

18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

20
лет

DOCTOR.RU
PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 3 (2022)

M.V. KHANDY

For an interview with
Honoured Scientist of
the Sakha (Yakutia) Republic,
Professor at the Chair of Child
Disease Propaedeutics, Medical
Institute of M.K. Ammosov
North-Eastern Federal University
see pages 4–5

Ханды Мария Васильевна

Интервью с заслуженным
деятелем науки Республики
Саха (Якутия), профессором
кафедры пропедевтики
детских болезней СВФУ
имени М.К. Аммосова
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 3 (2022)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Педиатрия.
Том 21, № 3 (2022)

18+

Основан в 2002 году

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

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2020 — 0,652

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

Научные редакторы
Витебская А.В., к. м. н.
Гирш Я.В., д. м. н., профессор
Жолобова Е.С., д. м. н.
Колосова Н.Г., к. м. н.
Кураева Т.Л., д. м. н., профессор
Подчерняева Н.С., д. м. н.
Ревякина В.А., д. м. н., профессор
Студеникин В.М., д. м. н., профессор
Файзуллина Р.А., д. м. н., профессор
Эрдес С.И., д. м. н., профессор

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

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

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

Выпускающий редактор
Козьявкина А.В., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Литературные редакторы
Гагальчий О.П., Куртик Е.Г.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

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

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

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

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

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.)

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

■ — на правах рекламы

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

Полные тексты статей доступны
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 08.04.2022

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский съезд, д. 2

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 7 500 адр.

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 21, № 3 (2022)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Ханды М.В.:** «Результаты нашей деятельности помогают сохранить здоровье детей в экстремальных условиях Севера»

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 6–11 **Щадящие методы терапии осложненных внебольничных пневмоний**
В.К. Таточенко
- 12–16 **Новые возможности ирригационной терапии для профилактики респираторных заболеваний у детей**
Геппе Н.А., Озерская И.В., Великорецкая М.Д., Колосова Н.Г., Валиева С.И., Шитова А.Д., Тимофеев Ю.С., Крылова Н.А.
- 17–21 **Противопневмококковая вакцинация детей с хронической кардиальной патологией**
Курдуп М.К., Галицкая М.Г., Давыдова И.В., Фисенко А.П., Басаргина Е.Н., Макарова С.Г.

РЕВМАТОЛОГИЯ

- 22–27 **Адалimumаб в терапии увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом**
Атабаева М.В., Барановская Е.В., Бербенюк А.П., Попова Е.Ю., Афонина Е.Ю., Жолобова Е.С.
- 28–33 **Артериит Такаюсу у детей: особенности клинического течения в дебюте болезни**
Подзолкова В.А., Лыскина Г.А., Шпитонкова О.В., Костина Ю.О.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 34–39 **Динамика постпрандиальной гликемии у подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих сверхбыстродействующий инсулин аспарт**
Платонов В.В., Дубинина Т.А., Патракеева Е.М., Скородок Ю.Л., Казаченко Н.В., Туркунова М.Е.
- 40–44 **Влияние избыточного веса на качество жизни детей 10–16 лет**
Ревенко Н.Е., Долапчиу Е.В.
- 45–49 **Проблема обеспеченности витамином D у детей с ожирением**
Ефременкова А.С., Крутикова Н.Ю.
- 50–53 **Эффективность и безопасность инсулина сверхдлительного действия деглудек в достижении компенсации сахарного диабета 1 типа у детей**
Поляков В.К., Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Шагиров А.А., Компаниец О.В., Дронова Е.Г.
- 54–57 **Сочетание сахарного диабета 1 типа с ювенильным идиопатическим артритом у подростка**
Пушкарева О.С., Аксёнов А.В., Изюрова Н.В., Клепалова В.В., Пермякова О.Ю.

НЕВРОЛОГИЯ

- 58–65 **Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра**
Касанаве Е.В., Хачатрян Л.Г., Каминская Т.С., Геппе Н.А., Вадиян Д.Е., Манукян М.С.
- 66–71 **Фармакотерапия и комPLEMENTАРНОЕ лечение астенического синдрома у детей**
Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Веселова О.Ф., Крысенко Л.В., Костюченко Ю.Р.

НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

- 72–75 **Влияние двигательной активности на физическое развитие детей и подростков до и во время пандемии COVID-19**
Крылова О.В., Бокарева Н.А., Пивоваров Ю.П.

Doctor.Ru

PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 3 (2022)

INTERVIEW

- 4–5 **Professor M.V. Khandy:** “The results of our activities help preserving children’s health in the extreme weather conditions of the North”

PULMONOLOGY

- 6–11 **Pain-sparing Therapy Methods of Complicated Community Acquired Pneumonia in Children**
V.K. Tatochenko
- 12–16 **New Possibilities of Irrigation Therapy for the Prevention of Respiratory Diseases in Children**
N.A. Geppe, I.V. Ozerskaia, M.D. Velikoretskaya, N.G. Kolosova, S.I. Valieva, A.D. Shitova, Yu.S. Timofeev, N.A. Krylova
- 17–21 **Pneumococcal Vaccination of Children with Chronic Heart Disease**
M.K. Kurdup, M.G. Galitskaya, I.V. Davydova, A.P. Fisenko, E.N. Basargina, S.G. Makarova

RHEUMATOLOGY

- 22–27 **Adalimumab in the Therapy of JIA-Associated Uveitis**
M.V. Atabaeva, E.V. Baranovskaya, A.P. Berbenyuk, E.Yu. Popova, E.Yu. Afonina, E.S. Zholobova
- 28–33 **Takayasu Arteritis in Children: Features of the Clinical Course in the Onset**
V.A. Podzolkova, G.A. Lyskina, O.V. Shpitonkova, Yu.O. Kostina

ENDOCRINOLOGY

- 34–39 **Postprandial Glucose in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Treated with Ultra-Rapid Insulin Aspart**
V.V. Platonov, T.A. Dubinina, E.M. Patrakeeva, Yu.L. Skorodok, N.V. Kazachenko, M.E. Turkunova
- 40–44 **The Impact of Overweight on the Quality of Life of Children Aged 10 to 16 Years Old**
N.E. Revenko, E.V. Dolapchiu
- 45–49 **Problem of Vitamin D Levels in Obese Children**
A.S. Efremenkova, N.Yu. Krutikova
- 50–53 **Efficacy and Safety of Ultra-long-acting Insulin Degludec in the Achievement of Good Disease Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus**
V.K. Poliakov, N.V. Bolotova, N.Yu. Filina, A.A. Shagirov, O.V. Kompaniets, E.G. Dronova
- 54–57 **Type 1 Diabetes Mellitus and Juvenile Idiopathic Arthritis in an Adolescent**
O.S. Pushkareva, A.V. Aksenov, N.V. Izyurova, V.V. Klepalova, O.Yu. Permyakova

NEUROLOGY

- 58–65 **Somatic Features and Diet Therapy of Children with Delays in Psychospeech Development of the Autism Spectrum**
E.V. Kasanave, L.G. Khachatryan, T.S. Kaminskaya, N.A. Geppe, D.E. Vadiyan, M.S. Manukyan
- 66–71 **Pharmacotherapy of Asthenic Syndrome in Children**
T.V. Potupchik, L.S. Evert, O.F. Veselova, L.V. Krysenko, Yu.R. Kostyuchenko

CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 72–75 **Influence of Motion Activity on the Physical Development of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic**
O.V. Krylova, N.A. Bokareva, Yu.P. Pivovarov

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Pediatrics.
Vol. 21, No. 3 (2022)

18+

Founded in 2002

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

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2020): 0.652

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Pediatrics

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

Science Editors:

A.V. Vitebskaya, Candidate of Medical Sciences

Ya.V. Girsh, Professor, Doctor of Medical Sciences

E.S. Zholobova, Professor, Doctor of Medical Sciences

N.G. Kolosova, Candidate of Medical Sciences

T.L. Kuraeva, Professor, Doctor of Medical Sciences

N.S. Podchernyaeva, Doctor of Medical Sciences

V.A. Revyakina, Professor, Doctor of Medical Sciences

V.M. Studenikin, Professor, Doctor of Medical Sciences

R.A. Faizullina, Professor, Doctor of Medical Sciences

S.I. Erdes, Professor, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,

proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Journal Director

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

Publishing Editor

A.V. Koz'yavkina, a.koz'yavkina@journaldoctor.ru

Literary Editors

O.P. Gagalchiy, E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

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

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

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

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

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

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

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

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

Subscription index of the journal in the United

Catalogue “The Russian Press”:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 08.04.2022

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 7,500 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., 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
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Гепле Н.А., 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
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

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

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

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., 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
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., 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., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

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

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

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Результаты нашей деятельности помогают сохранить здоровье детей в экстремальных условиях Севера»



Ханды Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», профессор.

Автор более 400 научных работ, 34 учебно-методических и учебных пособий, под ее руководством защищены 15 кандидатских диссертаций.

Заслуженный работник здравоохранения и почетный работник высшего профессионального образования РФ, заслуженный деятель науки и отличник здравоохранения Республики Саха (Якутия), член лиги «Женщины-ученые Якутии».

— **Уважаемая Мария Васильевна, как Вы стали врачом? Кто были Ваши учителя?**

— Мой путь в медицину начался с Благовещенского государственного медицинского института. В начале профессионального пути я проработала 3 года педиатром в одном из дальних районов родной Республики Саха, но вскоре мне стало ясно, что нужна более серьезная подготовка по педиатрии, и я решила продолжить учебу.

Мне выпало огромное счастье поступить в клиническую ординатуру по педиатрии на кафедру детских болезней Первого МОЛМИ им. И.М. Сеченова (ныне Сеченовский Университет). В то время кафедру возглавляла академик АМН СССР, профессор Юлия Фоминична Домбровская — выдающийся ученый и блестящий педагог. Вспоминаю клинические обходы академика Ю.Ф. Домбровской, профессора Е.В. Ковалевой, замечательные лекции доцента С.А. Баяндиной, наставничество З.А. Данилиной, Н.М. Чирешкиной, каждая из них передала мне часть своих знаний.

Связь с кафедрой детских болезней Сеченовского Университета продолжается по сей день. Под руководством заведующей кафедрой, профессора Н.А. Геппе проводится большая работа по подготовке научно-педагогических медицинских кадров Республики Саха. Врачи защищают диссертации, благодаря научной деятельности в практику здравоохранения республики внедря-

ются современные методы исследования и лечения.

— **Вы более 60 лет занимаетесь вопросами сохранения здоровья детей Крайнего Севера, принимали участие в развитии педиатрической науки. Кому Вы передали свой опыт? Какие научные и исследовательские достижения, личные и Ваших учеников, Вы бы отметили?**

— После окончания клинической ординатуры я стала ассистентом кафедры педиатрии медико-лечебного факультета Якутского государственного университета (ныне — кафедра пропедевтики детских болезней СВФУ имени М.К. Аммосова), где работаю по настоящее время. Затем я поступила в заочную аспирантуру кафедры детских болезней Первого МОЛМИ им. И.М. Сеченова и в 1973 г. защитила кандидатскую диссертацию. С этого момента началась моя деятельность совместно с коллегами, доцентами Н.Н. Барашковой, В.А. Павловым, по созданию учебно-методической базы на кафедре педиатрии и формированию системы обучения детских врачей в условиях Крайнего Севера.

На нашу кафедру требовались преподаватели с ученой степенью. Началась масштабная подготовка научных и педагогических кадров. После того как я защитила докторскую диссертацию, в СВФУ имени М.К. Аммосова открылась аспирантура, и первой ее выпускницей стала моя ученица — Надежда Валерьевна Саввина, успешно защи-

тившая кандидатскую диссертацию. Сегодня профессор Н.В. Саввина заведует кафедрой «Общественное здоровье и здравоохранение, общая гигиена и биоэтика» Медицинского института СВФУ имени М.К. Аммосова, имеет свою научную школу, успешно готовит специалистов общественного здоровья и организаторов здравоохранения. В числе моих учеников, кроме сотрудников нашего факультета, имеются практические врачи Минздрава республики.

В последнюю четверть века в научной школе «Региональные особенности физиологии и патологии детского возраста в условиях Севера», которой я руковожу, был проведен ряд научных исследований, касающихся физического развития проживающих в республике детей и подростков, особенностей фосфорно-кальциевого обмена у подростков с нарушениями осанки в условиях Севера, влияния отрицательных экологических факторов на здоровье детей алмазодобывающего региона, особенностей и характера питания детей раннего возраста в условиях Якутии, роли продуктов местного животноводства в восстановительных процессах у юных спортсменов после соревновательных и тренировочных нагрузок. Изучены также распространенность, факторы риска и клинические особенности бронхиальной астмы, геморрагического васкулита, малых аномалий сердца, патологий неонатального периода, хронического вирусного гепатита.

У больных геморрагическим васкулитом (болезнью Шенлейна — Геноха, БШГ)

обнаружено персистирование медленнотекущих внутриклеточных инфекций на фоне неблагоприятного преморбидного фона. В условиях Севера преобладают смешанные формы БШГ с выраженным генерализованным кожным и тяжелым абдоминальным синдромами. Исход БШГ зависит от клинической формы, степени тяжести процесса, от сроков и характера стартовой терапии.

По данным впервые проведенного в Республике Саха эпидемиологического исследования бронхиальной астмы среди детей в рамках программы ISAAC, ее распространенность составила 2,6%, что значительно превышает показатель официальной статистики. В преобладающем числе случаев отмечено тяжелое течение заболевания. Дети из-за суровых климатических условий в течение 6–7 месяцев находятся в закрытых помещениях, в связи с чем у них преобладает сенсibilизация к бытовым (54%) и эпидермальным аллергенам (41%). Выявлена высокая частота сочетаний atopического дерматита (31,2%) и аллергического ринита (63%).

При изучении распространенности табакокурения в республике среди подростков 13–17 лет, по данным экспресс-теста, курящих оказалось в 2,5 раза больше, чем при анкетировании.

Мы изучили морфофункциональную характеристику состояния здоровья юных спортсменов и эффективность влияния пантовой массы северного оленя на восстановительные процессы организма. Курсовое применение электрофореза с пантовой массой во время учебно-тренировочных сборов подготовительного этапа спортивного цикла приводит к быстрому восстановлению организма спортсменов после нагрузок.

Результаты нашей деятельности помогают сохранить здоровье детей в экстремальных условиях Севера.

— Есть ли различия в структуре и частоте наиболее распространенных заболеваний у детей центральной России и Якутии?

— Больших различий нет, за исключением большей частоты острых бронхолегочных заболеваний в период сезонных подъемов респираторно-вирусных инфекций.

— Каковы демографическая ситуация и рождаемость в Якутии в настоящий момент?

— Демографическая ситуация постепенно улучшается. Об этом свидетельствуют статистические данные Минздрава

Республики Саха за 2020 год. Рождаемость (на 1000 родившихся) — 13,2, смертность — 9,3, естественный прирост — 4,1, младенческая смертность — 5,1.

