorbunova V.A., Laktionov K.K., Mikhina Z.P., Reutova E.V., Polotskii B.E. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh opukholyami sredosteniya i vilochkovoï zhelezy. M.; 2014. 63 s. (in Russian)]

3. Розенштраух Л.С., Виннер М.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания и средостения. Руководство для врачей. Т. 2. М.: Медицина; 1991. 384 с. [Rozenshtraukh L.S., Vinner M.G. Differentsial'naya rentgenodiagnostika zabolevaniï organov dykhaniya i sredosteniya. Rukovodstvo dlya vrachei. T. 2. M.: Meditsina; 1991. 384 s. (in Russian)]

# Ингаляции эфирных масел для профилактики респираторных инфекций в организованных детских коллективах

Е.И. Данилова, О.Ю. Трусова, В.В. Суменко

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Оренбург



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** оценить эффективность использования масла Дыши с браслетом-ингалятором для профилактики и лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) в организованных детских коллективах.

**Дизайн:** открытое сравнительное рандомизированное контролируемое исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 88 детей в возрасте 7–8 лет, которых распределили на три группы. В первую группу вошли дети 1А класса (n = 29), которые использовали масло Дыши с браслетом-ингалятором для проведения ароматерапии дома. Браслет-ингалятор можно было надевать при посещении любых общественных мест, в школу дети приходили без браслета, так как дополнительно они получали сеансы ароматерапии в школе. Для проведения ароматерапии в школе масло Дыши нанесли на ватный диск, который размещался на радиаторе в классе. Дети второй группы (1Б класс, n = 30) применяли масло Дыши с браслетом-ингалятором для проведения ароматерапии дома и в любых общественных местах, кроме школы. В школе они ароматерапию не получали. В обеих группах ароматерапия проводилась в течение 2 месяцев ежедневно. У детей третьей группы (2А класс, n = 29) профилактика не проводилась.

Эффективность терапевтических подходов оценивали по частоте развития ОРИ, данным общего клинического обследования, проведенного на 1-е, 7-е и 11-е сутки лечения.

**Результаты.** При использовании масла Дыши с браслетом-ингалятором для профилактики в школе и дома количество заболевших ОРИ детей было в 3 раза меньше, а при проведении ингаляций только дома — в 2,3 раза меньше, чем при отсутствии такой профилактики. При применении масла Дыши с браслетом-ингалятором в комплексной терапии ОРИ отмечалась более выраженная положительная динамика симптомов. Длительность заболевания в первой и второй группах была меньше, чем в третьей, на 3,6 и 2,7 дня соответственно. Побочные реакции при применении масла Дыши с браслетом-ингалятором не наблюдались.

**Заключение.** Масло Дыши с браслетом-ингалятором может быть использовано в детских организованных коллективах для профилактики ОРИ, а также как эффективное средство комплексной терапии инфекции верхних дыхательных путей.

**Ключевые слова:** эфирные масла, браслет-ингалятор, дети, острые респираторные заболевания.

**Вклад авторов:** Данилова Е.И. — сбор клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Трусова О.Ю. — отбор и обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Суменко В.В. — разработка дизайна, обработка, анализ и интерпретация данных.

**Конфликт интересов:** исследование проведено без спонсорской поддержки. Статья опубликована при поддержке АО «АКВИОН».

**Для цитирования:** Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В. Ингаляции эфирных масел для профилактики респираторных инфекций в организованных детских коллективах. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-37-42

## Essential Oil Inhalation as a Preventive Treatment for Respiratory Infections in Social Groups of Children

E.I. Danilova, O.Yu. Trusova, V.V. Sumenko

Orenburg State Medical University, Russian Ministry of Health; 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation 460000

**Objective of the Study:** To assess the efficacy of the Dyshi oil used via an inhaler bracelet for the prevention and treatment of acute respiratory infections (ARI) in social groups of children.

**Study Design:** This was an open-label, comparative, randomized, controlled study.

**Materials and Methods:** The study's participants were 88 children, aged 7 to 8, who were divided into three groups. Group 1 was made up of 29 schoolchildren from class 1A who used an inhaler bracelet to receive aromatherapy with the Dyshi oil at home. They were also allowed to use the inhaler bracelet when going to any public places. At school these children did not wear their bracelets because there they had additional sessions of aromatherapy. During aromatherapy sessions at school, a few drops of the Dyshi oil were put on a cotton pad, which was placed on a radiator in a classroom. Group 2 consisted of 30 schoolchildren from class 1B. They were instructed to use an inhaler bracelet to receive aromatherapy with the Dyshi oil at home and in any public places, except school. At school they did not receive aromatherapy. In both groups the children received aromatherapy daily for 2 months. In group 3, which comprised 29 schoolchildren from class 2A, no preventive treatment was given.

Данилова Елена Ивановна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5708-1580. E-mail: danilowa@list.ru

Суменко Владимир Валерьевич — к. м. н., доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4765-6290. E-mail: sumenkovv@mail.ru

Трусова Оксана Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8972-6980. E-mail: Oksana.trusova@mail.ru



Original  
Paper

The efficacy of these treatment approaches was assessed by the rate of ARI events and physical examination findings obtained on treatment days 1, 7, and 11.

**Study Results:** Compared to the group that did not have preventive treatment, the number of children who got ill was three times lower among those who used an inhaler bracelet to receive preventive treatment with the Dyshi oil at home and at school and 2.3 times lower among those who used it only for home inhalations only. Children who received inhalation of the Dyshi oil administered via an inhaler bracelet as part of comprehensive treatment for ARI showed more significant positive changes in their symptoms. The duration of infection in Groups 1 and 2 was shorter by 3.6 and 2.7 days, respectively, than in Group 3. Children receiving inhalations of the Dyshi oil administered through an inhaler bracelet did not have any side effects.

**Conclusion:** Inhalations of the Dyshi oil administered through an inhaler bracelet may be used in social groups of children as a preventive treatment for ARI as well as an effective therapeutic treatment as part of comprehensive management of upper respiratory tract infections.

**Keywords:** essential oils, inhaler bracelet, children, acute respiratory illnesses.

**Contribution:** Danilova, E.I. was responsible for collection of clinical information, checked critically important content, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Trusova, O.Yu. was responsible for selection and examination of patients and review of relevant publications. Sumenko, V.V. participated in development of the study design and in data processing, analysis, and interpretation.

**Conflict of interest:** The study was conducted without sponsor support. The publication of the paper was supported by Akvion.

**For citation:** Danilova E.I., Trusova O.Yu., Sumenko V.V. Essential Oil Inhalation as a Preventive Treatment for Respiratory Infections in Social Groups of Children. *Doctor.Ru.* 2019; 9(164): 37–42. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-37-42

На современном этапе состояние здоровья подрастающего поколения вызывает серьезное беспокойство. Число абсолютно здоровых детей, по данным Роспотребнадзора, не превышает 10% [1], и эта доля прогрессивно уменьшается в школьном возрасте в зависимости от продолжительности обучения. У детей, страдающих хроническими заболеваниями, особенно заболеваниями респираторного тракта, повышается риск частых и длительных острых респираторных инфекционных заболеваний, что, в свою очередь, приводит к более редкому посещению школы и снижению успеваемости. Школьная медицина в современных условиях должна включать в себя широкий спектр мероприятий, таких как анализ состояния здоровья школьников, предупреждение инфекционных заболеваний и профилактика неинфекционных.

Болезни респираторного тракта составляют около 90% всей инфекционной патологии в детском возрасте [2]. Во всем мире основной экономический ущерб от инфекционных заболеваний приходится на долю гриппа и острых респираторных инфекций (ОРИ). Временная нетрудоспособность из-за ОРИ и гриппа составляет 25–30% случаев временной нетрудоспособности вследствие всех заболеваний, травм и ухода за больными [3]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ОРИ регистрируются у детей дошкольного и младшего школьного возраста. В настоящее время актуальной проблемой является профилактика распространения инфекции в организованных коллективах.

Приступая к занятиям после болезни, учащиеся сразу включаются в учебный процесс, несут полную и даже повышенную учебную нагрузку, связанную с пропусками занятий. Для того чтобы повысить общую резистентность организма, проводят так называемую комплексную профилактику, включающую ограничение контактов ребенка с заболевшими, проведение санитарно-гигиенических мероприятий, увеличение времени пребывания ребенка на воздухе, а также специфические (прием противовирусных препаратов) и неспецифические методы (прием иммуностимулирующих и гомеопатических препаратов, витаминотерапия).

Профилактические и оздоровительные мероприятия в образовательных учреждениях предполагают совместную деятельность администрации, медицинского персонала, педагогов, родителей [4]. Такая система медико-психолого-педагогического контроля состояния здоровья воспитанников образовательных учреждений позволяет на ранних сроках выявлять отклонения и оказывать своевременную

помощь (Приказ № 176/2017 от 30.05.2002 г. «О мерах по улучшению охраны здоровья детей в РФ»).

Значительная распространенность острых респираторных заболеваний, их неблагоприятное воздействие на состояние ведущих систем организма, недостаточная эффективность многих методов профилактики и реабилитации определяют важность медицинских аспектов данной проблемы, их социальную значимость [5].

Пытаться бороться с респираторными вирусными инфекциями можно индивидуально, но все чаще вопросы профилактики беспокоят руководителей организованных детских коллективов. Многие детские организованные учреждения в сотрудничестве с врачами-педиатрами используют различные способы профилактики, которые включают вакцинацию и средства для элиминационной терапии [6, 7]. Одним из эффективных методов групповой профилактики простудных заболеваний является ароматерапия эфирными маслами, которые обладают высокой антимикробной активностью, а также антисептическими, противовирусными и противовоспалительными свойствами, улучшают качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышают местный иммунитет [8, 9]. Ингаляционный метод введения эфирных масел имеет ряд достоинств:

- безопасность и удобство позволяют использовать метод у детей всех возрастных групп;
- максимально физиологичное введение лекарственного вещества — вместе со вдыхаемым воздухом;
- прямое действие на слизистую оболочку органов дыхания, купирование застойных и воспалительных реакций; смягчающее действие микрочастиц масла на слизистые оболочки;
- возможность избежать раздражения слизистой оболочки и мацерации кожных покровов, развивающихся при длительном интраназальном применении лекарственных средств.

В педиатрии наиболее удобны и безопасны пассивные ингаляции (без использования специальных приборов).

Вышеуказанное стало основанием для использования эфирных масел в профилактике ОРИ в организованных коллективах.

Одним из перспективных препаратов для комплексной терапии и профилактики ОРИ является композиция натуральных эфирных масел — масло Дыши. Масло Дыши в комплекте с браслетом-ингалятором (продукция российского производителя АО «АКВИОН») представляет собой

набор, включающий браслет прямоугольной формы с закругленными углами из нетканого материала, закрепленного на металлической основе с аппликацией в форме листа, и флакон с капельницей с композицией эфирных масел.

Эффект браслета-ингалятора обусловлен действием эфирных масел, которые наносятся на него.

Эфирные масла, испаряясь с браслета, обеззараживают вдыхаемый воздух и препятствуют распространению болезнетворных вирусов и бактерий. Таким образом, эффективность масла Дыши как средства терапии ОРВИ была неоднократно подтверждена клиническими исследованиями, проведенными в российских клиниках [10, 11].

**Цель исследования:** оценить эффективность использования масла Дыши с браслетом-ингалятором для профилактики и лечения ОРВИ в организованных детских коллективах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено открытое сравнительное рандомизированное контролируемое исследование. Под наблюдением находились дети в возрасте 7–8 лет, обучающиеся в 1–2 классах общеобразовательной школы № 23 г. Оренбурга, в период эпидемического подъема заболеваемости в феврале–марте 2019 года.

Всего в исследование включены 88 детей. Все учащиеся были разделены на три группы. В первую группу вошли дети 1А класса ( $n = 29$ ), которые использовали масло Дыши с браслетом-ингалятором для проведения ароматерапии дома по предложенной схеме: 2–4 капли масла на браслет-ингалятор (ароматерапия не менее 1 раза в сутки). При необходимости браслет-ингалятор по той же схеме можно было применять при посещении любых общественных мест. В школу дети приходили без браслета, так как дополнительно они получали сеансы ароматерапии в школе. Для проведения ароматерапии в школе 4 капли масла Дыши наносили на ватный диск, который размещался на радиаторе в классе. Ароматерапия проводилась течение 1 урока 1 раз в день.

Дети второй группы (1Б класс,  $n = 30$ ) использовали масло Дыши с браслетом-ингалятором для ароматерапии дома (2–4 капли масла на браслет, ароматерапия не менее 1 раза в сутки) и в любых общественных местах, кроме школы. В школе дети сеансы ароматерапии не проходили.

В обеих группах ароматерапия проводилась в течение 2 месяцев ежедневно.

У детей третьей (контрольной) группы (2А класс,  $n = 29$ ) профилактика ОРВИ не проводилась.

В исследование включали только здоровых детей 7–8 лет, посещающих школу и проживающих в одном районе.

Критерии исключения:

- хронические инфекционные заболевания (туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ и т. п.);
- бронхиальная астма;
- симптомы простудных заболеваний перед началом исследования;
- указания на непереносимость компонентов препарата в анамнезе;
- диагностированная лор-патология в период обострения (аденоидит, тонзиллит и т. п.);
- использование препаратов на основе эфирных масел для профилактики ОРВИ менее чем за 2 недели до старта исследования.

В состав масла Дыши входят:

- масло мятное (без ментола) (*Oleum menthae*) — 35,45%;

- масло эвкалиптовое (*Oleum eucalypti*) — 35,45%;
- масло каепутовое (*Oleum cajeputi*) — 18,5%;
- левоментол (*Levomenthol*) — 4,1%;
- масло винтергриновое (гаультерии лежачей) (*Oleum wintergreen*) — 3,7%;
- масло можжевельное (*Oleum juniperi*) — 2,7%;
- масло гвоздичное (*Oleum caryophylli*) — 0,1%.

Компоненты масла Дыши обладают нижеследующими полезными свойствами.

Пары эфирного масла можжевельника предотвращают распространение простудных заболеваний (за счет антибактериальных свойств), повышают сопротивляемость организма к инфекциям.

Пары мяты обладают антибактериальным и противовоспалительным свойствами. В композиции масла Дыши свежий и бодрящий аромат мяты доминирует. Облегчает дыхание при насморке. Применяется в качестве анальгетика (снимает головную боль) при простудных заболеваниях.

Эфирное масло гвоздики используется в качестве антисептика и обезболивающего средства. Оказывает сильное противовоспалительное действие. Пары эфирного масла гвоздики обеззараживают воздух.

Эвкалипт повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям. Применяется при простудных заболеваниях и гриппе. Угнетает жизнедеятельность болезнетворных бактерий, обладает противовирусными свойствами. Масло эвкалипта активно в отношении вирусов, которые могут вызывать респираторные заболевания: вирусов паротита, гриппа типа А и *Herpes simplex virus* 1-го типа.

Каепутовое масло оказывает противовоспалительное и тонизирующее действие. Используется в качестве антисептика.

Винтергриновое масло уменьшает интенсивность воспалительных процессов органов дыхания.

Левоментол — ментол природного происхождения. Оказывает умеренное спазмолитическое действие, снижает выраженность симптомов острого ринита, фарингита, ларингита и бронхита.

Браслет-ингалятор с маслом Дыши применяется следующим образом (он только для наружного применения). С него нужно снять защитное покрытие, нанести композицию эфирных масел на аппликацию в форме зеленого листка, затем надеть браслет на руку.

До начала проведения профилактических мероприятий было получено согласие родителей на участие их детей в исследовании. Все дети осмотрены врачом-педиатром для оценки общего состояния здоровья, проведена выкопировка данных формы № 112 для получения сведений по раннему анамнезу жизни, фоновой патологии, заболеваемости (форма 026/у-2000), жилищным условиям, изучены сведения журнала профилактических прививок и журнала учета инфекционных заболеваний (форма 060/у).

Анализ данных из форм № 112 показал, что каждый пятый школьник имеет хроническую патологию верхних дыхательных путей. Перед поступлением в школу у 29,4% детей выявлялась хроническая патология верхних дыхательных путей вне обострения: гипертрофия небных миндалин 2-й степени, аденоиды 2-й степени, хронический тонзиллит.

На втором этапе (профилактическом) в течение 2 месяцев еженедельно проводился осмотр всех участников, фиксировалось количество заболевших детей за данный период. При каждом осмотре оценивали состояние здоровья, наличие или отсутствие клинических признаков ОРВИ: ринореи,

затрудненного носового дыхания, гиперемии зева, кашля, повышения температуры тела. Проверяли переносимость масла Дыши в комплекте с браслетом-ингалятором, наличие или отсутствие аллергических реакций и побочных эффектов, удобство применения средства. Заболевших детей, не пришедших в школу, осматривали на дому в течение первых двух дней от начала заболевания.

Тяжесть симптомов ОРВИ при их появлении определяли дети и/или их родители. Оценку степени тяжести острых респираторных заболеваний проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с ОРВИ [12]. Заложенность носа, ринорея оценивались по 10-балльной ВАШ, где 0 баллов — отсутствие симптома, 10 баллов — его максимальная выраженность, а кашель — по 5-балльной ВАШ, где 0 баллов — отсутствие симптома, 5 баллов — его максимальная выраженность. Отмечали также повышение температуры тела, гиперемии зева.

Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере с помощью программы Statistica, версия 10.0. Анализ полученных данных проводился при помощи параметрических и непараметрических методов статистики, с представлением средней арифметической (M), моды (Mo). Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Величина ошибки первого рода ( $\alpha$ ) была установлена при  $p = 0,05$ . Вычисляли показатели отношения шансов (ОШ) и 95%-го ДИ. ОШ (odds ratio) определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В начале исследования у детей исследуемых групп все анализируемые характеристики были одинаковыми. За 2 месяца клинического наблюдения ОРВИ заболели 32 ребенка из всех групп (рис. 1).

Анализ заболеваемости показал, что количество заболевших ОРВИ среди детей, применявших масло Дыши, было значительно ниже, чем в третьей группе: 20,7% (ОШ = 4,3;

95%-ный ДИ: 1,4–13,0;  $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,017$ ) и 26,7% (ОШ = 4,5; 95%-ный ДИ: 1,5–13,6;  $\chi^2 = 6,1$ ;  $p = 0,013$ ) в первой и второй группах соответственно против 62,1% в третьей. В первой группе заболевших ОРВИ было в 3 раза меньше, а во второй — в 2,3 раза меньше, чем в третьей.

Нами обнаружено, что из семи случаев ОРВИ в первой группе два (14,3%) были у одного ребенка. Во второй группе за 2 месяца повторные случаи ОРВИ (20%) зарегистрированы у двух детей, у одного из них — с осложнением в виде бронхита. А в третьей группе повторные эпизоды ОРВИ (25%) отмечены у шести детей, при этом в двух случаях заболевание протекало с осложнениями в виде трахеита и бронхита. Таким образом, частота повторных случаев ОРВИ в первой группе была в 1,7 раза ниже, чем в третьей, а во второй группе — в 1,3 раза ниже.

При возникновении ОРВИ у участников первой и второй групп оценивали выраженность симптомов и эффективность применения масла Дыши с браслетом-ингалятором для их устранения. Сравнивали также течение у них заболевания с таковым у детей третьей группы, не использовавших масло Дыши с браслетом-ингалятором в лечении.

Выяснилось, что длительность симптомов интоксикации меньше в первой группе (2,8 ± 0,25 дня), чем во второй (3,2 ± 0,28 дня) ( $p > 0,05$ ) и третьей (3,9 ± 0,32 дня) ( $p < 0,01$ ).

Степень затруднения носового дыхания по ВАШ до начала лечения в группах статистически значимо не различалась (рис. 2). При осмотре на 7-й день от начала лечения у заболевших детей из первой группы: при сравнении со второй группой ОШ = 5,7; 95%-ный ДИ: 1,7–18,9;  $\chi^2 = 7,3$ ;  $p = 0,007$ ; при сравнении с третьей ОШ = 20,0; 95%-ный ДИ: 5,4–74,3;  $\chi^2 = 21,6$ ;  $p < 0,001$ . На 11-й в первой группе значимо чаще, чем во второй (ОШ = 11,4; ДИ = 2,4–54,2;  $\chi^2 = 10,8$ ;  $p < 0,001$ ) и третьей (ОШ = 13,6; 95%-ный ДИ: 3,6–51,6;  $\chi^2 = 17,2$ ;  $p < 0,001$ ) отмечалось снижение показателя ВАШ более чем на 5 баллов по отношению к исходному.

Выраженность ринореи до начала лечения у участников исследования также статистически значимо не различалась (рис. 3). На 7-й день лечения у детей первой группы значимо чаще, чем у пациентов третьей группы, регистрировалось снижение исходного показателя ВАШ более чем на 2 балла (ОШ = 22,2; 95%-ный ДИ: 2,7–184,8;

Рис. 1. Количество детей, заболевших острой респираторной инфекцией (ОРВИ) в течение 2 месяцев наблюдения, n (%).

\* Отличие от первой группы статистически значимо ( $p = 0,017$ ).  
\*\* Отличие от второй группы статистически значимо ( $p = 0,013$ )

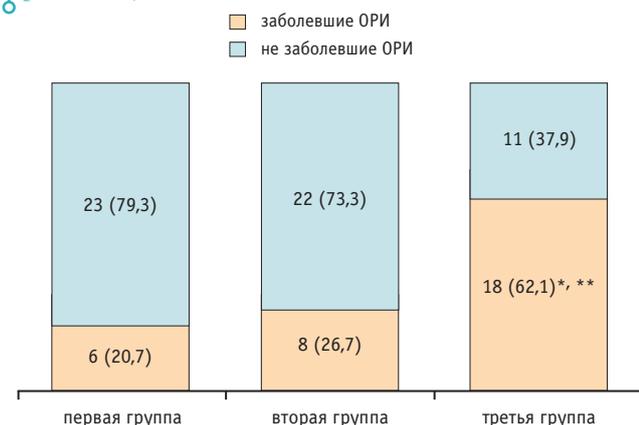


Рис. 2. Степень затруднения носового дыхания у детей исследуемых групп, баллы по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (Mo).

Примечание. Отличия от первой группы статистически значимы: (\*) —  $p = 0,007$ ; (\*\*) —  $p < 0,001$

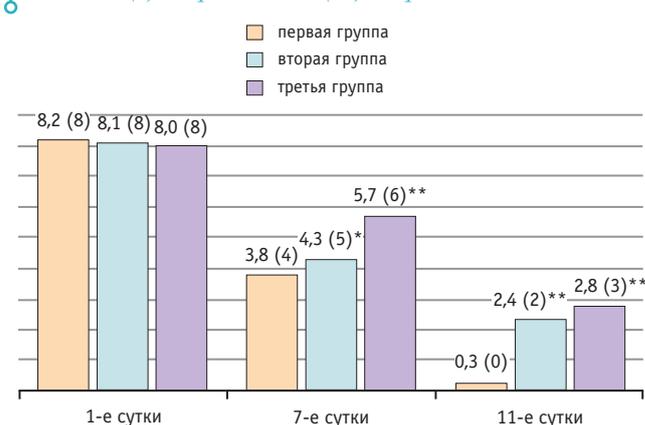
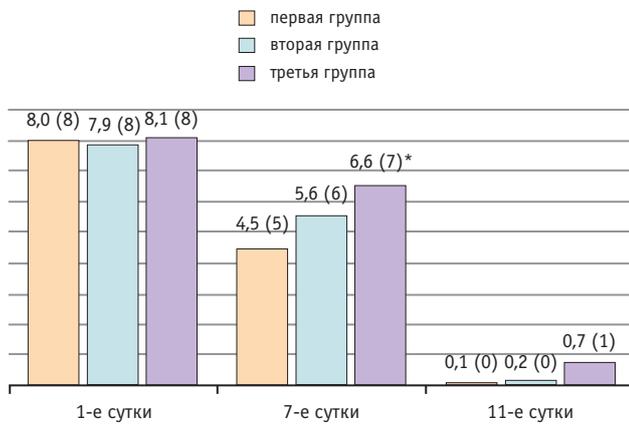


Рис. 3. Выраженность ринореи у детей исследуемых групп, баллы по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (Mo).

\* Отличие от первой группы статистически значимо ( $p = 0,001$ )



$\chi^2 = 11,3$ ;  $p = 0,001$ ), значимых отличий от участников второй группы не было (ОШ = 2,9; 95%-ный ДИ: 0,9–9,3;  $\chi^2 = 2,5$ ;  $p = 0,114$ ). На 11-й день лечения в 1-й группе отмечалось статистически значимое снижение исходного показателя ВАШ более чем на 6 баллов, но значимые отличия между группами не выявлены: при сравнении со второй группой ОШ = 2,7; 95%-ный ДИ: 0,5–15,2;  $\chi^2 = 0,6$ ;  $p = 0,449$ , с третьей — ОШ = 5,1; 95%-ный ДИ: 1,0–26,8;  $\chi^2 = 3$ ;  $p = 0,082$ .