Есть ряд критериев, по которым можно судить о состоянии здравоохранения, один из которых — младенческая смертность. За последние три десятилетия она в Якутии снизилась. В улучшении демографической ситуации и здоровья детей, безусловно, огромную роль сыграли открытие перинатального и педиатрического центров в республике, педиатрического факультета в СВФУ имени М.К. Аммосова, научно-методическая и практическая помощь ведущих российских медицинских вузов и клиник.

— По Вашей инициативе организована детская ревматологическая служба в Республике Саха, созданы ревматологические кабинеты в детских поликлиниках г. Якутска. Какие успехи достигнуты в профилактике и лечении ревматических заболеваний у детей региона? Какие инновационные методы применяются?

— К моменту моего возвращения в Якутск после клинической ординатуры организация ревматологической службы в регионе была в зачаточном состоянии. Решено было начать с создания ревматологических кабинетов в республике. Благодаря бициллинопрофилактике и трехэтапному лечению «поликлиника — стационар — санаторно-курортное лечение» острая ревматическая лихорадка была практически повсеместно ликвидирована. Но хочу отметить, что в настоящее время у 80% детей республики при первичном поступлении в специализированное отделение Национального центра констатируют уже сформировавшийся порок сердца, что связано с поздней диагностикой из-за изменения клинической картины острой ревматической лихорадки. Таким образом, эта болезнь в Якутии до сих пор остается актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения.

С 2005 г. для лечения тяжелых больных с ювенильными артритом в республике успешно применяют новый класс препаратов — моноклональные антитела. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов позволило облегчить течение болезни, увеличить частоту ремиссий, отсрочить процесс инвалидизации, повысить качество жизни больных. У детских ревматологов республики появилась возможность для проведения дифференцированной таргетной персонализированной терапии

тяжелых пациентов с ревматическими заболеваниями.

— В сфере Ваших научных интересов — изучение, сохранение и восстановление физического развития детей и подростков. Как давно Вы занимаетесь этим? Какие реабилитационные мероприятия организуют для маленьких пациентов, перенесших COVID-19?

— Проблемой физического развития детей и подростков мы занимаемся уже в течение 40 лет. Проводим мониторинг показателей с учетом возраста, этнических особенностей и региона проживания. Разрабатываем региональные нормативы физического развития детей разных этнических групп.

С середины 2021 г. дети и подростки начали болеть новой коронавирусной инфекцией. Все пациенты, перенесшие COVID-19, проходят комплексную медицинскую реабилитацию в стационарных условиях, в Республиканском центре медицинской реабилитации и спортивной медицины. При этом используются методы психо- и механотерапии, лечебной физкультуры, а также мануальной и рефлексотерапии.

— В Якутске построен крупный многофункциональный медицинский центр, предназначенный не только для лечения больных, но и для обучения студентов. Какие методы используются при подготовке будущих специалистов?

— Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины — современное медицинское учреждение для оказания высококвалифицированной специализированной помощи населению республики. Больница оснащена новейшими техническими средствами и медицинским оборудованием.

Центр является также клинической базой медицинских учебных и научных учреждений, местом для повышения квалификации врачей и среднего медицинского персонала. В нем обучаются студенты 2–6 курсов Медицинского института СВФУ имени М.К. Аммосова. Студенты 4–6 курсов занимают в отделениях больницы, им открыт доступ к медицинским документам больных, совместно с кураторами они присутствуют на обходах лечащих врачей и консультируются по поводу современных методов исследований и лечения.

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



Щадящие методы терапии осложненных внебольничных пневмоний

В.К. Таточенко

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: привлечь внимание педиатров и детских хирургов к возможности сокращения объема инвазивных вмешательств у детей с осложненными пневмониями.

Основные положения. В лечении ребенка, помимо основной задачи — вылечить заболевание, немаловажную роль играет снижение травматичности лечения, по формулировке Всемирной организации здравоохранения, оно должно быть children-friendly. Этой задаче соответствовали исследования в России, подтвердившие возможность только антибактериального лечения большинства деструктивных пневмоний с хорошими исходами. В статье мы приводим и три собственных клинических наблюдения, демонстрирующих эффективность консервативной терапии.

Заключение. Иммунопатологический характер метапневмонического плеврита позволил, применяя стероиды коротким курсом, резко сократить число таких вмешательств, как дренирование, видеоторакоскопия, внутривидеоплевральный фибринолиз, и добиться полного разрешения процесса в катамнезе. Анализ клинических рекомендаций и публикаций детских хирургов показывает, что они еще не перешли на щадящие методы лечения осложненных пневмоний и не сравнивают свои результаты с таковыми у педиатров, внедривших эти методы. Хочется призвать детских хирургов испробовать предложенные щадящие методы, сокращая проведение пункций и ограничивая применение инвазивных процедур теми случаями, когда без них обойтись невозможно.

Ключевые слова: деструктивная пневмония, плеврит, щадящие методы лечения.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Таточенко В.К. Щадящие методы терапии осложненных внебольничных пневмоний. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-6-11



Pain-sparing Therapy Methods of Complicated Community Acquired Pneumonia in Children

V.K. Tatochenko

National Medical Research Centre of Children Health of the Ministry of Health of Russia; 2/1, Lomonosovskiy Prosp., Moscow, Russian Federation 119296

ABSTRACT

Objective of the Review: to draw the attention of pediatricians and pediatric surgeons to a possibility to cut down the volume of invasive interventions in children with complicated pneumonia.

Key Points. Apart from the main task — to cure a child, an important aspect is to achieve it with as low traumatization as possible — to make its stay in hospital, as formulated by WHO, children-friendly. This task was pursued by a research in Russia that confirmed the efficacy of antibiotic-only treatment of the majority of the destructive (necrotizing) pneumonia with or without synpneumonic pleurisy. In this article we included 3 clinical cases illustrating the effectiveness of conservative therapy.

Conclusion. Immunopathological character of metapneumonic pleurisy makes it amenable to a short-course steroid therapy with a full recovery, and it renders redundant such interventions as drainage, video-assisted thoracoscopy and intrapleural fibrinolysis. Review clinical recommendations and publications of pediatric surgeons shows that they have not yet adopted pain-sparing interventions and do not compare their results to those of pediatricians who use less invasive methods.

We call on pediatric surgeons to test the sparing treatment methods proposed by us? Cutting down on pleural punctions and limiting invasive procedures only if they are unavoidable.

Keywords: destructive (necrotizing) pneumonia, pleurisy, pain-sparing treatment methods.

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

For citation: Tatochenko V.K. Pain-sparing Therapy Methods of Complicated Community Acquired Pneumonia in Children. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 6–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-6-11

Внебольничные пневмонии, особенно их осложненные формы, не только входят в группу самых распространенных угрожающих жизни заболеваний детского возраста, но и являются причиной применения у детей болезненных, порой травмирующих, лечебных воздействий.

В доантибактериальную эру это были болезненные горчичники и банки, создание пенициллина и других парентеральных антибиотиков привело к «инъекционной эпидемии». Так, в 1980-е годы требование дробного введения пенициллина и стрептомицина 4 раза в день в разных шприцах приводило

Таточенко Владимир Кириллович — д. м. н., профессор, главный специалист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6025-9389. <https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>. E-mail: tatovk@yandex.ru

к тому, что за курс лечения пневмонии ребенок получал до 75 внутримышечных инъекций. Доказательство эффективности двукратного введения антибиотиков при пневмонии позволило сократить травматичность их лечения [1].

Дальнейшие успехи в этом направлении связаны с доказательством возможности терапии пневмонии оральными антибиотиками, а также с внедрением в практику удобных периферических венозных катетеров. К сожалению, педиатры до сих пор не доверяют оральным антибиотикам и, несмотря на клинические рекомендации, даже в амбулаторных условиях назначают антибиотики в/м (в основном цефтриаксон) 18% больных типичной и 30% больных атипичной пневмонией [2–4].

Оральные препараты реже, чем это возможно, применяются и в стационаре. Т.В. Куличенко и соавт. в своем исследовании отмечают, что среди врачей и, как следствие, среди родителей пациентов бытует мнение, что в стационаре нужно лечить только уколами, таблетки можно принимать и дома [5].

Целью данного обзора является рассмотрение методов лечения деструктивных пневмоний у детей и возможностей снижения его травматичности.

Для характеристики современных методов терапии осложненных пневмоний мы провели анализ клинических рекомендаций детских хирургов и педиатров, а также ряда показательных публикаций. Пути снижения травматичности лечения намечены на основании многолетних исследований автора, его коллектива и ряда других исследователей.

ДЕСТРУКЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ

Деструкция легочной ткани у детей является основным осложнением пневмоний, в том числе внебольничных, она в значительной степени отличается от аналогичных процессов у взрослых. У детей старше 6 месяцев деструктивные пневмонии в 85–90% случаев имеют пневмококковую этиологию, реже их вызывает *Haemophilus influenzae* типа b. И лишь у детей первых месяцев жизни в этиологии этих пневмоний значительна роль *Staphylococcus aureus*, еще реже их вызывают *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, другие представители кишечной флоры [4, 6].

Для деструктивных пневмоний в инфильтративной фазе характерны плотные инфильтраты, часто с выбухающей границей. Иногда в толще инфильтрата угадываются округлые тени гнойника («сливная пневмония»). Без лечения гнойное расплавление легочной ткани ведет к формированию абсцессов. Как отмечено в клинических рекомендациях детских хирургов, абсцессы у детей не содержат капсулы, характерные для классических абсцессов легких, поэтому они склонны к спонтанному опорожнению [7]. И лишь при поздно или неправильно леченной пневмонии, чаще стафилококковой и гемофильной, формируется классический абсцесс с толстыми стенками. Абсцесс возникает и при суперинфекции анаэробами, например заносимыми в легкие из полости рта при бронхоскопии.

Лихорадка, лейкоцитоз, повышенные уровни СРБ и прокальцитонина обычно не снижаются до опорожнения полостей деструкции, несмотря на применение эффективного антибиотика, — об эффективности можно судить по уменьшению инфильтративной зоны, окружающей очаг деструкции, или инфильтрата в другом легком. Сохранение активности процесса за счет гнойного очага (часто 7–10 дней и более) побуждает врачей предпринять какие-то меры для ускорения его разрешения, таких больных часто направляют в отделения детской хирургии, располагающие для этого разными возможностями.

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ ДЕКТРУКЦИЙ

У взрослых больных хирурги настойчиво рекомендуют активную тактику лечения абсцессов легкого. Так, Т.П. Пинчук и соавт. пишут: «В настоящее время обязательным считают выполнение бронхоскопии. В ряде случаев она позволяет установить причины абсцедирования: инородные тела, опухолевое поражение» [8]. Помимо осмотра бронхов, авторы говорят о промывании их антисептическими растворами, взятии биопсии, в ряде случаев — о введении перибронхиально антибиотиков или дренировании абсцесса. Не беремся судить о таком тотальном подходе у взрослых, тем более что авторы не имеют группы сравнения и не указывают сроки, в течение которых можно ожидать разрешения абсцесса только на фоне терапии антибиотиками. У детей дело обстоит иначе.

Отличия полостей деструкции у детей от классических абсцессов легких позволяют придерживаться более консервативной тактики. Наш многолетний опыт лечения деструктивных пневмоний показывает, что под влиянием адекватного антибиотика опорожнение (очищение) деструктивных очагов обычно происходит через систему бронхов, нередко с приступом кашля и плачем ребенка, о чем следует предупредить родителей. Хотя изменения в легком — с большой воздушной полостью и/или несколькими мелкими — выглядят на снимках (а тем более на КТ) угрожающе, они в большинстве случаев регрессируют, не требуя дополнительных вмешательств.

При восстановлении проходимости дренирующих буллы мелких бронхов они «сдуваются» и, как правило, исчезают на рентгенограмме через 3–4 недели [6]. Это положение записано и в клинических рекомендациях педиатров [2, 4].

В тех случаях, когда проводят КТ (это исследование рутинно не рекомендовано, хотя его и производят по требованию тревожных родителей), «кружевной» рисунок легочной ткани может выявляться и в более отдаленные сроки, но через 6–7 месяцев структура легочной ткани восстанавливается практически полностью.

В диагностическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» за 20 лет ни в одном случае лечения деструктивной пневмонии с первых ее дней не пришлось использовать ни бронхоскопию, ни дренирование по Мональди (см. клинические наблюдения 1 и 3).

Тем не менее в рекомендациях детских хирургов указано: «Всем пациентам при абсцессе легкого рекомендуется провести консервативное лечение: наряду с антибактериальной терапией целесообразно провести бронхоскопию для удаления гноя из полости абсцесса и промывание ее антисептическими растворами» [7]. Эта рекомендация делается без ссылки на исследование с контрольной группой, леченной без бронхоскопии.

Нет групп сравнения и в публикациях детских хирургов — результаты использования ими активных методов лечения легочной деструкции не сопоставляются с таковыми при терапии только антибиотиками, которой придерживаются педиатры [9–11]. В работе В.А. Тараканова и соавт. из 60 детей с деструктивной пневмонией 49 пациентам была сделана бронхоскопия, 3 — эндобронхиальная и 8 — трансторакальное дренирование, т. е. ни один больной не обошелся без этих манипуляций [10].

Даже в недавно опубликованном обзоре по лечению деструктивных пневмоний у детей консервативные подходы, используемые педиатрами, не упоминаются [11].

Мы располагаем данными отдаленного наблюдения за детьми, перенесшими деструктивную пневмонию и проходивших лечение без дополнительных вмешательств. Через 2–5 лет

лишь у некоторых детей, заболевших в возрасте до 3 лет, в ранее пораженной доле может выявляться незначительное уменьшение функционального легочного кровотока (по данным сцинтиграфии) при менее чем 10%-ном снижении функций внешнего дыхания [12]. Хороший прогноз деструктивных пневмоний при консервативной терапии отмечают и зарубежные педиатры [13].

ПЛЕВРИТЫ

Плевриты — наиболее частое осложнение пневмонии, и за рубежом, и у нас часто их обозначают как парапневмонические. Это нашло отражение в используемой детскими хирургами классификации, в которой процессы, происходящие в плевре, рассматриваются как стадии парапневмонического плеврита: экссудативная, гнойно-фибринозная и стадия формирования фибриноторакса [7].

Исследования, проведенные в свое время в НИИ педиатрии РАМН и Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей, показали, что есть два вида плеврита, осложняющего пневмонию [1, 4, 6]. Плеврит, возникающий одновременно с пневмонией (его логично обозначать как синпневмонический, СПП), обычно гнойный, поддается своевременно начатому лечению антибиотиком вместе с пневмоническим инфильтратом. Без адекватного лечения СПП превращается в эмпиему со спаечным процессом и образованием гнойных полостей, как это указано в хирургической литературе.

У значительного числа больных пневмонией, особенно деструктивной, после начала антибактериальной терапии возникает метапневмонический плеврит (МПП). Его отличия от СПП наглядно продемонстрированы в *таблице*.

При МПП из экссудата на костальной плевре откладывается фибрин, часто образуя на рентгеновском снимке характерную вертикальную границу. МПП может возникать и на месте СПП со сменой гнойного экссудата на серозно-фибринозный, что, видимо, и явилось основанием для концепции этапности процесса. Выделение двух форм плевритов вошло в клинические рекомендации педиатров [2, 4].

В нашей хирургической литературе между двумя видами плеврита различий обычно не делают, обозначая серозно-фибринозный плеврит как экссудативную стадию парапневмонического плеврита [7]. Тот же подход и у зарубежных авторов, некоторые из них выделяют простую форму парапневмонического плеврита (серо-фибринозный с $pH \geq 7,2$ и уровнем глюкозы $\geq 2,2$ ммоль/л, т. е. параметрами, типичными для МПП), в отличие от осложненной (гнойной) формы [14].

Расшифровка патогенеза МПП показала, что он представляет собой иммунокомплексную реакцию на распад возбу-

дителя после начала терапии [15]. МПП начинается с 1–2-дневного падения температуры, часто с уменьшением размеров легочного инфильтрата, говорящих об эффекте антибиотика. Затем температура вновь повышается, часто до 39,5–40,0°C, сохраняясь и после опорожнения полостей деструкции и снижения лейкоцитоза, нередко в течение 15–20 дней. Эта температура не связана с гнойным процессом, ее не снижают ни смена антибиотика, ни дренирование полости плевры, ни удаление из нее фибрина при торакокопии. Фибрин рассасывается самостоятельно в течение месяца, реже — дольше (см. клинические наблюдения 2 и 3).

Имунопатологический генез МПП подтверждается резким нарастанием концентрации иммунных комплексов в крови и плевральном экссудате с потреблением комплемента; в состав иммунных комплексов входит пневмококковый антиген. МПП сопровождается нарастанием СОЭ, часто достигающей 50–60 мм/час. Введение стероидов нормализует температуру и СОЭ за 1–2 дня, что также свидетельствует в пользу иммунной патологии.

ЛЕЧЕНИЕ ПЛЕВРИТА

Поскольку СПП регрессирует параллельно с обратным развитием пневмонии под влиянием эффективного антибиотика, рутинное проведение плевральной пункции с деонтологической точки зрения не может быть оправдано. Показаниями к пункции и дренированию плевральной полости становятся отсутствие обратной динамики процесса и чрезмерное накопление экссудата, отражающееся на дыхательной и сердечной функциях, что является общепризнанным [2, 4, 7].

Однако нельзя согласиться с рекомендацией детских хирургов проводить всем пациентам с экссудативным плевритом повторные плевральные пункции [7]. Эта рекомендация в свете данных, накопленных за последние десятилетия, не может быть обоснована: абсолютное большинство детей с СПП можно и нужно лечить без проведения плевральных пункций, о чем сказано в рекомендациях педиатров [2, 4]. У поздно и неправильно леченных больных с СПП происходят сгущение гноя, развитие спаек, что, безусловно, требует хирургических вмешательств, перечисленных в хирургической литературе и рекомендациях [7, 16].

В еще большей степени следует изменить тактику в отношении МПП с учетом его иммунопатологического характера и прогноза. В клинических рекомендациях детских хирургов говорится о том, что всех пациентов с острыми гнойными деструктивными пневмониями и с малым или умеренным объемом парапневмонического плеврита в стадии экссудации рекомендовано лечить антибиотиками и повторными плевральными пункциями, а также проводить внутривидеоплевральное

Таблица / Table

Сравнительная характеристика синпневмонического и метапневмонического плевритов [12]
Comparison of Synpneumonic and Metapneumonic Pleuritis [12]

Параметры	Синпневмонический плеврит	Метапневмонический плеврит
Начало	Вместе с пневмонией	После начала терапии
Характер	Гнойно-фибринозный или гнойный	Серозно-фибринозный
Цитоз	2000–10000 кл/мкл	Менее 1000 кл/мкл
pH	Менее 7,3	7,35–7,6
Глюкоза	Менее 2,5 ммоль/л	Более 3,5 ммоль/л
Ответ на антибиотик	Хороший	Отсутствует
Ответ на стероид	Отсутствует	Хороший

введение фибринолитических препаратов [9]. Эти же подходы оправдываются и многими зарубежными авторами, хотя эффективность фибринолиза подвергается сомнению [16, 17]. Для удаления фибрина используется также видеоторакоскопия [17].

Частота подобных вмешательств в разном сочетании, описываемая в статьях детских хирургов, приближается к 100%. Так, в цитированной выше работе манипуляции проводили всем 265 детям с плевритом: пункции — 127, видеоторакоскопию — 131, пневмолиз — 7 [10]. Вряд ли у всех этих детей были пиопневмоторакс и эмпиема, при которых такая активность оправдана.

Опыт педиатрических отделений показал, что МПП, как правило, не требует ни пункции, ни дренирования (исключение — чрезмерное накопление экссудата), разрешаясь полностью при консервативной терапии. Для купирования метапневмонической лихорадки рекомендуются системные глюкокортикостероиды (ГКС) [2, 4, 6, 15]. Преднизолон *per os* в дозе 1 мг/кг в сут останавливает экссудацию и за 1–3 дня снижает метапневмоническую температуру и СОЭ, улучшает общее состояние, что позволяет быстро выписать больных при очень хороших результатах, по данным катамнеза.

Назначение стероидов до опорожнения полостей деструкции у некоторых родителей вызывает подозрение, что именно стероиды привели к такому развитию. Разъяснение сути подобного назначения позволяет применять ГКС сразу после появления МПП, что облегчает и укорачивает течение процесса.

Дискуссия в мировой литературе о стероидной терапии пневмоний и плеврита пока не выявила общего мнения. Эффективность раннего назначения дексаметазона у детей с простым парапневмоническим плевритом (его характеристики повторяют таковые МПП) показана в рандомизированном исследовании в Испании; при гнойном плеврите эффекта от стероидов не было [14]. Авторы исследования, однако, не указали на связь «простых» плевритов с предшествующим лечением.

Ниже мы приводим собственные клинические наблюдения, сделанные в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», подтверждающие эффективность консервативной терапии.

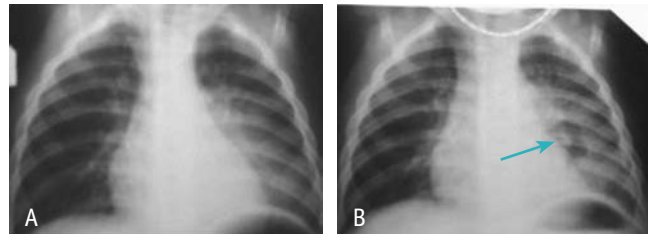
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Мальчик 13 месяцев, поступил на 5-й день болезни с температурой 40°C, кашлем; получал дома только ибупрофен. Состояние тяжелое, слева сзади притупление, ослабление дыхания, хрипов нет. Лейкоциты — $30 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 45 мм/час, уровень СРБ — 126 мг/л. Рентгенограмма — инфильтрат нижней доли левого легкого. Назначен амоксициллин/клавуланат в дозе 90 мг/кг/сут в/в, ребенок продолжал лихорадить 4,5 дня, когда развился эпизод кашля, беспокойства, плача (о его возможности мать была предупреждена).

На снимке появились воздушные полости, свидетельствующие об очищении очагов деструкции, температура нормализовалась, внутривенный препарат был заменен на оральный (общий курс — 9 дней). Дальнейшее течение — гладкое, ребенок выписан домой на 10-й день (15-й день болезни) (рис. 1).

Комментарий к наблюдению. Долевая пневмония с лейкоцитозом $30 \times 10^9/\text{л}$ без лечения в течение 5 дней у годовалого ребенка — скорее всего деструктивная, в связи с этим ожидать падения температуры следует не на 1–2-й день, а позже; мать предупредили о возможности «респираторного эпизода» и даже пневмоторакса. После очищения полостей

Рис. 1. Рентгенограммы мальчика 13 месяцев при поступлении (А) и на 5-й день лечения (В). Стрелкой показана очистившаяся полость деструкции. Здесь и далее в статье иллюстрации автора
Fig. 1. X-ray patterns of a 13-month-old boy upon admission (A) and on day 5 of therapy (B). Arrows show the cleared destruction cavity. All photos in the paper courtesy of the authors



тей ребенка перевели на оральную терапию. Прорыв образовавшейся полости в плевру маловероятен (это возможно при множественных полостях, очищающихся несинхронно).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

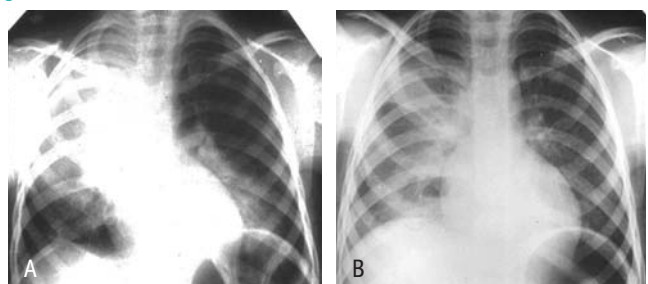
Мальчик 6 лет, поступил на 6-й день болезни с двусторонней пневмонией (правой верхней и левой нижней доли — рис. 2А), с температурой 39,2°C, числом лейкоцитов $17 \times 10^9/\text{л}$ и СОЭ 27 мм/час. На 3-и сутки лечения амоксициллином/клавуланатом в дозе 89 мг/кг/сут в/в наблюдалась кратковременная нормализация температуры (на 36 часов) с новым повышением до фебрильных цифр, снижением числа лейкоцитов до $8,2 \times 10^9/\text{л}$ и увеличением СОЭ до 48 мм/час.

На рентгенограмме на 5-е сутки лечения (рис. 2В) видны существенное уменьшение размеров инфильтратов, особенно отчетливое слева, образование воздушных полостей и появление экссудата справа. При пункции получен серозно-фибринозный экссудат с цитозом 450 кл/мкл; рН = 7,35, уровень глюкозы — 3,8 ммоль/л (МПП).

На 10-й день антибактериального лечения фебрильная температура сохранялась, введен преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут, что привело к нормализации температуры через сутки, снижению СОЭ до 6 мм/час. Дальнейшее течение — гладкое. Курс антибиотика — 12 дней, преднизолона — 3 дня (см. рис. 2).

Комментарий к наблюдению. Происшедшее на 3-и сутки лечения защищенным амоксициллином показывает, с одной стороны, клинический эффект (падение температуры и лейкоцитоза, выраженное уменьшение инфильтратов в обоих легких), с другой — иммунопатологическую реакцию в ответ

Рис. 2. Рентгенограммы мальчика 6 лет при поступлении (А) и на 5-й день лечения (В)
Fig. 2. X-ray patterns of a 6-year-old boy upon admission (A) and on day 5 of therapy (B)



на лечение: возникновение серозно-фибринозного плеврита и стойкой метапневмонической лихорадки, повышение СОЭ наряду с очищением полостей в инфильтрате в правом легком. Назначение преднизолона купировало лихорадку, курс лечения антибиотиками был сокращен, и ребенка выписали домой. В последние десятилетия мы не проводим плевральную пункцию таким больным ввиду ясности картины.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Ребенок Т., 2 года 8 месяцев. Заболел остро с повышением температуры до 39,5°C. Поступил на 6-й день болезни в тяжелом состоянии с температурой 39,7°C; SaO₂ 96%. Зафиксированы укорочение перкуторного звука справа, лейкоцитоз — 13,2 × 10⁹/л, СОЭ — 40 мм/час, уровень СРБ — 230 мг/л. Был назначен цефтриаксон в дозе 80 мг/кг/сут, температура упала до нормальной на 1 день, после чего она оставалась на фебрильном уровне. На рентгенограмме — правосторонняя нижнедолевая пневмония.

К 7-му дню лечения нормализовались число лейкоцитов и концентрация СРБ, СОЭ выросла до 80 мм/час. На рентгенограмме появились воздушные полости на месте инфильтрата и необильный выпот в правой плевральной полости; эта динамика при сохранении температуры на высоком уровне говорила о метапневмонической природе процесса.

Родители потребовали проведения КТ (рис. 3А), на которой более четко обозначились множественные полости в нижней правой доле и небольшое количество жидкости в полости плевры.

Родители отказались от введения преднизолона и потребовали «усилить антибактериальное лечение»: с 8-го по 18-й день ребенок получал последовательно меропенем и линезолид с амикацином, что не повлияло на уровень температуры и картину в легком. Преднизолон (1 мг/кг/сут на 4 дня) был назначен с 19-го дня, падение температуры произошло в тот же день с нормализацией СОЭ на 3-й день.

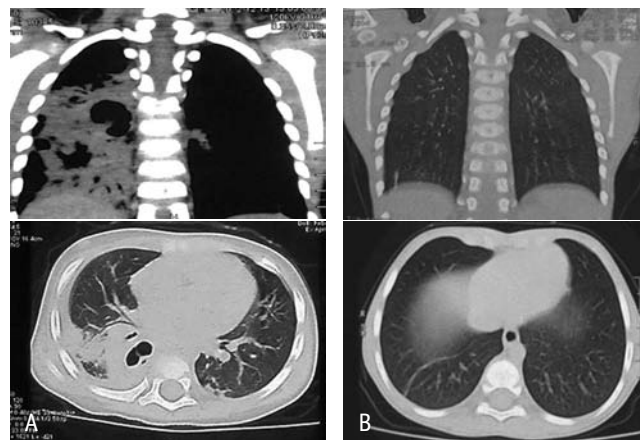
Катамнез через 7 месяцев: ребенок здоров, физических изменений в легких нет. КТ: полное восстановление структуры легкого, небольшая шварт в нижнем легочном поле (рис. 3В).

Комментарий к наблюдению. У данного больного ситуация была ясна уже к 7-му дню лечения — очищение полостей деструкции и МПП + лихорадка с СОЭ 80 мм/час. Однако предложение назначить преднизолон было отвергнуто родителями, проведенная по их настоянию КТ новой информации не дала. Не было никакого эффекта и от смены антибиотиков. Через 7 месяцев и клинически, и на мультиспиральной КТ остаточные явления легочного процесса отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование любого вида лечения предусматривает в итоге уменьшение его инвазивности. Доказательство пре-

Рис. 3. Мультиспиральные компьютерные томограммы ребенка Т в острый период (А) и через 7 месяцев (В)
Fig. 3. Multi-layer spiral CT scans of child T during the acute period (A) and in 7 months (B)



имущественно пневмококковой этиологии легочной деструкции, иммунологического генеза метапневмонического плеврита позволило обосновать описанные выше щадящие подходы к лечению деструктивных пневмоний; они опубликованы три десятилетия тому назад в руководстве по болезням органов дыхания у детей и в его последующих изданиях [1, 6]. Изучение резистентности пневмококков, проведенное во многих регионах России, показало неэффективность макролидов, а корректировка дозировок β-лактамов повысила их эффективность [3, 6]. Это позволило резко сократить потребность в хирургической помощи детям с осложненными пневмониями.