Выраженность дневного (4,0–4,1 балла) и ночного (3,7–3,8 балла) кашля на момент начала заболевания в сравниваемых группах была одинаковой. На 7-й день от начала лечения у детей первой и второй групп наблюдалась более выраженная положительная динамика как дневного (ОШ = 19,0; 95%-ный ДИ: 4,0–89,6;  $\chi^2 = 18,1$ ;  $p < 0,001$  и ОШ = 7,7; 95%-ный ДИ: 2,4–24,2;  $\chi^2 = 11,3$ ;  $p = 0,001$ ), так и ночного кашля (ОШ = 6,3; 95%-ный ДИ: 1,3–31,1;  $\chi^2 = 4,8$ ;  $p = 0,028$  и ОШ = 4,4; 95%-ный ДИ: 1,5–13,3;  $\chi^2 = 6,1$ ;  $p = 0,013$ ) по сравнению с таковой в третьей группе. На 11-й день лечения в первой и второй группах значимо чаще, чем в третьей, фиксировали снижение показателей дневного (ОШ = 7,9; 95%-ный ДИ: 2,8–22,2;  $\chi^2 = 15,1$ ;  $p < 0,001$ ) и ночного кашля (ОШ = 18,9; 95%-ный ДИ: 6,1–58,1;  $\chi^2 = 28,8$ ;  $p < 0,001$ ) по ВАШ более чем на 4 балла (рис. 4).

Более быстрое купирование симптомов ОРВИ у детей первой и второй групп сократило длительность заболевания в сравнении с таковой в третьей группе: она составила 7,8, 8,7 и 11,4 дня соответственно ( $p < 0,05$ ).

В заключение нашего исследования был проведен опрос родителей о необходимости профилактики ОРВИ в детских коллективах и эффективности применения для этого эфирных масел. Эффективность эфирных масел, входящих в состав масла Дыши с браслетом-ингалятором, в качестве профилактического средства отметили 89,4% родителей участников первой группы и 76,9% второй.

Побочных реакций, аллергических проявлений на фоне использования масла Дыши с браслетом-ингалятором не было.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют говорить о том, что масло Дыши с браслетом-ингалятором эффективно в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний у детей.

Препараты на растительной основе содержат биологически активные вещества, которые в отличие от синтетических препаратов естественно включаются в обменные процессы организма, что позволяет рекомендовать их для лечения детей и взрослых. Кроме того, для препаратов, содержащих эфирные масла, характерно минимальное количество противопоказаний, а также низок риск лекарственных взаимодействий. Масло Дыши с браслетом-ингалятором может успешно применяться вместе с другими лекарствами, включая антибиотики, симптоматические препараты.

В детской практике рекомендуется отдавать предпочтение препаратам растительного происхождения, что позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм, сократить вероятность побочных эффектов. Если же применять комплексную фитотерапию, эффект будет более быстрым и полным.

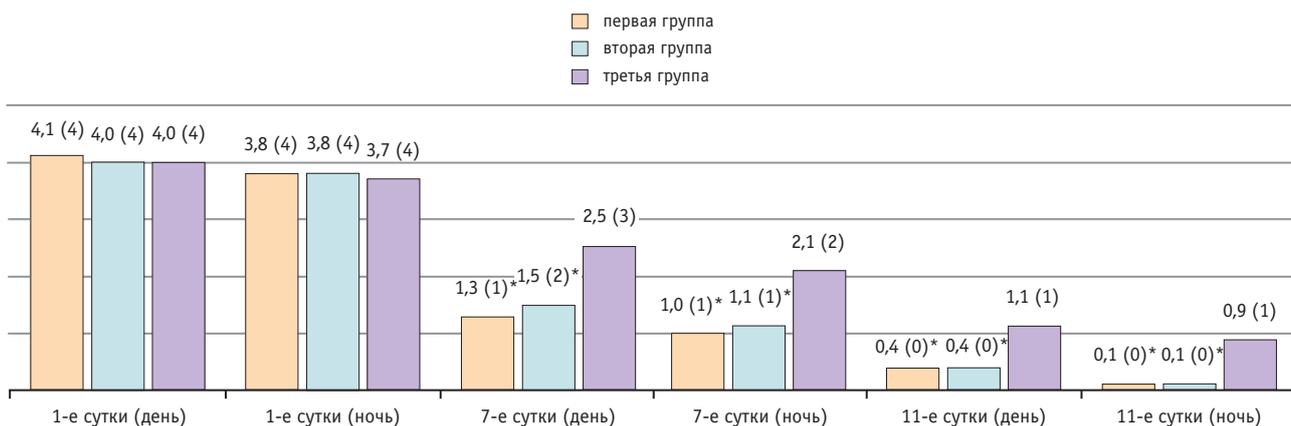
При опросе родителей выявлена высокая комплаентность к предложенному методу профилактики ОРВИ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование доказало, что масло Дыши с браслетом-ингалятором — безопасное и действенное средство для групповой и индивидуальной профилактики простудных заболеваний у детей в организованных коллективах, а также для комплексной терапии у детей с острой респираторной инфекцией (ОРВИ).

Рис. 4. Степень выраженности кашля у детей исследуемых групп, баллы по 5-балльной визуальной аналоговой шкале (Mo).

\* Отличие от третьей группы статистически значимо ( $p = 0,001$ )



Наиболее эффективной профилактикой возникновения ОРВИ у детей в организованных коллективах является ежедневная ароматерапия с помощью масла Дыши с браслетом-ингалятором в школе и дома. Рекомендуемый период применения — 2 месяца в сезон повышенной заболеваемости.

Использование масла Дыши с браслетом-ингалятором в комплексной терапии ОРВИ у детей позволяет уменьшить

продолжительность ведущих симптомов заболевания, выраженность заложенности носа, ринореи, дневного и ночного кашля, длительность заболевания (на 31,6% в первой и на 23,7% во второй группе), число осложнений.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют нам рекомендовать масло Дыши с браслетом-ингалятором в качестве средства профилактики и комплексной терапии ОРВИ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Исаев А.К. Проект «Школьная медицина». Российская газета. 2016. Столичный выпуск № 271. [(Isaev A.K. Proekt "Shkol'naya meditsina". Rossiiskaya gazeta. 2016. Stolichnyi vypusk № 271. (in Russian)]
2. Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Острые респираторные заболевания у детей: учебное пособие. М.; 2014. 84 с. [Zaitseva O.V., Lokshina E.E. Ostrye respiratornye zabolovaniya u detei: uchebnoe posobie. M.; 2014. 84 s. (in Russian)]
3. Шаханова И.Л., ред. Социально-экономические аспекты медицинской патологии. М.; 1974. 139 с. [Shakhanova I.L., red. Sotsial'no-ekonomicheskie aspekty meditsinskoi patologii. M.; 1974. 139 s. (in Russian)]
4. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 424 с. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Sukhareva L.M. Otsenka sostoyaniya zdorov'ya detei. Novye podkhody k profilakticheskoi i ozdorovitel'noi rabote v obrazovatel'nykh uchrezhdeniyakh: rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2008. 424 s. (in Russian)]
5. Азова Е.А., Воробьева В.А., Овсянникова О.В., Азов И.А., Сладкова И.В., Куликов А.Г. и др. Ингаляции эфирными маслами в профилактике и комплексной терапии острых заболеваний у детей. Практика педиатра. 2013; март-апрель: 54–8. [Azova E.A., Vorob'eva V.A., Ovsyannikova O.V., Azov I.A., Sladkova I.V., Kulikov A.G. i dr. Ingalyatsii efirnymi maslami v profilaktike i kompleksnoi terapii ostrykh zabolovaniy u detei. Praktika pediatria. 2013; mart-aprel': 54–8. (in Russian)]
6. Гаращенко Т.И. Роль элиминационной терапии в профилактике острых респираторных заболеваний в организованных детских коллективах. Педиатрия. 2008; 5: 97–101. [Garashchenko T.I. Rol' eliminatsionnoi terapii v profilaktike ostrykh respiratornykh zabolovaniy v organizovannykh detskikh kollektivakh. Pediatriya. 2008; 5: 97–101. (in Russian)]
7. Гаращенко Т.И. Сезонная ирригационная терапия как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР-органов. Рос. оториноларингология. 2007; 5: 47–9. [Garashchenko T.I. Sezonnaya irrigatsionnaya terapiya kak metod profilaktiki respiratornykh zabolovaniy v usloviyakh megapolisa u detei shkol'nogo vozrasta s patologiei LOR-organov. Ros. otorinolaringologiya. 2007; 5: 47–9. (in Russian)]
8. Cermelli C., Fabio A., Fabio G., Quaglio P. Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses. Curr. Microbiol. 2008; 56(1): 89–92. DOI: 10.1007/s00284-007-9045-0
9. Chaieb K., Hajlaoui H., Zmantar T., Ben Kahla-Nakbi A., Rouabhia M., Mahdouani K. et al. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (Syzgium aromaticum L. Myrtaceae): a short review. Phytother. Res. 2007; 21(6): 501–6. DOI: 10.1002/ptr.2124
10. Котова Е.Н., Пивнева Н.Д. Препараты эфирных природных масел в терапии острых ринитов у грудных детей. Педиатрия. 2014; 93(1): 43–7. [Kotova E.N., Pivneva N.D. Preparaty efirnykh prirodnykh masel v terapii ostrykh rinitov u grudnykh detei. Pediatriya. 2014; 93(1): 43–7. (in Russian)]
11. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Заварохин С.И., Евсикова М.М. Инфекционный ринит: можно ли ускорить нормализацию носового дыхания? Педиатрия. 2016; 95(5): 86–90. [Radtzig E.Yu., Ermilova N.V., Zavarokhin S.I., Evsikova M.M. Infektsionnyi rinit: mozhno li uskorit' normalizatsiyu nosovogo dykhaniya? Pediatriya. 2016; 95(5): 86–90. (in Russian)]
12. Баранов А.А., Лобзин Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). М.: Минздрав России; 2015. 12 с. [Baranov A.A., Lobzin Yu.V. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s ostroi respiratornoi virusnoi infektsiei (ostriy nazofaringit). M.: Minzdrav Rossii; 2015. 12 s. (in Russian)] ■

# Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста

О.Г. Рыбакова, И.А. Федоров

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** на основании клинических данных и показателей цитологии индуцированной мокроты (ИМ), полученных при динамическом наблюдении за детьми группы риска по формированию бронхиальной астмы (БА), разработать рекомендации по ранней диагностике заболевания.

**Дизайн:** проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 54 ребенка. Метод выборки — сплошной, по мере обращения за консультацией к аллергологу. Критерии включения: один и более эпизодов острого обструктивного бронхита в анамнезе, возраст детей от 1 года до 5 лет. В начале исследования и через 18 месяцев проводили осмотр всех детей, сбор анамнеза, исследование лабораторных показателей (количества эозинофилов в общем анализе крови, уровня общего IgE крови), цитологии назального секрета (НС) и ИМ.

**Результаты.** За время наблюдения у 29 детей БА не манифестировала (первая группа), у 25 детей манифестировала (вторая группа). На момент начала исследования во второй группе было больше детей со статистически значимо повышенным количеством эозинофилов крови, НС и уровнем общего IgE крови, с количеством эозинофилов ИМ  $\geq 2,5\%$  (76% пациентов против 34,5%) и  $\geq 5\%$  (52% против 17,2%). Количество эозинофилов ИМ у участников второй группы было высоким — 6% (2,4–17%), причем на момент окончания исследования отмечено его существенное возрастание — в 2 раза, до 12% (4–22%).

**Заключение.** Мы предлагаем использовать количество эозинофилов ИМ  $\geq 5\%$  как доступный, воспроизводимый и эффективный биомаркер ранней диагностики БА у детей (эффективность — 94,4%). В то же время при получении меньшего количества эозинофилов ИМ (от  $\geq 2,5\%$  до  $< 5\%$ ) рекомендуем применять сочетание этого параметра с положительным индексом риска астмы. При таком сочетании диагноз БА будет вероятен уже в 70,4% случаев. На основании полученных данных нами предложена схема ранней диагностики БА у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, острый обструктивный бронхит, эозинофилы, индуцированная мокрота, индекс риска астмы, дети.