Гладкое течение и полноту выздоровления осложненной пневмонии при 14-дневном лечении амоксициллином или амоксициллином/клавуланатом (последний в России предпочтителен ввиду отсутствия пока массовой вакцинации против *Haemophilus influenzae* b) подтверждают и педиатры в Швейцарии [18]. Правда, всем больным они проводили диагностическую плевральную пункцию, чтобы установить этиологию. Их результат: 79% — пневмококк, 11% — гемолитический стрептококк, 6% — стафилококк, 4% — другая флора — оказался вполне ожидаемым, вряд ли следует для этого пунктировать всех больных.

Но стереотипы ломаются долго, хочется призвать детских хирургов испробовать предложенные щадящие методы, сокращая проведение пункций и ограничивая применение инвазивных процедур теми случаями, когда без них обойтись невозможно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рачинский С.В., Таточенко В.К., ред. *Болезни органов дыхания у детей.* М.: Медицина; 1988. 501 с. [Rachinsky S.V., Tatochenko V.K., eds. *Pulmonary disease in children.* M.: Medicine; 1988. 501 p. (in Russian)]
2. Геппе Н.А., Козлова Л.В., Кондюрина Е.Г. и др. *Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство.* М.: МедКом-Про; 2020. 80 с. [Geppe N.A., Kozlova L.V., Konduryrina E.G. et al. *Community acquired pneumonia in children. Clinical guide.* M.: Medcom-Pro; 2020. 80 p. (in Russian)]
3. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С. и др. *Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. Педиатрическая фарма-*

кология. 2016; 13(5): 425–30. [Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Polyakova A.S. et al. *Amoxicillin, the main drug for treating community-acquired pneumonia and otitis media, recommended but often not followed.* *Pediatric Pharmacology.* 2016; 13(5): 425–30. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636

4. Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. *Пневмония (внебольничная). Клинические рекомендации.* 2022. 74 с. [Bakradze M.D., Baranov A.A., Vishneva E.A. et al. *Pneumonia (community acquired). Clinical guidelines.* 2022. 74 p. (in Russian)]
5. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. *Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации. Вестник ПАМН.* 2016; 71(3): 214–23. [Kulichenko T.V., Baybarina E.N., Baranov A.A. et al. *Pediatric health quality assessment in different regions of Russian Federation.* *Annals of*

- the Russian Academy of Medical Sciences. 2016; 71(3): 214–23. (in Russian). DOI: 10.15690/vramn688
6. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М.: Боргес; 2019. 292 с. [Tatochenko V.K. Pulmonary disease in children. A practical guide. M.: Borges; 2019. 292 p. (in Russian)]
 7. Барская М.А., Гумеров А.А., Козлов Ю.А. и др. Острые гнойные деструктивные пневмонии у детей. Клинические рекомендации. 2018. 28 с. [Barskaya M.A., Gumerov A.A., Kozlov Yu.A. et al. Acute suppurative destructive pneumonia in children. Clinical guidelines. 2018. 28 p. (in Russian)]
 8. Пинчук Т.П., Ясногородский О.О., Гурьянова Ю.В. и др. Диагностическая и лечебная бронхоскопия у пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017; 8: 33–9. [Pinchuk T.P., Yasnogorodskiy O.O., Guryanova Yu.V. et al. Diagnostic and curative bronchoscopy for purulent-destructive pulmonary diseases. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017; 8: 33–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia2017833-39
 9. Хаспеков Д.В., Ольхова Е.Б., Топилин В.Г. и др. Современные технологии диагностики и лечения деструктивных пневмоний у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015; 5(2): 7–11. [Khaspekov D.V., Olkhova E.B., Topilin V.G. et al. Modern methods of diagnostics and treatment of destructive pneumonia in children. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2015; 5(2): 7–11. (in Russian)]
 10. Тараканов В.А., Барова Н.К., Шумливая Т.П. и др. Современные технологии в диагностике и лечении острой бактериально-деструктивной пневмонии у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015; 5(1): 50–6. [Tarakanov V.A., Barova N.K., Shumlivaya T.P. et al. Modern technology in the diagnosis and treatment of acute bacterial necrotizing pneumonia in children. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2015; 5(1): 50–6. (in Russian)]. DOI: 10.17816/psaic129
 11. Вечеркин В.А., Тома Д.А., Птицын В.А. и др. Деструктивные пневмонии у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019; 9(3): 108–15. [Vecherkin V.A., Toma D.A., Ptitsyn V.A. et al. Destructive pneumonia in children. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2019; 9(3): 108–15. (in Russian)]. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-3-108-115
 12. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(1): 9–21. [Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021; 66(1): 9–21. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21
 13. Long A.M., Smith-Williams J., Mayell S. et al. 'Less may be best' — pediatric parapneumonic effusion and empyema management: lessons from a UK center. J. Pediatr. Surg. 2016; 51(4): 588–91. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.07.022
 14. Tagarro A., Otheo E., Baquero-Artigao F. et al. Dexamethasone for parapneumonic pleural effusion: a randomized, double-blind, clinical trial. J. Pediatr. 2017; 185: 117–23.e6.
 15. Ботвиньева В.В., Панасюк Н.Л., Шамсиев Ф.М. Иммунологическая характеристика син- и метапневмонических плевритов у детей. Педиатрия. 1987; 10: 30–3. [Botvin`eva V.V., Panasiuk N.L., Scamsiev F.M. Immunology of sin- and metapneumonic pleurisy in children. PEDIATRIA. 1987; 10: 30–3 (in Russian)]
 16. Seeger F.J., Seeger K., Maier A. et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema — a German nationwide surveillance study. Pediatr. Pulmonol. 2017; 52(4): 540–7. DOI: 10.1002/ppul.23562
 17. Cameron R.J., Davies H.R. Intrapleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; 2: CD002312. DOI: 10.1002/14651858.CD002312.pub3
 18. Meyer Sauteur P.M., Burkhard A., Moehrlen U. et al. Pleural tap-guided antimicrobial treatment for pneumonia with parapneumonic effusion or pleural empyema in children: a single-center cohort study. J. Clin. Med. 2019; 16;8(5): 698. DOI: 10.3390/jcm8050698

Поступила / Received: 24.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.02.2022



Новые возможности ирригационной терапии для профилактики респираторных заболеваний у детей

Н.А. Геппе, И.В. Озерская, М.Д. Великорецкая, Н.Г. Колосова, С.И. Валиева, А.Д. Шитова, Ю.С. Тимофеев, Н.А. Крылова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность профилактического действия слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей и изотонического раствора морской воды в отношении респираторных заболеваний у детей; оценить их безопасность.

Дизайн: сравнительное открытое наблюдательное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов в возрасте от 1 года до 13 лет: 50 детей получали спрей слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей, 50 — спрей изотонического раствора морской воды (группа сравнения). Курс включал 3 цикла по 15 дней с 15-дневными интервалами между ними, по 1 впрыскиванию 2 раза в день. Оценивали частоту, длительность, тяжесть респираторных заболеваний, количество дней приема антибиотиков, выявляли нежелательные реакции.

Результаты. В группе слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей отмечен 1,00 [1,00–2,00] эпизод респираторных заболеваний на пациента за период наблюдения, в группе сравнения — 2,00 [1,25–3,00] эпизода ($p = 0,001$). При возникновении респираторного заболевания продолжительность симптомов в группе раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей составила 8,00 [5,00–14,00] дней, в группе сравнения — 16,5 [9,25–22,0] дня ($p < 0,001$). Только 1 ребенку из группы раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей потребовалось назначение антибиотика при развитии респираторного заболевания, тогда как в группе сравнения таких детей было 12. Продолжительность приема антибиотиков в двух группах существенно не различалась. Ни в одной группе не было нежелательных явлений, связанных с ирригационной терапией.

Заключение. Ирригационная терапия относится к безопасным методам профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Добавление к раствору морской воды экстракта бурых водорослей может повысить эффективность ирригационной терапии, сокращает длительность воспаления, способствует восстановлению слизистой оболочки, уменьшает потребность в антибактериальной терапии.

Ключевые слова: ирригационная терапия, дети, респираторные заболевания, морская вода, экстракт бурых водорослей.

Вклад авторов: Геппе Н.А. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Озерская И.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Великорецкая М.Д. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Колосова Н.Г. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Валиева С.И. — написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Шитова А.Д., Тимофеев Ю.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Крылова Н.А. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке АО «Нижфарм», что не повлияло на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Геппе Н.А., Озерская И.В., Великорецкая М.Д., Колосова Н.Г., Валиева С.И., Шитова А.Д., Тимофеев Ю.С., Крылова Н.А. Новые возможности ирригационной терапии для профилактики респираторных заболеваний у детей. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 12–16. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-12-16



New Possibilities of Irrigation Therapy for the Prevention of Respiratory Diseases in Children

N.A. Geppe, I.V. Ozerskaia, M.D. Velikoretskaya, N.G. Kolosova, S.I. Valieva, A.D. Shitova, Yu.S. Timofeev, N.A. Krylova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Study Objective: Compare the effectiveness of the preventive action of a slightly hypertonic seawater solution with brown algae extract and isotonic seawater solution concerning respiratory diseases in children; evaluate the safety.

Study Design: Comparative observational clinical study.

Material and Methods. A study included 100 patients aged 1 to 13 years: 50 patients received a slightly hypertonic seawater solution with brown algae extract and 50 patients received isotonic seawater solution. The course included 3 cycles of 15 days with 15-day intervals between them, 1 insufflation 2 times a day. Frequency, duration, severity of respiratory diseases, duration of antibiotic treatment were assessed, and adverse reactions were monitored.

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru
Озерская Ирина Владимировна (автор для переписки) — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8226-4451. <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: ozerskaya@inbox.ru
(Окончание на с. 13.)

Study Results. In slightly hypertonic seawater solution with brown algae extract group, there were 1.00 [1.00–2.00] episodes of respiratory diseases per patient during the observation period, in comparison group — 2.00 [1.25–3.00] ($p = 0.001$). The duration of respiratory symptoms in seawater solution with brown algae extract group was 8.00 [5.00–14.00] days, in comparison group — 16.5 [9.25–22.0] ($p < 0.001$). Antibiotic was prescribed to 1 child from seawater solution with brown algae extract group, and to 12 children in comparison group. The duration of antibiotics in the two groups did not differ significantly. There were no adverse events associated with irrigation therapy in any group.

Conclusion. Irrigation therapy is a safe method of preventing acute respiratory infections. The addition of brown algae extract to the seawater solution can improve the effectiveness of irrigation therapy, reduce the duration of inflammation, promote restoration of the mucosa, and reduce the need for antibiotic therapy.

Keywords: irrigation therapy, children, respiratory diseases, seawater, brown algae extract.

Contributions: Geppe, N.A. — study design, data analysis and interpretation, writing the manuscript, approval of the manuscript for publication; Ozerskaia, I.V. — literature review, processing, analysis and interpretation of data, statistical analysis, writing the manuscript; Velikoretskaya, M.D. — recruitment of patients, writing the manuscript; Kolosova, N.G. — study design, data processing, analysis and interpretation, statistical analysis, writing the manuscript; Valieva, S.I. — writing the manuscript, approval of the manuscript for publication; Shitova, A.D., Timofeev, Yu.S. — literature review, writing the manuscript; Krylova, N.A. — literature review, processing, analysis and interpretation of data.

Conflict of interest: the study was supported by Nizhpharm JSC, which did not affect the authors own opinion.

For citation: Geppe N.A., Ozerskaia I.V., Velikoretskaya M.D., Kolosova N.G., Valieva S.I., Shitova A.D., Timofeev Yu.S., Krylova N.A. New Possibilities of Irrigation Therapy for the Prevention of Respiratory Diseases in Children. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 12–16. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-12-16

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции верхних дыхательных путей являются самыми распространенными инфекциями человека и составляют более 80% от числа всех инфекционных и паразитарных болезней. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 30 млн случаев ОРВИ. Среднепогодная общая заболеваемость ОРВИ у детей и взрослых в РФ (2011–2019) составила 20 813 на 100 тыс. населения. Дети болеют ОРВИ в 3,5 раза чаще, чем взрослые¹.

К наиболее беспокоящим симптомам ОРВИ можно отнести отделяемое из носа, заложенность носа и затруднение носового дыхания, а также боль в горле. В связи с анатомо-физиологическими особенностями верхних дыхательных путей (малый объем полости носа, узкие носовые ходы и хорошо развитые носовые раковины, обильно васкуляризированная слизистая оболочка) у детей раннего возраста наблюдается склонность к выраженному затруднению носового дыхания при рините, что может не только вызывать беспокойство ребенка, но и приводить к расстройствам вскармливания.

При ОРВИ отмечается значительное и длительное (до 32 дней) нарушение назального мукоцилиарного клиренса (снижение количества реснитчатых клеток, частоты

биения и синхронности работы ресничек, потеря ресничек и ультраструктурные аномалии реснитчатых клеток) [1]².

Орошение слизистой оболочки полости носа солевыми растворами (ирригационная терапия) широко используется как для профилактики острых инфекций верхних дыхательных путей, так и для лечения ринитов и риносинуситов³. Ирригационная терапия является одной из наиболее частых рекомендаций для пациентов с жалобами на затруднение носового дыхания.

Кокрейновский обзор 2015 г., включавший 5 рандомизированных контролируемых исследований, 544 ребенка и 205 взрослых, показал, что у детей с острым риносинуситом ирригационная терапия способствовала статистически значимому снижению назальной секреции и облегчению носового дыхания, а также значительному сокращению потребности в деконгестантах [2].

В 2019 г. на российском рынке появилось новое средство для орошения полости носа Аквалор Протект, содержащее 45% морской воды с итоговой концентрацией солей 1,5% (что соответствует слабогипертоническому раствору), с добавлением 0,1% экстракта бурых водорослей (*Ascophillum nodosum*), без консервантов.

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

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7467-4229. E-mail: kolosovan@mail.ru

Валиева Саня Ириковна — д. м. н., профессор, главный врач Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2902-2501. E-mail: valieva_s_i@staff.sechenov.ru

Шитова Анна Денисовна — студентка 6-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2902-2501. E-mail: ozerskaya@inbox.ru

Тимофеев Юрий Сергеевич — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: ust.0747@gmail.com

Крылова Наталья Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7826-3615. <https://orcid.org/0000-0002-6679-6385>. E-mail: nat.seliverstova@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 12.)

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с.

² Fokkens W.J., Lund V. J., Hopkins C. et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology Supplement*. 2020; 29: 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.

³ Там же.

С 12.2019 г. по 07.2021 г. на базе Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проведено исследование применения указанного средства для профилактики респираторных заболеваний у детей.

Цель исследования: сравнить эффективность профилактического действия слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей и изотонического раствора морской воды в отношении респираторных заболеваний у детей; оценить их безопасность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное открытое наблюдательное клиническое исследование включены 100 исходно здоровых детей в возрасте от 1 года до 13 лет. В исследование не включались пациенты, у которых на момент его проведения присутствовал любой из нижеперечисленных критериев:

- 1) использование каких-либо других средств для профилактики респираторных заболеваний;
- 2) аллергия или индивидуальная непереносимость компонентов исследуемого спрея;
- 3) гипертиреоз.

Участники были распределены на две группы: 50 пациентов получали слабогипертонический раствор морской воды с экстрактом бурых водорослей (Аквалор Протект), 50 (группа сравнения) — изотонический раствор морской воды (Аква Марис). Все дети получали спрей в период эпидемического сезона ОРВИ по 1 впрыскиванию 2 раза в день до и после посещения дошкольного учреждения, школы или общественного места.

Профилактический курс в обеих группах включал 3 цикла по 15 дней с 15-дневными интервалами между ними, продолжался в течение 3 месяцев. Пациенты и их законные представители были проинструктированы о методике орошения полости носа (в вертикальном положении, голова находится прямо или немного наклонена вперед).

В ходе исследования оценивали частоту, длительность, тяжесть респираторных заболеваний, количество дней приема антибиотиков, выявляли нежелательные реакции. Оценку проводили ежемесячно, через 1, 2 и 3 месяца после включения в исследование. При возникновении респираторных заболеваний детям назначалась ирригационная терапия 4–5 раз в сутки, а также, по показаниям, другое лечение (жаропонижающие средства, муколитики).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 08-19 от 05.06.2019 г.). Законные представители всех участников подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с помощью профессионального лицензионного программного обеспечения. Использовались методы описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения, интерквартильный размах. Для оценки различий между группами применяли критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Уровень статистической значимости определялся при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст детей из группы слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей составил $4,28 \pm 1,84$ года, группы сравнения — $5,3 \pm 3,01$ года. Значимых различий по возрасту между группами не было.

При оценке количества респираторных заболеваний в группе раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей отмечен 1,00 [1,00–2,00] эпизод на пациента за период наблюдения, в группе изотонического раствора морской воды — 2,00 [1,25–3,00] эпизода на пациента за период наблюдения. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,001$) (рис. 1).

При возникновении респираторного заболевания продолжительность симптомов со стороны верхних и/или нижних дыхательных путей (затруднение носового дыхания, отделяемое из носа, кашель) в группе раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей составила 8,00 [5,00–14,00] дней, в группе изотонического раствора морской воды — 16,5 [9,25–22,0] дня. Различия между группами также были статистически значимыми ($p < 0,001$) (рис. 2).

Рис. 1. Число эпизодов респираторных заболеваний на пациента за период наблюдения в группах слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей и изотонического раствора морской воды

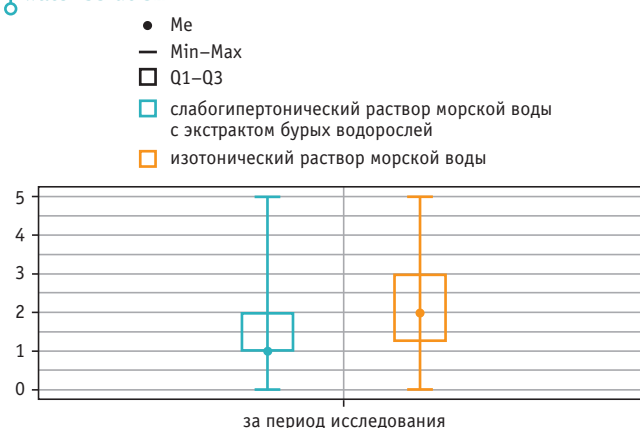
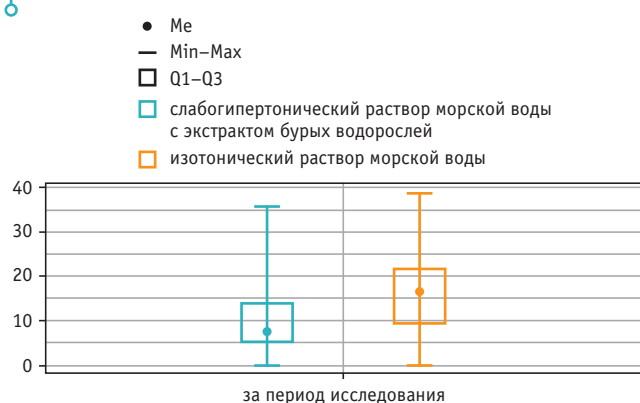


Рис. 2. Продолжительность респираторных заболеваний (сутки) в группах слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей и изотонического раствора морской воды



При оценке распределения заболеваний по тяжести в группе слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей (74 эпизода ОРВИ) легкая степень наблюдалась в 55 случаях (74,32%; 95%-ный ДИ: 63,35–82,90), средняя степень — в 19 случаях (25,68%; 95%-ный ДИ: 17,10–36,65), ОРВИ тяжелой степени отсутствовали. В группе изотонического раствора морской воды (115 эпизодов ОРВИ) легкая степень имела место у 69 детей (60,00%; 95%-ный ДИ: 50,86–68,49), средняя степень — у 44 (38,26%; 95%-ный ДИ: 29,89–47,39), тяжелое течение — у 2 (1,74%; 95%-ный ДИ: 0,48–6,12).

Только 1 ребенку из группы раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей потребовалось назначение антибиотика (двусторонний острый средний отит), тогда как в группе изотонического раствора морской воды таких детей было 12. Причинами назначения антибактериальной терапии стали острый бронхит (5 пациентов), острый средний отит (3 пациента), острый синусит (2 пациента), острый тонзиллит (2 пациента). Продолжительность приема антибиотиков составила в группе гипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей — 4,00 [4,00–4,00] дня, в группе изотонического раствора морской воды — 5,00 [5,00–7,00] дней.

Ни в одной группе не выявлены нежелательные явления, связанные с ирригационной терапией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дети намного сильнее, чем взрослые, подвержены ОРВИ, что связано как с анатомо-физиологической незрелостью респираторного тракта и иммунной системы, так и с большим количеством контактов и слабыми гигиеническими навыками детей. Одной из стратегий профилактики ОРВИ является регулярное орошение полости носа солевыми растворами. Однако крупных рандомизированных контролируемых исследований эффективности этих действий для профилактики ОРВИ недостаточно в доступной литературе. Остается открытым также вопрос об оптимальном составе и осмолярности солевого раствора, методике орошения и длительности такого вмешательства.

В систематическом обзоре и метаанализе А. Cabaillet и соавт., включавшем 4 рандомизированных контролируемых исследования ирригационной терапии при ОРВИ у детей (569 пациентов от 3 мес до 12 лет), среди выводов приводится утверждение, что длительное (не менее 3 недель) использование ирригационной терапии солевыми растворами снижает частоту рецидивов ОРВИ и возникновения осложнений [3].

В нашем исследовании на фоне применения слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей отмечалась более редкая заболеваемость ОРВИ, чем в группе, получавшей раствор морской воды без добавок, а в случае возникновения респираторного заболевания — более быстрое купирование симптомов. На фоне использования такого раствора реже возникала необходимость в использовании антибиотиков.

Ирригационная терапия широко применяется как для профилактики, так и для лечения респираторных инфекций верхних дыхательных путей и считается безопасной [2, 3]. В нашем исследовании при использовании слабогипертонического раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей не было нежелательных явлений, что подтверждает высокий профиль безопасности ирригационной терапии в целом и данного средства для орошения полости носа в частности.

До настоящего времени отсутствует стандартизированная методика проведения ирригационной терапии у детей разного возраста. Проведенный в Бельгии опрос родителей

детей младшего возраста и работников здравоохранения показал, что при введении раствора в более чем 80% случаев дети находились в положении лежа на боку, и раствор вводился в ноздрю, расположенную сверху [4]. Но мы считаем более рациональным проводить ирригационную терапию у детей при вертикальном положении тела: голова должна располагаться прямо или быть несколько наклонена вперед. Интенсивное промывание полости носа у детей раннего возраста в положении лежа или на боку может привести к затеканию слизи в широкую и короткую евстахиеву трубу и способствовать инфицированию полости среднего уха и развитию острого среднего отита [5].

У детей грудного возраста используют солевые растворы в виде капель или спрея с мягким распылением с последующим удалением слизи с помощью аспиратора. У детей старшего возраста можно применять солевые растворы в форме спрея или аэрозоля. Предпочтение следует отдавать средствам с мягким орошающим распылением. Желательно использовать готовые аптечные формы солевых растворов, так как они стерильны, имеют стандартизированный состав и удобны в применении. При самостоятельном приготовлении солевых растворов достаточно сложно точно подобрать пропорцию соли и обеспечить стерильность раствора, а неправильная концентрация солей может вызвать отек или ожог слизистой.

В настоящее время доступен широкий ассортимент средств для орошения полости носа на основе солевых растворов или растворов морской воды. Растворы морской воды предпочтительнее, так как, кроме хлорида натрия, дополнительно содержат различные микроэлементы и соли (в т. ч. марганец, хлор, бром, магний, кальций, калий, йод, серу, карбонаты, сульфаты и др.), оказывающие благоприятное действие на слизистую оболочку полости носа [6].

Добавление биологически активных компонентов к солевым растворам для орошения полости носа может повысить эффективность ирригационной терапии: ускорять купирование воспаления, способствовать восстановлению слизистой оболочки, усиливать местные иммунные функции. Одной из таких добавок является экстракт бурых водорослей. Основной тип полисахаридов бурых водорослей *Ascophillum nodosum*, экстракт которых входит в состав использованного нами средства, — фукоиданы. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано иммуномодулирующее, антибактериальное, противовирусное и противовоспалительное действие фукоиданов [7–9].

Противовирусное действие фукоидана связано с предотвращением прикрепления вирусов к поверхности клетки и дальнейшего проникновения их в клетку путем взаимодействия с положительно заряженными доменами гликопротеинов вирусной оболочки [8].

Обнаружена способность фукоидана препятствовать эндцитозу вируса гриппа А и высвобождению вирусных частиц из клетки благодаря связыванию с нейраминидазой [10]. В условиях *in vitro* отмечено, что фукоидан также способен прочно связываться с S-белком SARS-CoV-2, что предположительно препятствует взаимодействию вируса с молекулами гепарансульфата эпителия дыхательных путей [11].

В то же время фукоидан способен снижать воспалительный ответ респираторного эпителия при вирусных инфекциях [12]. Фукоиданы могут также повышать устойчивость клеток к оксидативному стрессу, активируя антиоксиданты гемоксигеназу 1 и супероксиддисмутазу 1 [13]. Фукоидан обладает иммуномодулирующими свойствами, способствует созреванию дендритных клеток и усиливает функциональную активность макрофагов [14].

В бурых водорослях содержится и другой полисахарид — аскофиллан, иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства которого также выявлены *in vivo* и *in vitro* [14, 15]. При этом у аскофиллана по сравнению с фукоиданом более сильно выражено стимулирующее влияние на созревание дендритных клеток и цитотоксическую активность НК-клеток [14, 16].

Орошение слизистой оболочки полости носа изотоническими и слабогипертоническими солевыми растворами способствует очищению ее от избыточного количества слизи, корочек, патогенных микроорганизмов, уменьшению отека, заложенности носа и восстановлению носового дыхания. После орошения повышается терапевтическая эффективность лекарственных средств, наносимых на слизистую оболочку полости носа.

Для орошения полости носа рекомендуется использовать изотонические или слабогипертонические солевые растворы, но не гипертонические [17]. Безопасность и позитивное влияние на эпителий изотонических растворов морской воды подтверждены в исследованиях *in vitro* на культуре клеток назального эпителия человека: целостность эпителиального барьера не нарушалась, скорость мукоцилиарного клирен-

са увеличивалась (что способствует более эффективному удалению чужеродных частиц с поверхности эпителия), не нарушалось соотношение количества реснитчатых и бокаловидных клеток, ускорялось заживление поврежденного эпителия [18, 19]. А гипертонические 3%-ные солевые растворы нарушали как мукоцилиарную, так и барьерную функцию эпителия [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ирригационная терапия растворами морской воды относится к безопасным методам лечения и профилактики ОРВИ. Добавление к раствору морской воды экстракта бурых водорослей может способствовать повышению эффективности ирригационной терапии, сокращать длительность воспаления, стимулировать восстановление слизистой оболочки. В перспективе с целью более точной оценки эффективности раствора морской воды с экстрактом бурых водорослей в профилактике респираторных заболеваний у детей требуются более крупные рандомизированные контролируемые исследования с дальнейшим проведением систематического обзора и метаанализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Genne H.A., Озерская И.В., Малявина У.С. и др. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов. *Доктор.Ру.* 2012; 9(77): 9–14. [Genne N.A., Ozerskaya I.V., Malyavina U.S. et al. Ciliary epithelium in respiratory viral infections in children. Impact of medicinal products. *Doctor.Ru.* 2012; 9(77): 9–14. (in Russian)]
2. King D., Mitchell B., Williams C.P. et al. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3
3. Cabailot A., Vorilhon P., Roca M. et al. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36: 151–8. DOI: 10.1016/j.prv.2019.11.003
4. Snockaert P., Audag N., Poncin W. Nasal irrigation practice habits in infants: a Belgian survey: nasal irrigation practice habits in infants. *Arch. Pediatr.* 2022; S0929-693X(22)00011-2. DOI: 10.1016/j.arcped.2022.01.010
5. Лопатин А.С., Варвянская А.В., Осипова Е.А. и др. Ирригационная терапия в ринологии: в поисках оптимального метода. *Российская ринология.* 2018; 26(1): 46–53. [Lopatin A.S., Varvyanskaya A.V., Osipova E.A. et al. Nasal irrigations: searching for the optimal method. *Russian Rhinology.* 2018; 26(1): 46–53. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosrino201826146-53
6. Principi N., Esposito S. Nasal irrigation: an imprecisely defined medical procedure. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017; 14(5): 516. DOI: 10.3390/ijerph14050516
7. Hsu H.Y., Hwang P.A. Clinical applications of fucoidan in translational medicine for adjuvant cancer therapy. *Clin. Transl. Med.* 2019; 8(1): 15. DOI: 10.1186/s40169-019-0234-9
8. Wang Y., Xing M., Cao Q. et al. Biological activities of fucoidan and the factors mediating its therapeutic effects: a review of recent studies. *Mar. Drugs.* 2019; 17(3): 183. DOI: 10.3390/md17030183
9. Chen L., Wang Y., Yang H. et al. Physicochemical characterization, antioxidant and immunostimulatory activities of sulfated polysaccharides extracted from *Ascophyllum nodosum*. *Molecules.* 2018; 23(8): 1912. DOI: 10.3390/molecules23081912
10. Wang W., Wu J., Zhang X. et al. Inhibition of influenza A virus infection by fucoidan targeting viral neuraminidase and cellular EGFR pathway. *Sci. Rep.* 2017; 7: 40760. DOI: 10.1038/srep40760
11. Kwon P.S., Oh H., Kwon S.J. et al. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 *in vitro*. *Cell Discov.* 2020; 6(1): 50. DOI: 10.1038/s41421-020-00192-8
12. Dutot M., Grassin-Delyle S., Salvator H. et al. A marine-sourced fucoidan solution inhibits Toll-like-receptor-3-induced cytokine release by human bronchial epithelial cells. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 130: 429–36. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.113
13. Ryu M.J., Chung H.S. Fucoidan reduces oxidative stress by regulating the gene expression of HO1 and SOD1 through the Nrf2/ERK signaling pathway in HaCaT cells. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14(4): 3255–60. DOI: 10.3892/mmr.2016.5623
14. Zhang W., Du J.Y., Jiang Z. et al. Ascophyllum purified from *Ascophyllum nodosum* induces Th1 and Tc1 immune responses by promoting dendritic cell maturation. *Mar. Drugs.* 2014; 12(7): 4148–64. DOI: 10.3390/md12074148
15. Zhang W., Kwak M., Park H.B. et al. Activation of human dendritic cells by Ascophyllum purified from *Ascophyllum nodosum*. *Mar. Drugs.* 2019; 17(1): 66. DOI: 10.3390/md17010066
16. Zhang W., Okimura T., Oda T. et al. Ascophyllum induces activation of natural killer cells in mice *in vivo* and *in vitro*. *Mar. Drugs.* 2019; 17(4): 197. DOI: 10.3390/md17040197
17. Genne H.A., Озерская И.В., Колосова Н.Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019; 64(5): 14–20. [Genne N.A., Ozerskaya I.V., Kolosova N.G. New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019; 64(5): 14–20. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20
18. Huang S., Constant S., De Servi B. et al. Is a diluted seawater-based solution safe and effective on human nasal epithelium? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021; 278(8): 2837–42. DOI: 10.1007/s00405-020-06527-1
19. Jiao J., Yang J., Li J. et al. Hypertonic saline and seawater solutions damage sinonasal epithelial cell air-liquid interface cultures. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10(1): 59–68. DOI: 10.1002/alr.22459