**Вклад авторов:** Рыбакова О.Г. — проведение исследования, анализ информации, статистическая обработка полученных данных, написание статьи; Федоров И.А. — планирование и организация исследования, анализ информации, написание статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Рыбакова О.Г., Федоров И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 43–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45

## Diagnosing Asthma in Young Children

O.G. Rybakova, I.A. Fedorov

South Ural State Medical University, Russian Ministry of Health; 16 Vorovsky St., Chelyabinsk, Russian Federation 454092



Original  
Paper

**Study Objective:** To develop guidelines for the early diagnosis of asthma, based on clinical findings and the cytology of induced sputum samples obtained during periodic follow-up of children at risk for this disorder.

**Study Design:** This was a prospective, cohort study.

**Materials and Methods:** Fifty-four children were monitored. These children were selected by continuous sampling and enrolled in the study at the time of a visit to an allergy specialist. Criteria for inclusion in the study were a history of one or several episodes of acute obstructive bronchitis and age between one and five. All of the children were examined at baseline and after 18 months, with their medical history data being recorded and laboratory parameters evaluated (eosinophil count as shown in a CBC and total blood IgE), as well as cytology of nasal discharge and induced sputum samples.

**Study Results:** During the observation period, 29 children (Group 1) had no signs of asthma and 25 children (Group 2) had some manifestations of this disease. At baseline more children in Group 2 than in Group 1 had statistically significant elevated blood and nasal discharge eosinophil levels and total blood IgE levels. The number of patients with an eosinophil percentage in induced sputum samples of  $\geq 2.5\%$  and  $\geq 5\%$  was also higher to a statistically significant degree in Group 2: 76% vs. 34.5% (in Group 1) and 52% vs. 17.2% (in Group 1), respectively. Patients in Group 2 had high eosinophil levels in induced sputum samples (6% [2.4–17%]), which showed a significant, two-fold increase to 12% (4–22%) by the end of the study.

**Conclusion:** The authors propose to use eosinophil percentage in induced sputum samples of  $\geq 5\%$  as an easily assessed, reproducible, and effective biomarker for the early diagnosis of asthma in children, with an effectiveness of 94.4%. In patients with lower levels of eosinophils in induced sputum samples (from  $\geq 2.5\%$  to  $< 5\%$ ), this criterion should be assessed together with a positive Asthma Predictive Index. A combination of these factors is associated with a 70.4% chance of asthma. Based on the data obtained, the authors propose an algorithm for the early diagnosis of asthma in young children.

**Keywords:** asthma, acute obstructive bronchitis, eosinophils, induced sputum, Asthma Predictive Index, children.

**Contribution:** Rybakova, O.G. participated in conducting the study, analyzing information, statistical analysis of the data obtained, and writing the article. Fedorov, I.A. contributed to designing and organizing the study, analyzing information, and writing the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Rybakova O.G., Fedorov I.A. Diagnosing Asthma in Young Children. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 43–45. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Рылеева, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 1334-6396. E-mail: gallo53@mail.ru (Окончание на с. 44.)

**Б**ронхиальная астма (БА) является наиболее распространенной хронической патологией нижних дыхательных путей у детей. Однако своевременная диагностика БА зачастую, по данным ряда литературных источников, запаздывает на несколько лет [1–3]. Основное заболевание, с которым педиатры, аллергологи дифференцируют БА, — острый обструктивный бронхит (ООБ). Дифференциальный диагноз ООБ и БА, особенно если это первый эпизод бронхиальной обструкции, представляет трудности, что связано в основном с одинаковыми клиническими проявлениями [1–6].

По типу воспаления при БА на современном этапе специалисты выделяют несколько воспалительных фенотипов: эозинофильный, нейтрофильный, малогранулоцитарный и смешанные варианты. Эозинофильный фенотип наиболее изучен и ассоциирован с атопической формой БА, связан с атопическим дерматитом и аллергическим риноконъюнктивитом, дебютом в детском возрасте [7, 8]. Возникает вопрос: как реально подтвердить эозинофильный воспалительный фенотип непосредственно в практической деятельности, а не использовать этот термин по наитию или привычке?

В конце 1990-х гг. «золотым инвазивным стандартом» диагностики БА были бронхоскопия и бронхобиопсия. Отсутствие этого «инструмента» в настоящее время по этическим требованиям привело к тому, что среди практических врачей стало существовать положение, что БА — только клинический диагноз! На основании проведенных популяционных исследований многочисленные эксперты Global Initiative for Asthma заключили, что эпизоды свистящих хрипов широко распространены среди детей раннего возраста, однако БА формируется далеко не во всех случаях [8, 9]. Таким образом, с одной стороны, дети, перенесшие один и более эпизодов ООБ, являются группой риска формирования БА, с другой стороны, врачам необходимо выявлять детей уже с манифестацией БА.

J.A. Castro-Rodríguez в 2011 году предложил внедрить в практику индекс риска астмы [4], который позволил бы сузить диагностическую группу, но в результате оказалось, что он положителен лишь у 48% больных БА. Из-за невысокой положительной прогностической ценности данного индекса и того, что примерно у трети детей с БА не отягощен семейный анамнез по атопии и нет коморбидных аллергических заболеваний [1, 3, 4, 10], для более точной и ранней диагностики БА возникла необходимость усовершенствовать существующий алгоритм путем добавления маркера или маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Так, метод индуцированной мокроты (ИМ), «пришедший» в педиатрию из взрослой службы, является безопасным, может применяться у детей любого возраста и, самое главное, несет информацию, в частности о наличии или отсутствии эозинофильного воспалительного фенотипа на уровне нижних дыхательных путей, что может помочь врачам в ранней диагностике БА и ее дальнейшей мониторинговании во время проводимой базисной терапии.

**Цель исследования:** на основании клинических данных и показателей цитологии ИМ, полученных при динамическом наблюдении за детьми группы риска развития БА, разработать схему ранней диагностики заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное когортное исследование, которое длилось с 2005 по 2015 год. Под наблюдением неодномоментно находились 54 ребенка. Метод выборки — сплошной, по мере обращения за консультацией к врачу-аллергологу МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска при условии желания родителей, чтобы их дети участвовали в исследовании, и соответствия критериям включения.

Критерии включения: один и более эпизодов ООБ в анамнезе, возраст от 1 года до 5 лет. Все дети в начале исследования и через 18 месяцев проходили обследование с определением лабораторных показателей: количества эозинофилов в общем анализе крови, уровня общего IgE крови, цитологии назального секрета (НС) и ИМ [11]. При этом диагностически значимым считалось количество эозинофилов в ИМ  $\geq 2,5\%$  [12].

Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0. Для сравнительного анализа данных при отличном от нормального распределении количественных признаков использовали непараметрический U-тест Манна — Уитни и критерий Вилкоксона. В то же время для анализа точности диагностического метода строили ROC-кривую (ROC — Receiver operating characteristic curve). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 54 обследованных детей в течение 18 месяцев БА была установлена у 25 (46,3%), из них у 22 (88%) диагноз выставлен в возрасте до 5 лет. В зависимости от манифестации БА в конце исследования пациенты были разделены на две группы: дети без БА на момент окончания исследования (первая группа,  $n = 29$ ) и дети с установленным диагнозом БА (вторая группа,  $n = 25$ ). Эти группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Для детей второй группы характерна большая частота клинических проявлений эпидермальной, растительной сенсibilизации и реакций на две и более группы аллергенов ( $p < 0,01$ ).

По количеству эпизодов ООБ в анамнезе между группами в начале исследования различий не было, за период наблюдения число детей с повторными эпизодами ООБ во второй группе стало существенно больше (в 2,6 раза), чем в первой. У детей второй группы также значительно чаще возникал синдром бронхиальной обструкции в первые двое суток от начала острой респираторной инфекции, который, как правило, сочетался с действием предполагаемого аллергена.

У 14–38% участников первой группы тоже выявлялись вышеперечисленные респираторные симптомы, характерные для БА, что могло создавать объективные трудности при постановке диагноза. Необходимо отметить, что наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у детей обеих групп существенно не различалась.

На момент начала исследования во второй группе было статистически значимо больше детей с повышенными количеством эозинофилов крови, уровнем общего IgE крови, содержанием эозинофилов НС, с количеством эозинофилов ИМ  $\geq 2,5\%$  (76% пациентов против 34,5%)

Федоров Игорь Анатольевич — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюринной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. E-mail: ifedorov@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 43.)

и  $\geq 5\%$  (52% против 17,2%). Количество эозинофилов ИМ у участников второй группы было высоким — 6% (2,4–17%), причем на момент окончания исследования отмечено его значительное возрастание — в 2 раза, до 12% (4–22%) — на фоне существенного снижения количества нейтрофилов, в то время как в первой группе количество эозинофилов ИМ значимо не изменилось.

Анализ ROC-кривых на основании данных стандартных лабораторных показателей (эозинофилы крови, уровень общего IgE крови) и количества эозинофилов ИМ у обследованных установил, что эффективным критерием диагностики БА у детей раннего возраста из групп риска по ее формированию является количество эозинофилов ИМ  $\geq 5\%$ .

Однако при выявлении количества эозинофилов ИМ  $< 5\%$  мы рекомендуем также оценивать индекс риска астмы [4]. При положительном индексе и количестве эозинофилов в ИМ в интервале от  $\geq 2,5\%$  до  $< 5\%$  вероятность диагноза БА составила 70,4%, что в 1,52 (95%-ный ДИ: 1,04–2,23) раза выше, чем вероятность диагноза БА только при положительном индексе риска астмы без оценки количества эозинофилов ИМ — 48,1%. Таким образом, мы констатируем, что данный диагностический подход позволяет значительно увеличить прогностическую ценность общепринятого индекса при его использовании именно в сочетании с определением количества эозинофилов в ИМ [13].

Важным результатом нашей работы стало и то, что при повторном выявлении у детей из группы риска прироста количества эозинофилов ИМ до 5% и выше вне зависимости от изначального показателя ( $< 2,5\%$  или  $\geq 2,5\%$ ) диагноз БА будет вероятен в 95,2% случаев.

В то же время стандартные лабораторные показатели (эозинофилы крови, общий IgE крови) на момент начала исследования были повышены у части детей, у которых сформировалась БА за время наблюдения, а также у некоторых детей без БА. Их диагностическая эффективность, по данным анализа ROC-кривых, составила лишь 61,1% и 67,0% соответственно, что говорит о невысокой абсолютной эффективности этих параметров при ранней диагностике БА, в то время как диагностическая эффективность количества эозинофилов ИМ  $\geq 5\%$  — 94,4%.

На основании полученных данных нами предложена схема ранней клинико-цитологической диагностики БА у детей дошкольного возраста с эпизодами ООБ в анамнезе (рис.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., Назарова В.В. и др. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики. *Трудный пациент*. 2017; 15(1–2): 43–52. [Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Khaled M., Kravchuk D.A., Larina V.N., Nazarova V.V. et al. Geterogennost' bronkhoostruktivnogo sindroma i bronkhial'noy astmy u detey: trudnosti diagnostiki. *Trudnyy patsiyent*. 2017; 15(1–2): 43–52. (in Russian)]
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika". М.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
3. Amin P., Levin L., Epstein T., Ryan P., LeMasters G., Khurana Hershey G. et al. Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the asthma predictive index? *J. Allergy Clin. Immunology*. 2014; 2(6): 709–15. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.08.009
4. Castro-Rodríguez J.A. The asthma predictive index: early diagnosis of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 11(3): 157–61. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283464c4a
5. Sears M.R. Predicting asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(4): 829–36. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.048
6. Fedorov I.A., Rybakova O.G. Analysis of clinical, anamnestic and laboratory data in children with asthma and children with a risk of asthma development. In: Kravets O.Ja., ed. *Selected papers of the International Scientific School "Paradigma" Winter-2016 (Varna, Bulgaria)*. Yelm; 2016: 24–31.
7. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11(1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x

Рис. Схема ранней клинико-цитологической диагностики бронхиальной астмы (БА) у детей



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы предлагаем использовать количество эозинофилов индуцированной мокроты (ИМ)  $\geq 5\%$  как доступный, воспроизводимый и эффективный (94,4%) биомаркер ранней диагностики бронхиальной астмы (БА) у детей. При получении меньшего количества эозинофилов ИМ (от  $\geq 2,5\%$  до  $< 5\%$ ) рекомендуем применять сочетание этого параметра с положительным индексом риска астмы. При таком сочетании диагноз БА будет вероятен уже в 70,4% случаев.

На основании полученных данных была предложена схема ранней диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста, которая успешно внедрена в работу врачей-аллергологов Челябинска.