Поступила / Received: 28.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2022

Противопневмококковая вакцинация детей с хронической кардиальной патологией

М.К. Курдуп, М.Г. Галицкая, И.В. Давыдова, А.П. Фисенко, Е.Н. Басаргина, С.Г. Макарова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать охват вакцинацией детей с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в 2018–2019 гг., оценить безопасность и эпидемиологическую эффективность противопневмококковой вакцинации у данной категории детей.

Дизайн: ретроспективный анализ историй болезни и прививочных карт; проспективное сравнительное наблюдательное одноцентровое исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 82 ребенка в возрасте от 1 месяца до 7 лет, находившиеся на обследовании и/или лечении в отделениях кардиологии и кардиохирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в период с января 2018 г. по январь 2020 г. Анкетирование родителей включало вопросы о наличии/отсутствии информации о необходимости вакцинации против пневмококка; о возрасте, когда впервые была проведена вакцинация; причине отсутствия вакцинации у ребенка; наличии/отсутствии ревакцинации в декретированные сроки. Все дети проходили стандартное обследование, в ходе которого определялась степень хронической сердечной недостаточности (ХСН): 72 (87,8%) ребенка имели степень 2А, 10 (12,2%) — степень 2Б. Среди 82 детей было 30 больных с ВПС, остальные 52 ребенка имели ту или иную форму кардиомиопатии. Использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина.

Результаты. При анализе прививочных карт выяснено, что большинство детей (66) не имели ни одной прививки от пневмококка, в связи с чем им проведена первая вакцинация в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Остальные дети получили соответственно вторую, третью дозу вакцины или ревакцинацию от пневмококка. Ни один ребенок не прошел полный курс вакцинации от пневмококка до начала исследования. При наблюдении у вакцинированных детей не зафиксировано ни одного осложнения в поствакцинальный период. У 12 детей отмечался подъем температуры тела до субфебрильных цифр длительностью от нескольких часов до 2 суток, у 13 — та или иная местная реакция слабой или умеренной выраженности. При контрольном стандартном обследовании не выявлено увеличение степени ХСН или функционального класса ХСН после прививки. До проведения вакцинации все дети относились к группе часто болеющих, а в течение 1-го года после вакцинации заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями снизилась более чем в 2 раза. Ни у одного ребенка не диагностированы острый средний отит, менингит, отсутствовали обострения или утяжеление течения основного заболевания.

Заключение. Вакцинация против пневмококковой инфекции доказала свои безопасность и эффективность у здоровых детей и у детей с хронической патологией, в том числе с патологией сердечно-сосудистой системы, сопровождающейся ХСН. Актуальной является разработка рекомендаций по вакцинации данной категории пациентов в более ранние сроки, в том числе до оперативного лечения.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, конъюгированная пневмококковая вакцина, хроническая сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, кардиомиопатия.

Вклад авторов: Курдуп М.К., Галицкая М.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание теста, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи; Давыдова И.В., Фисенко А.П., Басаргина Е.Н., Макарова С.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи, редактирование рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Курдуп М.К., Галицкая М.Г., Давыдова И.В., Фисенко А.П., Басаргина Е.Н., Макарова С.Г. Противопневмококковая вакцинация детей с хронической кардиологической патологией. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 17–21. 10.31550/1727-2378-2022-21-3-17-21

Pneumococcal Vaccination of Children with Chronic Heart Disease

M.K. Kurdup, M.G. Galitskaya, I.V. Davydova, A.P. Fisenko, E.N. Basargina, S.G. Makarova

National Medical Research Centre of Children Health of the Ministry of Health of Russia; 2/62, Lomonosovskiy Prosp., Moscow, Russian Federation 119296

ABSTRACT

Study Objective: To analyse the vaccination coverage of children with chronic cardiovascular disease hospitalized to the National Medical Research Centre of Children Health during previous for 2018–2019, assess the safety and epidemiological effectiveness of pneumococcal vaccination of children with chronic cardiovascular disease.

Курдуп Мария Константиновна — врач-педиатр, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. <http://orcid.org/0000-0003-4901-8159>. E-mail: mariya.kurdup@gmail.com

Галицкая Марина Геннадьевна — к. м. н., врач-педиатр, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. <http://orcid.org/0000-0002-3586-4031>. E-mail: galitskaya.mg@nczd.ru

Давыдова Ирина Владимировна (автор для переписки) — д. м. н., врач-пульмонолог, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 2019-6368. <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>. E-mail: davydova@nczd.ru (Окончание на с. 18.)



Study Design: Retrospective analysis of medical records and vaccination cards; prospective comparative observation one-center study.

Material and Methods. For the period 2018–2019, we analysed 82 cases of children with congenital heart defects (CHD) and cardiomyopathy; 30 children with CHD were vaccinated with conjugated pneumococcal vaccine, and their post-vaccination period and respiratory infections per year after vaccination was analysed.

The study included 82 children aged from 1 month to 7 years, who were on examination and/or treatment in the departments of cardiology and cardiac surgery National Medical Research Center for Children's Health in the period from January 2018 to January 2020. The parents' questionnaire included questions on the availability/absence of information on the need for vaccination against pneumococcus; the age when vaccination was first carried out; the reason for the lack of vaccination in the child; existence/absence of revaccination within the specified time. All children underwent a standard examination to determine the extent of chronic heart failure (CHF): 72 (87.8%) children had a degree of 2A, 10 (12.2 %) degree of 2B. 30 of 82 children had congenital heart defect, and the remaining 52 had some form of cardiomyopathy. A 13-valent conjugated pneumococcal vaccine was used.

Study Results. During the analysis of the vaccination cards it was found out that the majority of children (66) did not have a single vaccination against pneumococcus, and therefore he carried out the first vaccination in the National Medical Research Centre of Children Health. The remaining children received a second or third dose of the vaccine, or were reacted against pneumococcus, respectively. No child had a full pneumococcal vaccination before the trial. No post-vaccination complications were reported in vaccinated children. Twelve children had elevated body temperature to sub-febrile figures lasting from a few hours to two days, and 13 had low to moderate local responses. The standard follow-up survey did not show an increase in the CHF degree or CHF functional class after vaccination. Before vaccination all children were in the group of the most frequent patients, and during the first year after vaccination, the incidence of acute respiratory viral infections decreased by more than half. No child diagnosed with acute otitis, meningitis, no aggravation or aggravation of the underlying disease.

Conclusion. Pneumococcal vaccination has proven to be safe and effective in healthy children and in children with chronic pathologies, including those with CHF-related cardiovascular disease. Relevant is the development of recommendations for vaccination of this category of patients earlier, including before the operative treatment.

Keywords: pneumococcal infection, pneumococcal conjugate vaccine, chronic heart failure, congenital heart defects, cardiomyopathy.

Contributions: Kurdup, M.K., Galitskaya, M.G. — collection and processing of material, writing of tests, review of publications on the subject of the article, statistical processing of material; Davydova, I.V., Fisenko, A.P., Basargina, E.N., Makarova, S.G. — elaboration of the research concept and design, approval of the final version of the article, editing of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

For citation: Kurdup M.K., Galitskaya M.G., Davydova I.V., Fisenko A.P., Basargina E.N., Makarova S.G. Pneumococcal vaccination of children with chronic heart disease. *Doctor.Ru.* 2022; 21(3): 17–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-17-21

ВВЕДЕНИЕ

Прогноз у детей с хронической кардиальной патологией независимо от ее этиологии в настоящее время остается крайне неблагоприятным, поэтому вопросы профилактики и лечения ХСН постоянно находятся в центре внимания клиницистов. Приоритеты лечения определяются и воздействием на отдельные звенья патогенеза, и целенаправленным влиянием на этиологический фактор, который зачастую оказывается инфекционным [1, 2].

Наиболее эффективная мера предотвращения инфекции — это вакцинопрофилактика, которая в должной мере не используется у детей с хронической патологией. До сих пор самыми частыми причинами нарушения графика вакцинации вплоть до полного отсутствия прививок у ребенка являются длительные необоснованные медицинские отводы от прививок [3].

У детей с ХСН зачастую респираторные инфекции приводят к развитию пневмонии на фоне полнокрывия легких (при пороках с увеличенным легочным кровотоком) или на фоне хронической гипоксии (при пороках с уменьшенным легочным кровотоком). При этом факторами повторной госпитализации, связанной с инфекцией, у больных с ХСН становятся ранний возраст, среднее давление, отсутствие приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, необходимость поддерживающей терапии петлевым диуретиком и некоторые другие.

Повышенный риск смерти, связанный с декомпенсированной ХСН, в основном обусловлен инфекциями нижних дыхательных путей, инфекциями урогенитального тракта и сепсисом [2]. Установлена также прогностическая ценность соотношения концентраций цистатина С и преальбумина в сыворотке крови в сочетании с уровнем NT-proBNP для долгосрочного прогноза выживаемости пациентов с ХСН [4].

Одна из самых грозных респираторных инфекций — *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк). Это грамположительный диплококк рода *Streptococcus*, малоустойчивый во внешней среде, но жизнеспособный до 2 месяцев в высушенной мокроте [5]. Наличие полисахаридной капсулы, которая типоспецифична, является основным фактором вирулентности. На основании серодиагностики определены 94 серотипа *S. pneumoniae* во всем мире, которые видоизменяются в зависимости от возраста, расы и территории. Из них около 20 серотипов в 80% случаев вызывают инвазивные пневмококковые инфекции в разных возрастных группах, а 13 серотипов считаются «педиатрическими», т. к. вызывают инвазивные заболевания у детей с частотой около 75%. Именно эти 13 штаммов были положены в основу конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины [6].

Инфекционный процесс, вызванный *S. pneumoniae*, может проявляться у человека различными нозологическими формами: острым средним отитом, бронхитом, синуситом и конъюнктивитом; а также инвазивными заболеваниями: пневмонией, менингитом, бактериемией, эндокардитом, артритом

Фисенко Андрей Петрович — д. м. н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN:4397-6291. <http://orcid.org/0000-0001-8586-7946>. E-mail: director@nczd.ru

Басаргина Елена Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кардиологическим отделением «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. <http://orcid.org/0000-0002-0144-2885>. E-mail: basargina@nczd.ru

Мakarova Светлана Геннадиевна — д. м. н., врач-аллерголог, заместитель директора ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по научной работе, начальник Центра профилактической педиатрии. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>. E-mail: sm27@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 17.)

и сепсисом [7, 8]. Пневмококк является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности среди детского и пожилого населения. Заболеваемость наиболее тяжелыми формами — инвазивными — варьирует в пределах 15–24 случая на 100 тыс. населения, существенно различаясь в разных возрастных группах: наибольшая частота отмечается у детей до 2 лет и пациентов старше 65 лет. Частота инфицирования *S. pneumoniae* в зависимости от возраста имеет ярко выраженную U-образную кривую с самой высокой заболеваемостью у младенцев и пожилых людей, что свидетельствует о повышении приобретенного иммунитета к *S. pneumoniae* у детей с возрастом. Наиболее он высок у молодых взрослых, затем ослабевает у пожилых людей [9].

Пневмококк — лидирующая причина внебольничных пневмоний у детей первых лет жизни. Во всем мире более 150 млн детей в возрасте до 5 лет ежегодно страдают от пневмонии, из них 1,4 млн погибают [10, 11].

Пневмококк часто колонизирует верхние дыхательные пути человека, особенно носоглотку. Колонизация носоглотки может начинаться с первых месяцев жизни. Распространенность носоглоточного носительства оценивается в 27–65% среди детей дошкольного возраста и снижается лишь во взрослом возрасте [12].

Частота назофарингеального носительства *S. pneumoniae* варьирует в зависимости от возраста, географического района, скученности коллектива, степени загрязнения воздуха, наличия сопутствующих заболеваний дыхательных путей, частых приемов антибиотиков, курения (в том числе пассивного), посещения детских дошкольных учреждений, генетических факторов. Носительство пневмококка опасно «прорывом» собственной инфекции в окружающие органы и ткани и возникновением заболевания, а также способностью заражать окружающих людей, не имеющих иммунитета к пневмококку.

Одной из наиболее тяжелых форм пневмококковой инфекции считается бактериальный менингит с летальностью от 30% и более в младших и пожилых возрастных группах. Частота неврологических осложнений после выздоровления, в том числе потеря слуха, может достигать 25–50% [13].

Сочетание пневмококкового менингита, пневмонии и эндокардита, известное также как «австрийский синдром», было описано более 100 лет назад У. Ослером. Случаи пневмококкового эндокардита, в том числе вызванные пенициллин-резистентными штаммами пневмококка, представлены в обзоре 2001 года. Чаще всего сообщалось о вовлечении аортального и митрального клапанов, при этом у большинства пациентов имелись врожденные пороки сердца (ВПС) [14].