Полученный практический опыт позволяет нам заключить, что разработанный алгоритм способствует ранней диагностике БА у детей дошкольного возраста и своевременному началу адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

8. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for asthma management and prevention*. URL: <http://www.ginasthma.com> (дата обращения — 14.09.2019).
9. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., Custovic A., Gern J., Lemanske R. et al. International consensus on (icon) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67(8): 976–97. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
10. Петровская М.И., Бакрадзе М.Д. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей. *Мед. совет*. 2014; 14: 39–45. [Petrovskaya M.I., Bakradze M.D. Chasto sovershayemye oshibki pri diagnostike i lechenii bronkhial'noy astmy u detey. *Med. sovet*. 2014; 14: 39–45. (in Russian)]
11. Куличков В.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Жаков Я.И., Минина Е.Е. Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. Патент 2364341 РФ № 2008116364. [Kulichkov V.I., Mizernitskiy Yu.L., Rybakova O.G., Zhakov Ya.I., Minina Ye.Ye. Sposob polucheniya indutsirovannoy mokrototy u detey dlya otsenki stepeni i kharaktera vospaleniya slizistoy bronkhov. Patent 2364341 RF № 2008116364. (in Russian)]
12. Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Куличков В.И., Минина Е.Е. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста с использованием данных цитологии индуцированной мокроты. Патент 2407451 РФ № 2009117008. [Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Kulichkov V.I., Minina Ye.Ye. Sposob diagnostiki bronkhial'noy astmy u detey ranneogo vozrasta s ispol'zovaniyem dannykh tsitologii indutsirovannoy mokrototy. Patent 2407451 RF № 2009117008. (in Russian)]
13. Федоров И.А., Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Медведева Л.В., Петрунина С.Ю. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста. Патент 2622019 РФ № 2016109306. [Fedorov I.A., Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Minina E.E., Medvedeva L.V., Petrunina S.Yu. Sposob diagnostiki bronkhial'noi astmy u detei mladshogo vozrasta. Patent 2622019 RF № 2016109306. (in Russian)]



# Уровень сывороточного периостина у детей с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы и у их здоровых сверстников

Н.В. Шахова<sup>1</sup>, Е.М. Камалтынова<sup>2</sup>, Т.С. Кашинская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Барнаул

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Томск

**Цель исследования:** изучить уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (БОС) с положительным и отрицательным индексом астмы (Asthma Predictive Index, API) и у здоровых детей 3–4 лет.

**Дизайн:** одномоментное исследование.

**Материалы и методы.** Проведено исследование уровня сывороточного периостина у детей 3–4 лет в трех независимых выборках: I выборка — дети с повторными эпизодами БОС и положительным индексом API; II выборка — дети с повторными эпизодами БОС и отрицательным индексом API; III выборка — здоровые дети. В исследовании принял участие 101 ребенок: 72 — с повторными эпизодами БОС (более 3 эпизодов за прошедшие 12 мес), 29 — здоровые дети контрольной группы. Из 72 детей с повторными эпизодами БОС у 39 был положительный индекс API, у 33 — отрицательный.

**Результаты.** Статистически значимые различия в уровне сывороточного периостина между тремя сравниваемыми группами не выявлены. Уровень сывороточного периостина составил 2,5 (1,8; 4,0) нг/мл у детей с положительным индексом API, 3,2 (1,9; 4,0) нг/мл — с отрицательным, 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл — у здоровых. Площадь под ROC-кривой для сывороточного периостина — 0,56.

**Заключение.** Результаты нашего исследования согласуются с результатами ранее опубликованных работ. Полученные данные не позволяют рассматривать сывороточный периостин как потенциальный биомаркер — предиктор развития бронхиальной астмы (БА) у детей с повторными эпизодами БОС. Однако все исследования имеют одномоментный дизайн, что не позволяет дать точную оценку диагностической ценности содержания сывороточного периостина как предиктора развития БА при повторных эпизодах БОС, для изучения которой необходимо провести лонгитудинальное исследование.

**Ключевые слова:** сывороточный периостин, дети, астма, бронхиальная обструкция, биомаркер, риск.

**Финансирование:** исследование проведено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Приказ № 88-ПК от 12.02.2018 г.).

**Вклад авторов:** Шахова Н.В. — разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Камалтынова Е.М. — обследование пациентов, обработка данных; Кашинская Т.С. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. Уровень сывороточного периостина у детей с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы и у их здоровых сверстников. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 46–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-46-50



## Serum Periostin Levels in Children with Positive or Negative Asthma Predictive Index and Healthy Age-Matched Subjects

N.V. Shakhova<sup>1</sup>, E.M. Kamaltynova<sup>2</sup>, T.S. Kashinskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University; Russian Ministry of Health, 40 Lenin Prospect, Barnaul, Russian Federation 656043

<sup>2</sup> Siberian State Medical University; Russian Ministry of Health, 2 Moscow Highway, Tomsk, Russian Federation 634050

**Objective of the Study:** To evaluate serum periostin levels in children with repeated episodes of bronchial obstruction and positive or negative Asthma Predictive Index (API), and in healthy three- and four-year-olds.

**Study Design:** This was a cross-sectional study.

**Materials and Methods:** Serum periostin levels were measured in three independent samples of children aged three to four. Group I consisted of children with repeated episodes of bronchial obstruction and positive API; Group II was made up of children with repeated episodes of bronchial obstruction and negative API; and Group III comprised healthy children. There were 101 children in all in the study: 72 with repeated bronchial obstruction (more than three episodes within the past 12 months) and 29 healthy children in the control group. Thirty-nine out of the 72 children with repeated episodes of bronchial obstruction had positive API and 33 had negative API.

Камалтынова Елена Михайловна — д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9835-1321. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>. E-mail: [elegant21@yandex.ru](mailto:elegant21@yandex.ru)

Кашинская Татьяна Сергеевна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656043, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 7151-6254. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8184-9230>. E-mail: [ardatova\\_agmu@mail.ru](mailto:ardatova_agmu@mail.ru)

Шахова Наталья Викторовна — доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории. 656043, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3290-8520. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>. E-mail: [Natalia.shakhova@mail.ru](mailto:Natalia.shakhova@mail.ru)

**Study Results:** There were no statistically significant differences in serum periostin levels among the three groups compared in the study. Serum periostin levels were 2.5 (1.8; 4.0) ng/mL in the children with positive API; 3.2 (1.9; 4.0) ng/mL in the children with negative API; and 2.7 (1.7; 3.6) ng/mL in the healthy children. The area under the ROC curve for serum periostin was 0.56.

**Conclusion:** Our findings are consistent with the data in previous publications. These data suggest that serum periostin cannot be viewed as a potential biomarker for predicting asthma in children with repeated episodes of bronchial obstruction. All of these studies, however, have been cross-sectional. This fact precludes an accurate assessment of the diagnostic value of serum periostin levels as a predictor of asthma in patients with repeated episodes of bronchial obstruction, which needs to be evaluated in a longitudinal study.

**Keywords:** serum periostin, children, asthma, bronchial obstruction, biomarker, risk.

**Financing:** The study was funded by a Rector's grant from the Altai State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health (Order No. 88-PK, dated February 12, 2018).

**Contribution:** Shakhova, N.V. created the study design, was responsible for the selection and examination of patients and for data processing, analysis, and interpretation, and wrote the manuscript. Kamaltynova, E.M. contributed to the examination of patients and data processing. Kashinskaya, T.S. participated in development of the study design and checked critically important content.

**Conflict of interests:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Kashinskaya T.S. Serum Periostin Levels in Children with Positive or Negative Asthma Predictive Index and Healthy Age-Matched Subjects. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 46–50. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-46-50

Синдром бронхиальной обструкции (БОС) на фоне инфекций нижних дыхательных путей распространен среди детей раннего возраста [1]. Около 30% детей в первые 3 года жизни имеют в анамнезе повторные эпизоды БОС, которые в большинстве случаев купируются к 6 годам [2–4]. Однако в школьном возрасте или во взрослой жизни БОС может вновь появиться после длительного периода ремиссии с последующим формированием бронхиальной астмы (БА) [5].

Известно, что повторные эпизоды БОС у детей, перенесших бронхиолит на первом году жизни, в 34–40% случаев сопровождаются развитием бронхиальной гиперреактивности и в 23–39% случаев — возникновением БА в дошкольном и школьном возрасте [6].

Для определения риска развития БА у детей раннего возраста с повторными эпизодами БОС созданы десятки клинических прогностических моделей, одной из которых является предиктивный индекс астмы (Asthma Predictive Index, API) [7, 8]. Чувствительность и специфичность индекса API как прогностической модели развития БА к 6-летнему возрасту составляют 27% и 96% соответственно [8].

Наряду с созданием клинических прогностических моделей идет поиск биомаркеров — предикторов появления БА. В качестве таких биомаркеров изучались эозинофилы крови, общий и специфические IgE, оксид азота в выдыхаемом воздухе [9]. Так, по данным систематического обзора, предикторами длительного персистирования бронхиальной обструкции, возникшей в раннем возрасте, являются эозинофилия, сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе [10].

Согласно исследованию Н.М. Anderson и соавт. [11], возрастание числа эозинофилов крови более 300 кл/мкл и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в 2-летнем возрасте в среднем втрое увеличивают шансы развития БА к 6 годам жизни.

В международном согласительном документе Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017) отмечено, что повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей раннего возраста с повторными эпизодами бронхиальной обструкции может быть предиктором возникновения БА в школьном возрасте [12].

В качестве нового биомаркера — предиктора развития БА у детей — изучается сывороточный периостин, экспрессируемый эпителиальными клетками, фибробластами и клетками гладкой мускулатуры бронхов под влиянием

Th2-опосредованных цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-13 [13, 14]. Обнаружена связь между уровнем сывороточного периостина и риском формирования БА: двукратное повышение шансов развития в 6-летнем возрасте при содержании сывороточного периостина в первые 2 года жизни > 140 нг/мл [11]. Исследования возможности использования концентрации сывороточного периостина для оценки риска появления БА у детей с повторными эпизодами БОС единичны.

**Цель исследования:** изучить уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами БОС с положительным и отрицательным индексом API и у здоровых детей 3–4 лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование уровня сывороточного периостина с формированием трех независимых выборок: I выборка — дети с повторными эпизодами БОС и положительным индексом stringent API; II выборка — дети с повторными эпизодами БОС и отрицательным индексом stringent API; III выборка — здоровые дети.

Исследование проведено с июля по ноябрь 2018 г. на клинической базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Критерии включения:

- возраст 3–4 года;
- > 3 эпизодов БОС за прошедшие 12 мес (основная группа);
- I или II группа здоровья (контрольная группа);
- информированное добровольное согласие родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии исключения:

- любое острое заболевание;
- любое заболевание сердца, почек, костей.

Повторные эпизоды БОС диагностировались на основании зафиксированных в истории развития ребенка (форма 112/у) более 3 эпизодов острого обструктивного бронхита за прошедшие 12 месяцев (с июля 2017 г. по июль 2018 г.).

Информацию о группе здоровья участников контрольной группы подтверждали на основании сведений из истории развития ребенка (форма 112/у).

В исследование включали детей 3–4 лет с более чем тремя эпизодами БОС за прошедшие 12 мес, которые наблюдались

у городского пульмонолога О.Ю. Беловой (КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1»). При формировании группы детей с БОС был применен метод простой случайной выборки. В список БОС вошли 135 детей, из которых на основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере, произведен случайный отбор 100 детей. Их родители/законные представители были приглашены по телефону принять участие в исследовании, из них 94 дали согласие на участие. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра из 94 детей 72 включили в исследование, 24 не включили в связи с несоответствием критериям включения или наличием критериев исключения.

Положительный индекс stringent API устанавливали на основании наличия одного большого критерия (врачебно-верифицированного атопического дерматита у ребенка, врачебно-верифицированной БА у матери и/или отца) или двух малых критериев (врачебно-верифицированного аллергического ринита у ребенка, эпизодов БОС вне острой респираторной инфекции, эозинофилии > 4%) [8].

Диагноз атопического дерматита верифицировали на основании модифицированных диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [15]. Наличие БА у родителей выявляли в результате их опроса во время первого визита в отделение аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7». Диагноз аллергического ринита ставили при наличии двух симптомов заболевания (ринореи, затруднения носового дыхания, зуда в полости носа, повторяющегося чихания) продолжительностью  $\geq 1$  ч при уровнях специфических IgE в крови > 0,35 кЕ/л как минимум к одному из ингаляционных аллергенов: клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоти кошки, перхоти собаки, пыльце березы, тимофеевки, полыни [16].