В целом риск развития пневмококковой инфекции у детей с патологией сердца и сосудов, сопровождающейся ХСН, в 5 раз выше, чем у здоровых детей, а частота сердечно-сосудистых осложнений выше в 10 раз и составляет 10,6 на 100 тыс. детей в возрасте 5–17 лет.

Патогенез ХСН у детей отличается от такового у взрослых и обусловлен чаще всего нарушениями кровообращения при сложных ВПС и кардиомиопатиях (КМП), при которых сердце не обеспечивает необходимый объем системного кровотока, адекватный метаболическим потребностям растущего организма [15, 16].

Клинические исследования показывают более высокую смертность среди кардиологических пациентов с пневмококковой пневмонией [17]. Пневмококки могут проникать в сердце и образовывать микроповреждения, тем самым нарушая электрофизиологию и сократительную функцию кардиомиоцитов [18]. Показано, что пневмококковый поро-

образующий токсин PLY и пероксид играют важную роль в индукции сердечной недостаточности, убивая кардиомиоциты и инфильтрируя макрофаги [19].

Лечение пневмококкового заболевания у больных ХСН крайне затруднено по разным причинам и не всегда эффективно. Вакцинация детей с ХСН может стать клинически полезным и потенциально экономически выгодным вмешательством для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни пациентов [20].

В настоящее время рекомендации по респираторной вакцинации больных детей с ХСН ограничены. Проводится преимущественно плановая ежегодная вакцинация против гриппа больных ХСН [21, 22]. Поэтому исследование безопасности и эффективности противопневмококковой вакцинации детей с заболеваниями сердца, сопровождающимися ХСН, является в настоящее время актуальным.

Цель данного исследования: проанализировать охват вакцинацией детей с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в 2018–2019 гг., оценить безопасность и эпидемиологическую эффективность противопневмококковой вакцинации у данной категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 82 ребенка, находившиеся на обследовании и/или лечении в отделениях кардиологии и кардиохирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в период с января 2018 г. по январь 2020 г.

Критерии включения: для статистической оценки клинико-лабораторных и иммунологических показателей в исследование включены дети от 1 месяца до 7 лет с ХСН II (А, В) степени на фоне рестриктивной, дилатационной КМП, корригированных ВПС.

Критерии исключения: отсутствие сердечной недостаточности или недостаточность I степени; противопоказания к проведению вакцинации против пневмококковой инфекции; отказ родителей от проведения вакцинации или включения пациента в исследование.

Анкетирование родителей включало вопросы о наличии/отсутствии информации о необходимости вакцинации против пневмококка; о возрасте, когда впервые была проведена вакцинация; причине отсутствия вакцинации у ребенка; наличии/отсутствии ревакцинации в декретированные сроки.

Все дети, находившиеся в отделениях кардиологии и кардиохирургии, проходили стандартное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, осмотр, измерение уровня NTproBNP), в ходе которого определялась степень ХСН. Распределение по степени ХСН оказалось следующим: 72 (87,8%) — степень 2А, остальные 10 (12,2%) — степень 2Б. Не имели отягощенного аллергологического анамнеза 75 (91,5%) участников.

Среди 82 детей было 30 больных с ВПС. Из них, согласно классификации, 20 имели ВПС по бледному типу (сброс слева-направо), 6 — по синему типу (сброс справа-налево), 4 — неклассифицируемые ВПС. Остальные 52 ребенка имели ту или иную форму КМП.

Использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анкетировании выявлено, что иммунопрофилактику против пневмококка получили всего 16 (19,5%) пациентов, в то время как остальные 66 (80,5%) привиты не были.

В качестве причин, по которым вакцинация не была проведена, родители 28 (42,5%) из 66 детей указывали отсутствие информации, 31 (47%) ребенка — медицинский отвод по основному заболеванию, рекомендованный лечащим врачом. Семь (10,5%) родителей приняли решение об отказе от вакцинации ребенка самостоятельно.

Из 82 детей 41 (50%) ребенок родился в состоянии легкой асфиксии (первая оценка по Апгар — 6–7 баллов), 28 (34,2%) детей — с умеренной асфиксией, 13 (15,8%) имели нормальную оценку по шкале Апгар (8–9 баллов). При рождении у 90% пациентов были стандартные массо-ростовые показатели: 3501 ± 76 г; $52 \pm 1,8$ см. Большинство детей (90%) родились доношенными, 8 (10%) рождены раньше срока, антропометрические показатели у них были меньше — 2400 ± 52 г; 46 ± 8 см, их гестационный возраст составил от 31 до 36 недель.

По данным анамнеза, при рождении 52 ребенка вакцинированы в родильном доме, согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ (от гепатита В и БЦЖ-М), остальным 30 детям вакцинация не проводилась по причине рекомендованного медицинского отвода по основному заболеванию.

При изучении прививочных карт установлено, что к моменту обращения (в среднем в возрасте 32 месяца) 65 (79,3%) детей не имели достаточного набора профилактических прививок по возрасту, согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ, в связи с длительными медицинскими отводами с момента постановки диагноза. Дети, у которых диагностировали ВПС в первые сутки жизни, получили первую дозу вакцины против пневмококковой инфекции в среднем в возрасте $32 \pm 1,5$ мес. При этом из 22 прооперированных по поводу ВПС детей 18 были вакцинированы после операции и только четверо — до оперативного вмешательства. После оперативного лечения вакцинация против пневмококковой инфекции произведена с отсрочкой: через 6 месяцев и более.

При анализе прививочных карт выяснено, что большинство детей (66) не имели ни одной прививки от пневмококка, в связи с чем им произведена первая вакцинация в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Остальные дети получили соответственно вторую, третью дозу вакцины или ревакцинацию от пневмококка (рис. 1).

Дети с корригированными ВПС были вакцинированы в отдаленные сроки после проведенного оперативного вме-

Рис. 1. Число детей, получивших первую (V1), вторую (V2), третью (V3) дозу вакцины или ревакцинацию (RV1) от пневмококка в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
Fig. 1. Number of children vaccinated with the first (V1), second (V2), and third (V3) doses or re-vaccinated (RV1) with a pneumococcus vaccine at the National Medical Research Centre of Children Health of the Ministry of Health of Russia



шательства. Два ребенка с корригированным в первом полугодии жизни ВПС (дефектом межжелудочковой перегородки) получили первую дозу вакцины в возрасте до 1 года, однако большинство — 47 (57,3%) детей — вакцинировали в возрасте 1 года 3 мес — 2 года 6 мес, 33 (40,2%) ребенка были привиты в возрасте 2 года 7 мес — 4 года 8 мес. Как правило, дети из старшей возрастной группы имели в анамнезе несколько этапов оперативного вмешательства (рис. 2).

При наблюдении у вакцинированных детей не зафиксировано ни одного осложнения в поствакцинальный период. У 12 детей отмечался подъем температуры тела до субфебрильных цифр длительностью от нескольких часов до 2 суток, у 13 — та или иная местная реакция слабой или умеренной степени выраженности (рис. 3). Ни одному ребенку не потребовались терапевтическая помощь и дополнительная лекарственная терапия в поствакцинальный период.

До проведения необходимого оперативного лечения у данных пациентов часто отмечались бронхиты, отиты, пневмонии, их период восстановления после операции был сопряжен с более высокими рисками развития инфекционных осложнений.

Контрольное обследование детей осуществлялось в разное время в зависимости от возраста, степени тяжести заболевания, сопутствующих нарушений ритма сердца: 18 детей — в первые 3 месяца от момента вакцинации, 28 — в первые 6 месяцев, 36 — в первые 12 месяцев.

Рис. 2. Вакцинация пациентов в зависимости от сроков оперативного вмешательства
Fig. 2. Patient vaccination depending on surgery timings

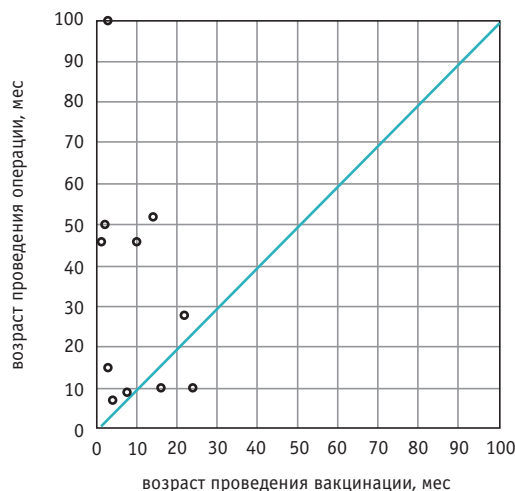
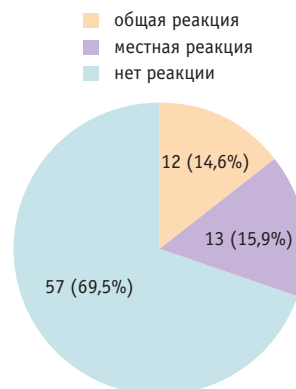


Рис. 3. Переносимость вакцинации
Fig. 3. Vaccine tolerability



При контрольном стандартном обследовании не выявлено увеличение степени ХСН или ФК ХСН после прививки. До проведения вакцинации все дети относились к группе часто болеющих, острую пневмонию перенесли 14 детей, 2 ребенка — острый средний отит, 1 ребенок — менингит.

В течение 1-го года после вакцинации заболеваемость ОРВИ снизилась более чем в 2 раза, острую пневмонию перенесли 2 ребенка с легочной гипертензией. Ни у одного ребенка не диагностированы острый средний отит, менингит, отсутствовали обострения или утяжеление течения основного заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России многочисленные исследования по вакцинации детей с различной хронической патологией позволяют сделать вывод о позд-

нем начале вакцинопрофилактики таких детей. Пациенты, которые нуждаются в защите от инфекционных заболеваний в первую очередь, из-за длительных необоснованных медицинских отводов остаются в группе риска по тяжелому течению вакциноуправляемой инфекции. Продолжающаяся оценка безопасности и эффективности противопневмококковой вакцинации пациентов с ХСН уже показала хорошие результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация против пневмококковой инфекции доказала свою безопасность и эффективность у здоровых детей и у детей с хронической патологией, в том числе с патологией сердечно-сосудистой системы, сопровождающейся ХСН. Актуальной является разработка рекомендаций по вакцинации данной категории пациентов в более ранние сроки, в том числе до оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martins W.A., Oliveira G.M., Brandão A.A. et al. Vaccinating patients with heart disease against COVID-19: the reasons for priority. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021; 116(2): 213–18. DOI: 10.36660/abc.20210012
- Cheng C.W., Liu M.H., Wang C.H. Predictors of infection-related rehospitalization in heart failure patients and its impact on long-term survival. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2020; 21(11): 889–96. DOI: 10.2459/jcm.0000000000001025
- Куличенко Т.В., Дымшиц М.Н., Лазарева М.А. и др. Нарушение календаря вакцинопрофилактики детей: взгляд врачей и родителей на проблему. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(3): 330–4. [Kulichenko T.V., Dymshits M.N., Lazareva M.A. et al. Violation of the child vaccination calendar: the attitudes of doctors and parents. *Pediatric Pharmacology*. 2015; 12(3): 330–4. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v12i3.1361
- Wang C., Han S., Tong F. et al. Predictive value of the serum cystatin C prealbumin ratio in combination with NT-proBNP levels for long-term prognosis in chronic heart failure patients: a retrospective cohort study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 684919. DOI: 10.3389/fcvm.2021.684919
- Абатуров А.Е., Больбот Ю.К., Алифанова С.В. и др., ред. Пневмококковая инфекция у детей. Хмельницкий; 2016. 200 с. [Abaturov A.E., Bolbot Yu.K., Alifanova S.V. et al., eds. *Pneumococcal infection in children*. Khmelnytsky; 2016. 200 p. (in Russian)]
- Pelton S.I., Weycker D., Farkouh R.A. et al. Risk of pneumococcal disease in children with chronic medical conditions in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59(5): 615–23. DOI: 10.1093/cid/ciu348
- Berezin E.N., Jarovsky D., Cardoso M.R.A. et al. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020; 38(7): 1740–5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.038
- Van Werkhoven C.H., Huijts S.M. Vaccines to prevent pneumococcal community-acquired pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2018; 39(4): 733–52. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.07.007
- Klein J.O. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev. Infect. Dis.* 1981; 3(2): 246–53. DOI: 10.1093/clinids/3.2.246
- Lemon J.K., Miller M.R., Weiser J.N. Sensing of interleukin-1 cytokines during *Streptococcus pneumoniae* colonization contributes to macrophage recruitment and bacterial clearance. *Infect. Immun.* 2015; 83(8): 3204–12. DOI: 10.1128/IAI.00224-15
- Paterson G.K., Orihuela C.J. Pneumococci: immunology of the innate host response. *Respirology*. 2010; 15(7): 1057–63. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01814.x
- Ramos-Sevillano E., Ercoli G., Brown J.S. Mechanisms of naturally acquired immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *Front. Immunol.* 2019; 10: 358. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00358
- Nigrovic L.E., Kuppermann N., Macias C.G. et al.; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA*. 2007; 297(1): 52–60. DOI: 10.1001/jama.297.1.52
- Siegel M., Timponi J. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* endocarditis: a case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32(6): 972–4. DOI: 10.1086/319341
- Умарова М.К., Басаргина Е.Н., Смирнов И.Е. Некомпактный миокарда левого желудочка у детей: клиническая проявления и прогноз. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(3): 174–82. [Umarova M.K., Basargina E.N., Smirnov I.E. Left ventricular noncompaction in children: clinical manifestations and prognosis. *Russian Pediatric Journal*. 2016; 19(3): 174–82. (in Russian)]. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19-3-174-182
- Arvind B., Saxena A. Timing of Interventions in infants and children with congenital heart defects. *Indian J. Pediatr.* 2020; 87(4): 289–94. DOI: 10.1007/s12098-019-03133-w
- Musher D.M., Rueda A.M., Kaka A.S. et al. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(2): 158–65. DOI: 10.1086/518849
- Feldman C., Normark S., Henriques-Normark B. et al. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *J. Intern. Med.* 2019; 285(6): 635–52. DOI: 10.1111/joim.12875
- Subramanian K., Henriques-Normark B., Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: from nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol.* 2019; 21(11): e13077. DOI: 10.1111/cmi.13077
- Галицкая М.Г., Фисенко А.П., Ткаченко Н.Е. и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции детей с хронической сердечной недостаточностью. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(5): 340–7. [Galitskaya M.G., Fisenko A.P., Tkachenko N.E. et al. Vaccination against pneumococcal infections in children with chronic heart failure. *Russian Pediatric Journal*. 2021; 24(5): 340–5. (in Russian)]. DOI: 10.46563/1560-9561-2021-24-5
- Bhatt A.S., DeVore A.D., Hernandez A.F. et al. Can vaccinations improve heart failure outcomes? Contemporary data and future directions. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(3): 194–203. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.007
- Pranata R., Tondas A.E., Yonas E. et al. Differences in clinical characteristics and outcome of de novo heart failure compared to acutely decompensated chronic heart failure — systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol.* 2021; 76(4): 410–20. DOI: 10.1080/00015385.2020.1747178

Поступила / Received: 14.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2022



Адалимумаб в терапии увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом

М.В. Атабаева, Е.В. Барановская, А.П. Бербенюк, Е.Ю. Попова, Е.Ю. Афонина, Е.С. Жолобова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить факторы риска развития увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), и продемонстрировать эффективность адалимумаба в лечении рефрактерного ЮИА-увеита.