С целью формирования выборки здоровых детей на информационном стенде поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» было размещено объявление с приглашением принять участие в исследовании здоровых детей в возрасте 3–4 лет без хронических заболеваний (I или II группы здоровья) с указанием телефона контактных лиц. С ответственным исследователем связались родители/законные представители 31 ребенка. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра отобраны 29 детей, соответствовавших критериям включения, 2 ребенка не были включены в связи с наличием критериев исключения.

Из 101 участника исследования 57 (56,4%) — мальчики, 44 (43,6%) — девочки. Статистически значимых различий по полу и возрасту между детьми с повторными эпизодами БОС и здоровыми не было.

Средний возраст детей с повторными эпизодами БОС составил  $3,6 \pm 0,3$  года, контрольной группы —  $3,8 \pm 0,4$  года ( $p > 0,05$ ), мальчиков в группе детей с обструкцией было 40 (55,5%), в контрольной группе — 17 (58,6%) ( $p > 0,05$ ). Из 72 детей с БОС у 39 отмечен положительный индекс stringent API, у 33 — отрицательный. Клиническая характеристика участников с БОС представлена в таблице.

Взятие крови из вены для определения уровня сывороточного периостина, специфических IgE и эозинофилов проводилось однократно в объеме 5 мл в 3 пробирки (1 мл — для общего анализа крови, 3 мл — специфических IgE, 1 мл — периостина) в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

**Определение уровня сывороточного периостина.** Кровь после взятия в течение 2 ч выдерживали при комнатной

температуре (18–25 °С), далее образцы центрифугировали в течение 20 мин при 1000 об/мин. Полученную сыворотку хранили при –20 °С в течение месяца. Определение уровня сывороточного периостина проводили в лаборатории поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул) методом твердофазного ИФА (ELISA) с использованием реагентов (каталог НПО «Иммунотэкс», Россия; номер в каталоге — 9E338A6327) и по протоколам Cloud-Clone Corp. (США). Аналитическая чувствительность метода < 0,056 нг/мл, коэффициент вариации, заявленный производителем, < 10%.

**Определение специфических IgE.** Кровь после забора центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Полученную сыворотку хранили при 2–8 °С в течение не более 2 ч и затем транспортировали (в течение 20 мин) при 2–8 °С в вертикальном положении в офис лаборатории «Гемотест» (Барнаул), последующая транспортировка образцов в лабораторию «Гемотест» (Москва) осуществлялась самолетом в течение суток. Специфические IgE к шести ингаляционным аллергенам (клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоти кошки, перхоти собаки, пыльце березы, тимофеевки, полыни) определяли методом иммунофлюоресценции с реагентами серии ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Швеция) на автоматическом анализаторе Phadia ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция).

**Число эозинофилов** в венозной крови оценивали на гематологическом анализаторе Mindray BC-5800 в лаборатории КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью пакета статистических программ SAS Statistical Software, версия 9.4 (SAS Institute Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков в группах сравнения проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля), за исключением возраста, который представлен как среднее и стандартное отклонение.

Для сравнения центральных параметров групп с нормальным распределением признаков применяли t-критерий Стьюдента (возраст), для сравнения параметров с асимметричным распределением (результаты лабораторных исследований) — непараметрический критерий (U-критерий Манна — Уитни). Для сравнения частотных признаков в группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (БОС), n (%)**

Показатели	Количество пациентов (n = 72)
Бронхиальная астма у родителей	13 (18,0)
Атопический дерматит	12 (16,7)
Аллергический ринит	16 (22,2)
БОС вне острой респираторной инфекции	41 (56,9)
Эозинофилия (> 4%)	27 (37,5)
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам	16 (22,2)

Диагностическую ценность сывороточного периостина определяли путем ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC) 0,5–0,6 считали критерием неудовлетворительной информативности исследуемого показателя, 0,6–0,7 — слабой, 0,7–0,8 — удовлетворительной, 0,8–0,9 — хорошей, 0,9–1,0 — отличной информативности [17].

Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 11 от 17.10.2017 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимые различия в уровне сывороточного периостина между детьми с повторными эпизодами БОС и здоровыми не выявлены (рис. 1). Он составил 3,0 (1,8; 4,0) нг/мл у детей с БОС и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл у здоровых детей ( $p = 0,29$ ).

Для оценки диагностической эффективности концентрации сывороточного периостина проведен ROC-анализ (рис. 2). AUC — 0,56 (95%-ный ДИ: 0,41–0,68).

Рис. 1. Уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (БОС) и здоровых детей (медiana, 1-й и 3-й квартили)

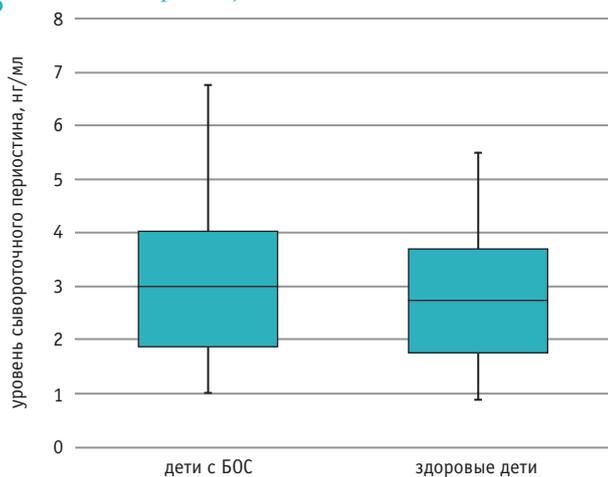
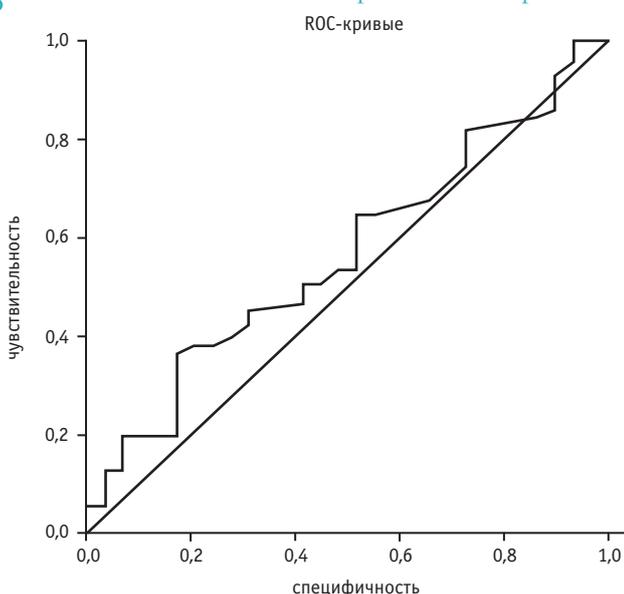


Рис. 2. ROC-анализ для сывороточного периостина



При сравнении содержания сывороточного периостина у участников с положительным и отрицательным индексом stringent API и у здоровых детей статистически значимые различия также не найдены (рис. 3). Уровень сывороточного периостина составил 2,5 (1,8; 4,0) нг/мл у детей с положительным индексом API, 3,2 (1,9; 4,0) нг/мл — с отрицательным, 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл — у здоровых детей.

### ОБСУЖДЕНИЕ

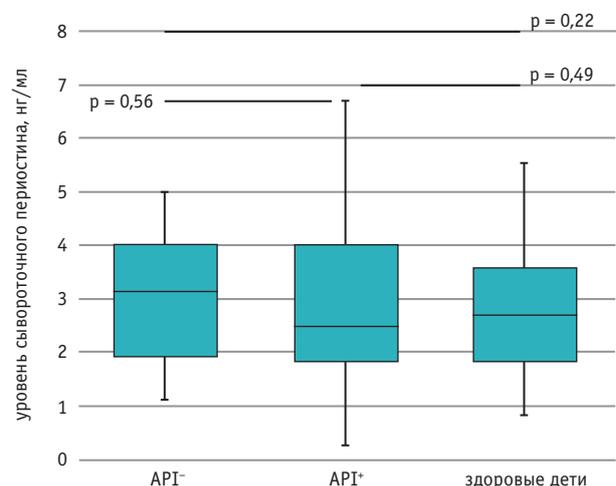
Уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами БОС с положительным и отрицательным индексом stringent API и здоровых сверстников статистически значимо не отличается.

Согласно исследованию J.A. Castro-Rodríguez и соавт. [8], почти у трети детей дошкольного возраста с повторными эпизодами БОС и положительным индексом stringent API к 6-летнему возрасту развивается БА, в связи с чем нами была выдвинута гипотеза о возможном увеличении содержания сывороточного периостина у детей этой категории. В случае его повышения можно было бы рассматривать сывороточный периостин как биомаркер — предиктор развития БА у детей с повторными эпизодами БОС. Однако наша гипотеза не подтвердилась. Статистически значимых различий в уровне сывороточного периостина между сравниваемыми группами не было.

При анализе базы данных Medline нами найдены лишь две публикации, посвященные определению уровня сывороточного периостина у детей дошкольного возраста с повторными эпизодами БОС. J.A. Castro-Rodríguez и соавт. сравнили уровень сывороточного периостина у детей с положительным и отрицательным индексом API [18]. Здоровые дети в качестве контрольной группы в этом исследовании участия не принимали. Статистически значимые различия в концентрации сывороточного периостина между двумя группами не обнаружены ( $p = 0,9$ ). При проведении ROC-анализа для сывороточного периостина AUC составила 0,50.

V. Koksai и соавт., как и мы, сравнили уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами БОС

Рис. 3. Уровень сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции с положительным и отрицательным Asthma Predictive Index (API) и у здоровых детей (медiana, 1-й и 3-й квартили)



с положительным и отрицательным индексом API и у здоровых детей младше 4 лет [19]. Статистически значимые различия также не выявлены.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования согласуются с результатами ранее опубликованных работ. Полученные данные не позволяют рассматривать сывороточный периостин как потенци-

альный биомаркер — предиктор развития бронхиальной астмы (БА) у детей с повторными эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (БОС). Однако все три исследования имеют одномоментный дизайн, что не позволяет дать точную оценку диагностической ценности содержания сывороточного периостина как предиктора развития БА при повторных эпизодах БОС, для изучения которой необходимо провести лонгитудинальное исследование.

**Благодарности:** коллектив авторов благодарит Леонова В.П., к. т. н., и сотрудников Центра «Биостатистика» за проведение статистического анализа данных, а также Белову О.Ю., пульмонолога КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1» (Барнаул), за оказанную помощь в проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Uphoff E.P., Bird P.K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A. et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ Open Res.* 2017; 3(3): pii: 00150-2016. DOI: 10.1183/23120541.00150-2016
2. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* 1995; 332(3): 133–8. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301
3. Henderson J., Granell R., Heron J., Sherriff A., Simpson A., Woodcock A. et al. Associations of wheeze phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood. *Thorax.* 2008; 63(11): 974–80. DOI: 10.1136/thx.2007.093187
4. Arshad S.H., Holloway J.W., Karmaus W., Zhang H., Ewart S., Mansfield L. et al. Cohort profile: the Isle Of Wight Whole Population Birth Cohort (IOWBC). *Int. J. Epidemiol.* 2018; 47(4): 1043–4i. DOI: 10.1093/ije/dyy023
5. Pike K., Rose-Zerilli M.J., Osvald E.C., Inskip H.M., Godfrey K.M., Crozier S.R. et al. The relationship between infant lung function and the risk of wheeze in the preschool years. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46(1): 75–82. DOI: 10.1002/ppul.21327
6. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B., Robinson P.D., Sigurbergsson F., Bjarnson R. et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV-bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010; 65(12): 1045–52. DOI: 10.1136/thx.2009.121582
7. Luo G., Nkoy F.L., Stone B.L., Schmick D., Johnson M.D. A systematic review of predictive models for asthma development in children. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2015; 15: 99. DOI: 10.1186/s12911-015-0224-9
8. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(1): 1403–6. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111
9. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4(1): 1356160. DOI: 10.1080/20018525.2017.1356160
10. Rodríguez-Martínez C.E., Sossa-Briceño M.P., Castro-Rodríguez J.A. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J. Asthma Allergy.* 2017; 10: 83–98. DOI: 10.2147/JAA.S128319
11. Anderson H.M., Lemanske R.F. Jr., Arron J.R., Holweg C.T.J., Rajamanickam V., Gangnon R.E. et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(3): 790–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033
12. Asthma guidelines. The Global Initiative for Asthma. 2017. URL: <https://ginasthma.org/2017-gina/> (дата обращения — 15.09.2019).
13. Makita K., Mikami Y., Matsuzaki H., Miyashita N., Takeshima H., Noguchi S. et al. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018; 175(1–2): 26–35. DOI: 10.1159/000485892
14. Takayama G., Arima K., Kanaji T., Toda S., Tanaka H., Shoji S. et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118(1): 98–104. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.046
15. Хаитов Р.М., ред. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита. М: РААКИ; 2013. 27 с. [Haitov R.M., red. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu atopicheskogo dermatita. M: RAAKI; 2013. 27 s. (in Russian)]
16. Bousquet J., Khailaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63(suppl. 86): S8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
17. ROC-анализ. SciCenter.online. URL: <https://scicenter.online/tehnologii-meditsine-informatsionnyie-scicenter/roc-analiz-136141.html> (дата обращения — 15.09.2019).
18. Castro-Rodríguez J.A., Atton I., Villarroel G., Serrano C.A. Serum periostin is not related to asthma predictive index. *Allergol. Immunopathol.* 2018; 46(3): 235–40. DOI: 10.1016/j.aller.2017.05.012
19. Koksal B., Aydin B., Tekindal A., Özbek Ö.Y. Serum Angiopoietin-1, Angiopoietin-2 and periostin levels in children with recurrent bronchiolitis. URL: <https://next.morressier.com/article/serum-angiopoietin1-angiopoietin2-periostin-levels-children-reccurent-bronchiolitis/5acdc661d462b8029238e0ef> (дата обращения — 15.09.2019). 

# Информационная технология «Региональный регистр бронхиальной астмы у детей»

Л.Ю. Попова, О.В. Воляник, Т.В. Вивтаненко, Г.Д. Алеманова, Е.В. Бобкова, Э.И. Мамедова

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Оренбург



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** анализ эффективности лечебно-профилактической помощи детям с бронхиальной астмой в Оренбургской области.  
**Дизайн:** наблюдательное ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Проведен мониторинг эффективности лечебно-профилактической помощи детям Оренбургской области с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы за 2017 и 2018 годы. Проанализированы гендерные показатели, тяжесть и уровень контроля заболевания, частота и тяжесть обострений, объем базисной терапии, наличие инвалидности, количество обращений за скорой медицинской помощью, обращений к педиатру и аллергологу. Исследование проводилось на базе Областного детского центра аллергологии и клинической иммунологии ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» с применением компьютерной информационной технологии (Региональный регистр).

**Результаты.** За двухлетний период зарегистрировали примерно одинаковое количество пациентов с бронхиальной астмой разной степени тяжести (2166 и 2020 детей). Данные, полученные при анализе работы Регионального регистра в период с 2017 по 2018 г., показали тенденцию позднего направления детей с бронхиальной астмой на III уровень оказания специализированной помощи, а также позднего обращения за консультацией к аллергологу. О некорректной тактике ведения детей с бронхиальной астмой свидетельствует увеличение числа обращений за скорой медицинской помощью в районах.

**Заключение.** Региональный регистр позволяет не только наблюдать структуру и динамику больных бронхиальной астмой, но и оптимизировать лекарственную терапию on-line, что дает возможность оказывать своевременную стационарную помощь при необходимости. Региональный регистр детей с бронхиальной астмой помогает осуществлять динамическое наблюдение за пациентами, прогнозировать эффективность и безопасность терапии, оптимизировать целевое льготное обеспечение лекарствами.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, регистр, информационные технологии, лечебно-профилактическая помощь.

**Вклад авторов:** Попова Л.Ю. — создание дизайн-концепции исследования; Воляник О.В. — получение, анализ, интерпретация данных; Бобкова Е.В. — анализ данных; Вивтаненко Т.В. — получение, анализ данных; Алеманова Г.Д., Мамедова Э.И. — разработка графической визуализации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Попова Л.Ю., Воляник О.В., Вивтаненко Т.В., Алеманова Г.Д., Бобкова Е.В., Мамедова Э.И. Информационная технология «Региональный регистр бронхиальной астмы у детей». Доктор.Ру. 2019; 9(164): 51–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-51-54

## The Regional Registry of Pediatric Asthma Patients: a Computer-Based Information Tool

L.Yu. Popova, O.V. Volyanik, T.V. Vivtanenko, G.D. Alemanova, E.V. Bobkova, E.I. Mamedova

Orenburg State Medical University, Russian Ministry of Health; 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation 460000

**Study Objective:** To analyze the effectiveness of prevention and treatment for asthmatic children in Orenburg Region.

**Study Design:** This was an observational, retrospective study.

**Materials and Methods:** Preventive and therapeutic services provided to children with a verified diagnosis of asthma in Orenburg Region in 2017 and 2018 were monitored for effectiveness. The following parameters were analyzed: gender, severity and control of asthma, frequency and severity of exacerbations, amount of controller medications used, disability parameters, number of emergency calls and emergency room visits, and visits to pediatricians and/or allergy specialists. The study was conducted at the Regional Pediatric Center for Allergology and Clinical Immunology at Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2 (a State Autonomous Healthcare Institution), using the Regional Registry, a computer-based information tool.

**Study Results:** Approximately the same number of pediatric patients with asthma of varying severity were identified each year (2,166 and 2,020 patients, respectively). Analysis of data obtained from the Regional Registry in 2017 and 2018 demonstrated a tendency towards late referral of asthmatic children to Level III care centers and delay in seeking allergy care. An increasing number of emergency calls and emergency room visits in regional locales suggests that pediatric asthma patients are not receiving appropriate treatment.

Алеманова Галина Дмитриевна — д. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5261-9377. E-mail: k\_pediatr@orgma.ru

Бобкова Елена Вячеславовна — ассистент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: k\_pediatr@orgma.ru

Вивтаненко Татьяна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: k\_pediatr@orgma.ru

Воляник Ольга Владимировна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1762-2828. E-mail: k\_pediatr@orgma.ru

Мамедова Эльмира Имановна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: elmira83mamedova@gmail.com

Попова Лариса Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. E-mail: k\_pediatr@orgma.ru



Original  
Paper

**Conclusion:** The Regional Registry not only allows for monitoring the characteristics of asthma patients and changes in their condition, but also helps optimize medication therapy online, which makes it possible to provide timely hospital care when necessary. The Regional Registry of Pediatric Asthma Patients helps arrange regular follow-up of such patients, predict the effectiveness and safety of treatment, and improve targeted pharmaceutical benefits programs.

**Keywords:** asthma, registry, information technologies, preventive and therapeutic services.

**Contribution:** Popova, L.Yu. created the study concept and design. Volyanik, O.V. was responsible for collection, analysis and interpretation of the data. Bobkova, E.V. contributed to data analysis. Vivtanenko, T.V. participated in data collection and analysis. Alemanova, G.D. and Mamedova, E.I. developed a visual representation of the study.

**Conflict of interests:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Popova L.Yu., Volyanik O.V., Vivtanenko T.V., Alemanova G.D., Bobkova E.V., Mamedova E.I. The Regional Registry of Pediatric Asthma Patients: a Computer-Based Information Tool. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 51–54. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-51-54

В здравоохранении Российской Федерации ориентация на реальную клиническую практику способствует активному внедрению информационных технологий и повышению результативности лечения различных заболеваний. Одним из инструментов являются регистры, которые показали высокую эффективность в решении большого количества организационных и исследовательских вопросов. Возможности регистра пациентов с определенной нозологией позволяют собрать информацию о безопасности лекарств, о клинической эффективности подобранной терапии, а также проанализировать результаты применения различных схем лечения.

Кроме того, регистры пациентов становятся источниками проспективных фармакоэкономических данных, например, таких как добавленные годы жизни, субъективная оценка качества жизни пациентов, эффективность использования ресурсов здравоохранения. Возможность длительного ведения регистра помогает оценить отдаленные результаты дорогостоящей терапии, что принципиально отличает регистр от клинических исследований. С позиции эпидемиологии регистр больных трактуется следующим образом: региональный регистр — это проспективное обсервационное (наблюдательное) когортное исследование пациентов с конкретной болезнью, определенным фактором риска или одинаковым клиническим состоянием [1, 2].

Один из федеральных проектов, регламентированный Приказом МЗ РФ № 727 «Об органе, осуществляющем ведение Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелодисплазией, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей», положил начало разработке федеральных регистров. Сейчас в системе здравоохранения Российской Федерации функционируют регистры различного уровня: Регистр онкологических больных, Регистр больных сахарным диабетом, — нормированные приказами Министерства здравоохранения РФ.

Таким образом, предпосылкой для масштабного развития регистров пациентов с различными нозологиями является их практическая необходимость. Примером регионального регистра пациентов служит Регистр пациентов с рассеянным склерозом, разработанный Республиканским клинико-диагностическим центром по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Лидирующие позиции заболеваний бронхолегочной системы в структуре заболеваемости и смертности детей в Российской Федерации обуславливают необходимость создания регистра этих нозологий. Наше внимание будет сосредоточено на Региональном регистре бронхиальной астмы у детей Оренбургской области, так как статистика

по бронхиальной астме в Оренбургской области остается неутешительной.

Во всем мире регистрируется рост ее распространенности не только у взрослых, но и у детей. В 2017 г. в России официально зарегистрированы 1 406 493 больных с бронхиальной астмой. Однако, по оценкам специалистов, их численность в 5–6 раз превышает данные официальной статистики и составляет приблизительно 10 млн. К 2025 г. ожидается увеличение числа таких пациентов приблизительно на 100 млн.

Бронхиальная астма была и остается актуальной медико-социальной проблемой, так как она поражает людей различных возрастных групп, увеличивает расходы бюджета здравоохранения и снижает качество жизни пациентов. Актуальность создания регистров пациентов с бронхиальной астмой обусловлена и тем, что имеются различия в подходах к их лекарственной обеспеченности [3, 4].

В марте 2016 г. на базе федеральных центров Российской Федерации при поддержке Российского респираторного общества, Союза педиатров России и Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов было принято решение о запуске пилотной программы «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» для регистрации взрослого и детского населения с этим заболеванием в России. Основные задачи пилотного проекта:

- контроль маршрутизации пациентов;
- контроль преемственности ведения больных при переходе из детской системы во взрослую;
- оценка контроля болезни.

Поставленные задачи при условии их корректного выполнения увеличат эффективность диагностики и лечения бронхиальной астмы, что повысит качество жизни больных [5, 6].

В Оренбургской области Региональный регистр пациентов с бронхиальной астмой был создан в 2017 г. Он включает в себя паспортные данные, клинический диагноз, тяжесть и степень контроля заболевания, частоту и тяжесть обострений, объем базисной терапии, наличие инвалидности, число дней госпитализации, количество обращений за скорой медицинской помощью и ряд других параметров [7, 8].

**Цель исследования:** анализ эффективности лечебно-профилактической помощи детям с бронхиальной астмой с помощью программы регионального регистра.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен мониторинг эффективности лечебно-профилактической помощи детям Оренбургской области с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы за 2017 и 2018 годы. Проанализированы гендерные показатели, тяжесть и уровень контроля заболевания, частота

и тяжесть обострений, объем базисной терапии, наличие инвалидности, количество обращений за скорой медицинской помощью, обращений к педиатру и аллергологу. Исследование проводилось на базе Областного детского центра аллергологии и клинической иммунологии ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» с применением компьютерной информационной технологии (Региональный регистр).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

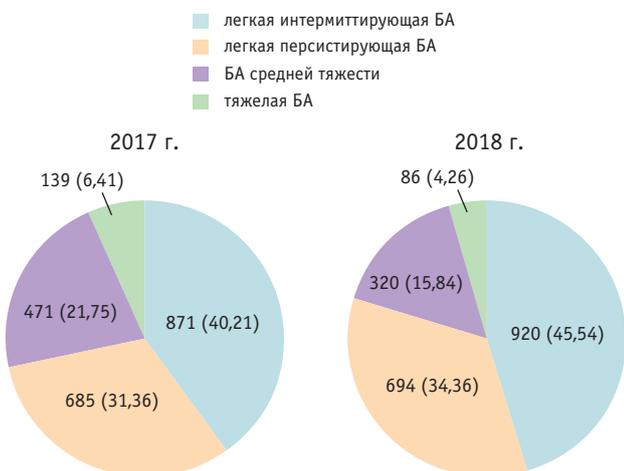
За двухлетний период зарегистрировали примерно одинаковое количество пациентов с бронхиальной астмой разной степени тяжести (2166 и 2020 детей). При динамическом наблюдении в 2017–2018 гг. не выявили динамику в гендерных показателях: мальчиков было 1392 (64,3%) и 1309 (64,8%), девочек — 774 (35,7%) и 711 (35,2%) соответственно. Анализ показал, что улучшилась ранняя диагностика заболевания в Оренбургской области, т. к. в 2018 г. на 2,3% выросло количество пациентов с впервые выявленной бронхиальной астмой. Вместе с тем в сравнении с 2017 г. снизилось на 2,1% число детей-инвалидов с бронхиальной астмой, что, возможно, связано с правильной и своевременной коррекцией базисной терапии.

В 2018 г. доля детей с легкой интермиттирующей и персистирующей бронхиальной астмой увеличилась по сравнению с таковой в 2017 г., а доля детей с астмой средней тяжести уменьшилась (рис. 1).

Отрицательной тенденцией стало снижение количества посещений аллерголога за два года. Так, в 2018 г. у аллерголога проконсультировались 385 (41,85%) детей с легкой интермиттирующей бронхиальной астмой, 337 (48,56%) с легкой персистирующей, 161 (50,31%) с астмой средней тяжести, 52 (60,47%) ребенка с тяжелой.

Педиатра в 2017 и 2018 гг. посетили 727 (83,47%) и 753 (81,85%) пациента с легкой интермиттирующей бронхиальной астмой соответственно, 602 (87,88%) и 633 (91,21%) с легкой персистирующей, 423 (89,8%) и 282 (88,13%) с астмой средней тяжести, 123 (91,8%) и 70 (90,9%) с тяжелой степенью заболевания. Эти данные свидетельствуют о том, что дети с бронхиальной астмой в основном наблюдались педиатром по месту жительства и редко посещали специалиста-аллерголога.

Рис. 1. Распределение пациентов с бронхиальной астмой (БА) по степеням ее тяжести в 2017 и 2018 гг., n (%)



Пациентов, получавших базисную терапию более года, в 2017 г. было 357 (16,48%), в 2018 г. — 329 (16,29%).

По данным за 2017 г., достигли хорошего контроля заболевания 723 (83,01%) детей с легкой интермиттирующей бронхиальной астмой, 430 (62,77%) с легкой персистирующей, 176 (37,37%) с заболеванием средней тяжести, 1 (0,72%) человек с тяжелой астмой. В 2018 г. получены аналогичные результаты.

Стационарное лечение в условиях отделения пульмонологии Областного детского центра аллергологии и клинической иммунологии ГАУЗ «ОКБ № 2» в 2017 и 2018 гг. понадобилось преимущественно детям с бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелой (рис. 2). В 2018 г. возросло число пациентов, обратившихся за скорой медицинской помощью, по сравнению с таковым в 2017 г. (рис. 3).

Работа Регионального регистра позволила провести коррекцию базисной терапии бронхиальной астмы у детей благодаря консультации врача-аллерголога кабинета Регистра on-line. Так, в 2018 г. стало больше, чем в 2017 г., детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой и астмой средней тяжести, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), и меньше таких детей с тяжелой астмой. Количество больных с астмой средней тяжести, получавших комбинированные препараты (ИГКС + β2-агонисты длительного действия), снизилось, а с бронхиальной астмой тяжелой степени — возросло (рис. 4, 5).

Рис. 2. Количество пациентов с бронхиальной астмой (БА), получивших стационарное лечение в 2017 и 2018 гг., n (%)

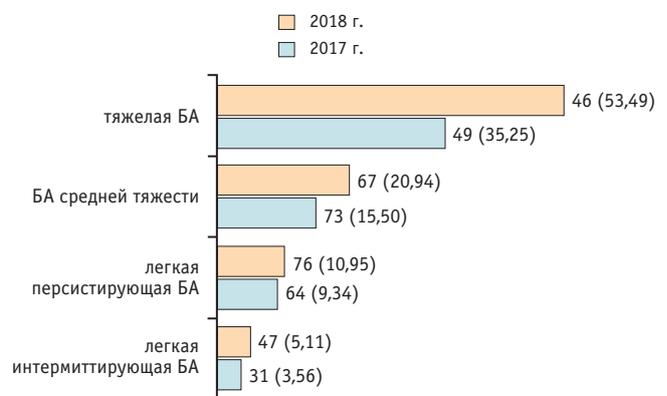


Рис. 3. Количество пациентов с бронхиальной астмой (БА), обратившихся за скорой медицинской помощью в 2017 и 2018 гг., n (%)

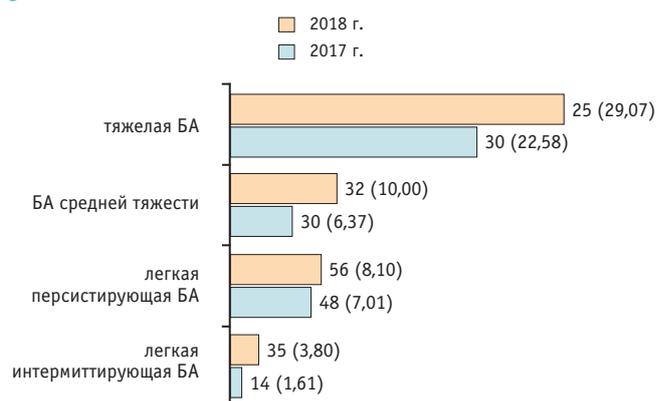
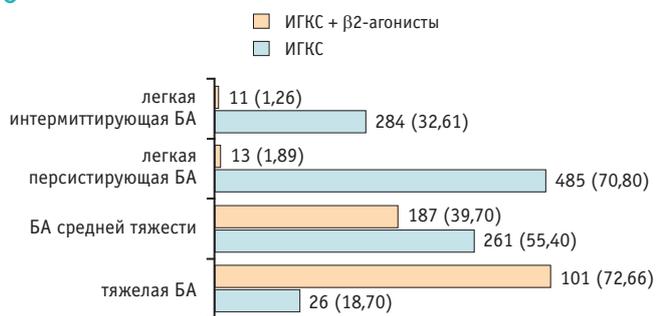


Рис. 4. Количество пациентов с бронхиальной астмой (БА), получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их комбинации с  $\beta$ 2-агонистами длительного действия, в 2017 г., n (%)

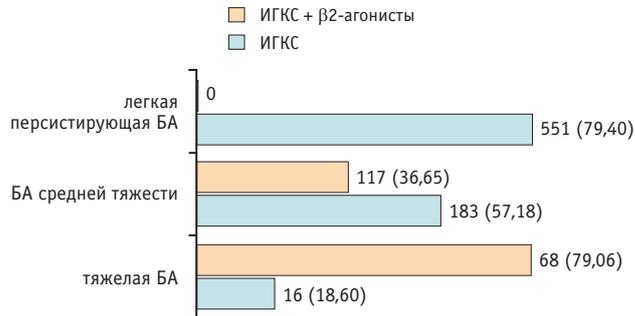


**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Региональный регистр позволяет не только наблюдать структуру и динамику больных бронхиальной астмой, но и оптимизировать лекарственную терапию on-line, что дает возможность оказывать своевременную стационарную помощь при необходимости. Региональный регистр детей с бронхиальной астмой помогает осуществлять динамическое наблюдение за пациентами, прогнозировать эффективность и безопасность терапии, оптимизировать целевое льготное обеспечение лекарствами.

За два года работы Регистра (2017, 2018) выявлено позднее направление детей с бронхиальной астмой на ста-

Рис. 5. Количество пациентов с бронхиальной астмой (БА), получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их комбинации с  $\beta$ 2-агонистами длительного действия, в 2018 г., n (%)



ционарное лечение и специализированный консультативный прием к врачу-аллергологу. Увеличение числа обращений за скорой медицинской помощью в районах, по данным Регистра, свидетельствует о недостаточном контроле бронхиальной астмы или ошибках в ведении этих больных участковым педиатром. Отмечается тенденция отказа от базисных препаратов в пользу ситуационной терапии приступов.

Таким образом, даже предварительный анализ данных Регистра позволяет оценить ситуацию с бронхиальной астмой в целом, а также выявить тенденции, связанные с внедрением современных подходов к терапии этого тяжелого заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Newby C., Heaney L.G., Menzies-Gow A., Niven R.M., Mansur A., Bucknall Ch. et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One*. 2014; 9(7): e102987. DOI: 10.1371/journal.pone.0102987
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; 6: 87–93. [Arkipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Kontrol' nad bronkhial'noi astmoi v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya NIKA. *Pul'monologiya*. 2011; 6: 87–93. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93
- Mansur A.H., Srivastava S., Mitchell V., Sullivan J., Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: study of efficacy and safety. *Respir. Med*. 2017; 124: 36–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.008
- Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000; 320(7246): 1368–79. DOI: 10.1136/bmj.320.7246.1368
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестн. РАМН*. 2015; 70(1): 41–6. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Gevorkyan A.K., Alekseeva A.A., Petrovskaya M.I. Aktual'nye voprosy diagnostiki pishchevoi allergii v pediatricheskoj praktike. *Vestn. RAMN*. 2015; 70(1): 41–6. (in Russian)]
- Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Первая отечественная информационная система — база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(1): 18–21. [Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Antonova E.V., Smirnov V.I. Pervaya otechestvennaya informatsionnaya sistema — baza dannykh klinicheskikh sluchaev patsientov detskogo vozrasta s persistiruyushchei bronkhial'noi astmoi. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015; 12(1): 18–21. (in Russian)]
- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016. URL: <http://www.ginasthma.org> (дата обращения — 15.08.2019).
- Новик Г.А., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(2): 190–6. [Novik G.A., Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. Priverzhennost': rol' v dostizhenii kontrolya nad bronkhial'noi astmoi u detei. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015; 12(2): 190–6. (in Russian)]

ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	СД	— сахарный диабет
ДИ	— доверительный интервал	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ИЛ	— интерлейкин	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ИМТ	— индекс массы тела	ЦНС	— центральная нервная система
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЧСС	— частота сердечных сокращений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МНО	— международное нормализованное отношение	СРБ	— С-реактивный белок
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	Ig	— иммуноглобулин
		SD	— standard deviation (стандартное отклонение от среднего значения)

## ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»\*

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск.

2. К рукописи должно прилагаться направление от учреждения за подписью руководителя либо его заместителя, в Приложении которого должно быть согласие на публикацию, заверенное подписями всех авторов. Оно должно содержать:

- название рукописи;
- сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения, его полное и краткое наименование), индекс, адрес места работы, eLIBRARY.RU SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
- номер телефона автора, ответственного за переписку;
- сведения об источниках финансирования (при их наличии);
- указание на отсутствие конфликта интересов;
- вклад каждого автора в подготовку рукописи.

3. На первой (титульной) странице приводятся название статьи, инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения).

4. Максимальный объем рукописи: для описания клинического случая или обмена опытом — 20 000 знаков с пробелами; для исследования — 25 000 знаков с пробелами; для обзора — 35 000 знаков с пробелами.

5. В резюме необходимо выделять следующие разделы:

- для исследования:
  - «Цель исследования»;
  - «Дизайн» (рандомизированное, сравнительное и т. д.);
  - «Материалы и методы»;
  - «Результаты» (с указанием конкретных данных и их статистической значимости);
  - «Заключение»;
- для обзора/описания клинического случая или обмена опытом:
  - «Цель обзора»/«Цель статьи»;
  - «Основные положения»;
  - «Заключение».

После резюме приводятся ключевые слова: от трех до пяти слов или словосочетаний, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. После приводится информация о вкладе каждого автора.

6. Структура рукописи должна соответствовать типу научной работы.

- Для исследования:
  - введение;
  - цель исследования;
  - дизайн;
  - материалы и методы: сведения об организации, на базе которой проводили исследование, о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериях включения и исключения), о методиках проведения измерений, о способах представления и статистической обработки данных; информация о подписании участниками исследования (их родителями или доверенными лицами) информированного согласия и одобрение протокола исследования локальным этическим комитетом; при изложении методов исследования с участием животных — подтверждение соблюдения правил проведения работ, этических норм и правил обращения с животными, принятых в РФ;
  - результаты (только собственные данные);
  - заключение.
- Для обзора: обзор не имеет четкой структуры, но необходимо выделить в нем заключение, также желательно деление на разделы в зависимости от предмета статьи.
- Для описания клинического случая или обмена опытом:
  - введение;
  - описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз;
  - заключение.

7. Текст рукописи необходимо привести в соответствие с правилами журнала:

- для лекарственных средств обязательно указываются МНН;
- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании.

\* С полным перечнем требований к рукописям можно ознакомиться на сайте [journaldoctor.ru](http://journaldoctor.ru).