Дизайн: открытое одноцентровое наблюдательное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 43 пациента в возрасте от 4,5 до 17,5 года с ЮИА и ассоциированным ревматоидным увеитом, резистентными к базисной терапии. Все дети нуждались в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В качестве примера эффективности адалимумаба в лечении ЮИА с увеитом также приведено подробное описание клинического случая.

Результаты. В ходе проведенного оригинального исследования у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом, рефрактерным к базисной терапии, выявлен ряд закономерностей: преобладание девочек, раннее начало заболевания, олигоартикулярный и полиартикулярный серонегативный по ревматоидному фактору варианты ЮИА, позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ). Эти закономерности в целом соответствуют данным проанализированной литературы. Приведенный клинический пример также отражает полученные результаты. При анализе клинического случая показано, что ремиссия увеита, купирование активного полиартрита, улучшение клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациентки были достигнуты на фоне применения адалимумаба.

Заключение. Ранняя манифестация заболевания, женский пол, олигоартикулярный и полиартикулярный варианты ЮИА, позитивность по АНФ являются факторами риска развития увеита. Адалимумаб — наиболее эффективный препарат для лечения ЮИА-ассоциированного увеита. Присоединение увеита, как правило, требует инициации генно-инженерной биологической терапии, о чем свидетельствуют проведенное исследование и клинический пример.

Ключевые слова: адалимумаб, ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный увеит.

Вклад авторов: Атабаева М.В. — обзор публикаций по теме статьи, отбор материала для исследования, разбор клинического случая, написание текста рукописи; Барановская Е.В., Бербенюк А.П., Попова Е.Ю. — отбор материала для исследования, обработка, анализ и интерпретация данных; Афонина Е.Ю. — обследование, лечение и выбор пациентки для разбора клинического случая; Жолобова Е.С. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Атабаева М.В., Барановская Е.В., Бербенюк А.П., Попова Е.Ю., Афонина Е.Ю., Жолобова Е.С. Адалимумаб в терапии увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 22–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-22-27



Adalimumab in the Therapy of JIA-Associated Uveitis

M.V. Atabaeva, E.V. Baranovskaya, A.P. Berbenyuk, E.Yu. Popova, E.Yu. Afonina, E.S. Zholobova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Study Objective: To identify the risk factors of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis (JIA), and to demonstrate the efficacy of Adalimumab in the management of refractory JIA-associated uveitis.

Study Design: Open single-site observational cohort study.

Materials and Methods. The study enrolled 43 patients aged 4.5 to 17.5 years old with JIA and associated rheumatoid uveitis refractory to baseline therapy. All children required genetically engineered biologic drugs (GEBDs). A detailed case report is presented to support the efficacy of Adalimumab in the management of JIA with uveitis.

Study Results. During the original study, patients with JIA-associated uveitis refractory to baseline therapy demonstrated a number of patterns: predominantly girls, early onset, oligoarticular and polyarticular JIA seronegative for rheumatoid factor, positive antinuclear factor (ANF). These patterns correlate with the data from reviewed literature sources. The case report also reveals the results. In the case report analysis, it is demonstrated that uveitis remission, active polyarthritis arrest, improved clinical, laboratory and instrumental values in the female patient were achieved with Adalimumab therapy.

Атабаева Макка Вахаевна — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: makka_atabaeva@mail.ru

Барановская Елизавета Владимировна — студентка Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: zholobova_1959@mail.ru

Бербенюк Анна Петровна — студентка Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <https://orcid.org/0000-0002-6579-3772>. E-mail: zholobova_1959@mail.ru

(Окончание на с. 23.)

Conclusion. Early manifestations, female sex, oligoarticular and polyarticular JIA, ANF positivity are the risk factors for uveitis. Adalimumab is the most efficient drug for the management of JIA-associated uveitis. Concurrent uveitis usually requires genetically engineered biologic therapy, as evidenced by the study and case report.

Keywords: Adalimumab, juvenile idiopathic arthritis, rheumatoid uveitis.

Contributions: Atabaeva, M.V. — thematic publications reviewing, selection of material for study, case description, text of the article; Baranovskaya, E.V., Berbenyuk, A.P., Popova, E.Yu. — selection of material for study, processing, analysis and interpretation of data; Afonina, E.Yu. — management and selection of the patient for a case report; Zholobova, E.S. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Atabayeva M.V., Baranovskaya E.V., Berbenyuk A.P., Popova E.Yu., Afonina E.Yu., Zholobova E.S. Adalimumab in the Therapy of JIA-Associated Uveitis. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 22–27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-22-27

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее распространенная группа ревматологических заболеваний, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет. ЮИА представляет собой хроническое иммуновоспалительное заболевание, протекающее с поражением суставов и, в некоторых случаях, с развитием увеита. Увеит — это воспаление сосудистого тракта глаза различной этиологии, локализации и степени тяжести. По локализации выделяют передние, задние, периферические увеиты, а также панувеиты; по течению — острые, подострые, хронические (рецидивирующие или вялотекущие), по поражению — односторонние и двусторонние, по этиологии — экзогенные и эндогенные, по характеру инфильтрации — гранулематозные и негранулематозные [1].

Увеит при ЮИА характеризуется несколькими клиническими формами, чаще при ЮИА наблюдается хронический передний увеит. Формы увеита могут зависеть от типа артрита, пола, возраста и других факторов. Увеиту свойственно тяжелое течение с развитием осложнений, которые могут привести к снижению остроты зрения, а также к слепоте при отсутствии своевременного лечения [1].

Цель исследования: выявить факторы риска развития увеита, ассоциированного с ЮИА, и продемонстрировать эффективность адалимумаба в лечении рефрактерного ЮИА-увеита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое одноцентровое обсервационное когортное исследование вошли 43 пациента в возрасте от 4,5 до 17,5 года с ЮИА и ассоциированным ревматоидным увеитом, резистентными к базисной терапии. Все дети нуждались в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Исследование проводилось в Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2021 г.

Статистические методы: для описания качественных данных использованы процентное соотношение и критерий χ^2 , для количественных данных — Me (Q1, Q3) с предшествующим тестом Шапиро — Уилка.

В качестве примера эффективности адалимумаба в лечении ЮИА с увеитом также приведено подробное описание клинического случая.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст детей на момент проведения исследования составлял 11,7 года (IQR: 7,2; 14,3 года), девочек было 29 (67,5%), мальчиков — 14 (32,5%). Олигоартикулярный вариант ЮИА выявлен у 27 (62,8%) пациентов, отрицательный по ревматоидному фактору (РФ) полиартикулярный — у 13 (30,2%); у 2 (4,7%) детей диагностирован энтезит-артрит, у 1 (2,3%) — псориатический артрит. Дебют ЮИА приходился в среднем на возраст 2,6 года (IQR: 1,6; 4,4 года), распределение по возрасту представлено в таблице.

Дебют с суставного синдрома отмечался у 36 (83,7%) больных, увеит в дебюте заболевания — у 4 (9,3%), одновременно поражение суставов и глаз — у 3 (7,0%) детей.

Хотя среди 32 (74,4%) пациентов с двусторонним увеитом были преимущественно девочки (n = 22), при представленном в когорте соотношении по полу (девочки : мальчики — 2,1 : 1) статистически значимая корреляция между полом и вовлечением в процесс обоих глаз не найдена (R = 0,04) (рис. 1).

Положительный антинуклеарный фактор (АНФ) выявлен у 32 (74,4%) пациентов без статистически значимой корреляции между полом и положительностью по АНФ (R = 0,066) (рис. 2).

Таблица / Table

Возраст пациентов на момент манифестации ювенильного идиопатического артрита (n = 43)
Age of patients when manifestations of juvenile idiopathic arthritis appeared (n = 43)

Возраст, годы	Количество пациентов, n (%)
До 1	3 (7,0)
> 1–2	13 (30,2)
> 2–5	20 (46,5)
> 5–11	6 (14,0)
> 11–18	1 (2,3)

Попова Екатерина Юрьевна — студентка Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <https://orcid.org/0000-0002-3555-4113>. E-mail: zholobova_1959@mail.ru

Афонина Елена Юрьевна — врач детского ревматологического отделения Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: lenaf23@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна (автор для переписки) — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-2835-2839>. E-mail: zholobova_1959@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 22.)

Рис. 1. Характеристика увеита в группах по полу и по степени вовлечения глаз, n
Fig. 1. Characteristics of uveitis in groups based on age and eye involvement, n

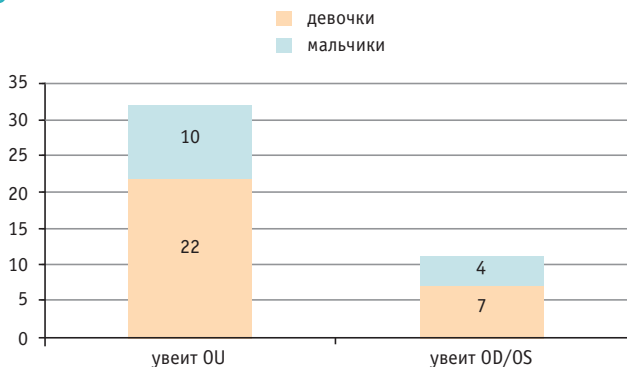
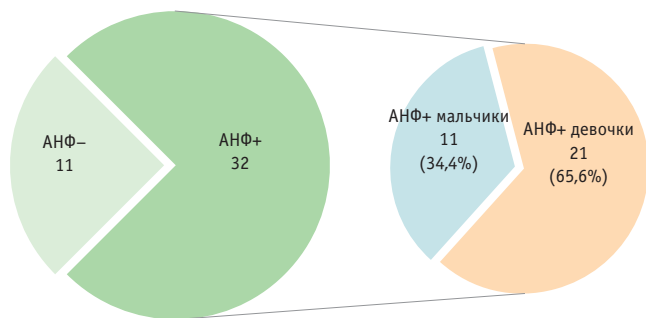


Рис. 2. Структура когорты по отношению к антиядерному фактору (АНФ)
Fig. 2. Cohort structure based on antinuclear factor



Время от начала заболевания до начала терапии ГИБП составило 14,6 месяца. Большинству детей (n = 39) в качестве препарата первой линии был назначен адалимумаб, один пациент в качестве препарата первой линии получал абатацепт, трое — этанерцепт.

Как пример эффективности адалимумаба в лечении ЮИА с увеитом приводим клинический случай одной из участниц исследования.

Клинический случай

Пациентка И.Х. наблюдается в детском ревматологическом отделении № 1 Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с апреля 2010 г. с диагнозом: *Ювенильный идиопатический артрит, суставная форма, полиартикулярный вариант, серонегативный по РФ, АНФ-позитивный, рентгенологическая стадия 2, OS Ревматоидный увеит.*

Анамнез заболевания: больна с июня 2009 г., когда после перенесенной ОРВИ, сопровождавшейся лихорадкой до 38°C и кашлем, впервые было отмечено припухание левого голеностопного сустава. В ЦРБ по месту жительства предполагали травму, и на 1 неделю был наложен гипс, назначен пенициллин в/м, НПВП внутрь и местно, а также перорально азитромицин на 5 дней без выраженного положительного эффекта.

На рентгенограмме стоп от 9 июня 2009 г. изменения в костной ткани не определялись, ростковые зоны выражены равномерно, конгруэнтность сохранена.

Через 2 недели после припухания сустава появились хромота, болезненность при пальпации сустава. В анализе крови от 03.08.2009 г. отмечено повышение уровня СРБ (+++), РФ — 14 МЕ/мл. На рентгенограмме голеностопных суставов от 25.09.2009 г. выявлены признаки артрита левого голеностопного сустава.

С января 2010 г. возникли утренняя скованность в левом голеностопном суставе, дизурические явления (частое мочеиспускание маленькими порциями).

Впервые больная госпитализирована в Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова в апреле 2010 г. В клинической картине, помимо поражения голеностопных суставов, имел место артрит правого коленного сустава, левого грудино-ключичного сочленения. При обследовании выявлены умеренная гуморальная активность, лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ до 31 мм/ч, обнаружены хламидийная и микоплазменная инфекции, по поводу чего был назначен курс антибактериальной терапии макролидами.

Ретроспективно можно предположить, что у девочки заболевание дебютировало как неполный синдром Рейтера. Однако длительность заболевания, вовлечение новых суставов, высокая лабораторная активность, а также недостаточная эффективность антибактериальной терапии свидетельствовали в пользу диагноза ЮИА.

При УЗИ суставов обнаружено большое количество жидкости в правом коленном суставе, минимальное количество — в левом грудино-ключичном. Выставлен диагноз: *ЮИА, суставная форма.* С учетом выраженности суставного синдрома, высокой лабораторной активности проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, в качестве средства базисной терапии назначен сульфасалазин в дозе 500 мг/сут.

На фоне проводимого лечения вырос объем движения в голеностопном суставе, однако в дальнейшем в процесс вовлеклись другие суставы: правые голеностопный и лучезапястный, мелкие суставы кистей.

При поступлении в марте 2011 г. у девочки сохранялись экссудативно-пролиферативные изменения в левом грудино-ключичном суставе, небольшая отечность и ограничение движения в правом лучезапястном суставе, болезненность, ограничение движения во 2, 3 пальце правой кисти, хруст при пассивном движении в левом коленном суставе, деформация правого коленного сустава, ограничение движения и припухлость левого голеностопного сустава, нарушение походки. СОЭ — 20 мм/ч. К терапии добавлен метотрексат в дозе 7,5 мг/нед. На фоне комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином отмечалось улучшение.

При поступлении в ноябре 2011 г. у пациентки наблюдались клинически ограничение внутренней ротации в тазобедренных суставах, небольшое ограничение движения в коленном, левом лучезапястном и локтевом суставах. Сохранялась припухлость в области левого грудино-ключичного сочленения, СОЭ — 12 мм/ч. В феврале 2012 г. доза метотрексата была повышена до 8,75 мг/нед ($10 \text{ мг}/\text{м}^2$). После выписки состояние улучшилось. Боли в суставах не беспокоили. Показатели крови оставались в пределах нормы.

В апреле 2014 г. во время госпитализации у больной диагностирован ревматоидный увеит левого глаза, обострение. Проведен курс местной терапии дексаметазоном, НПВП. Доза метотрексата повышена до 12,5 мг/нед. Отмечались нарушение осанки, небольшая асимметрия плеч, лопаток, таза. Походка не нарушена. В коленных и голеностопных суставах изменения носили пролиферативный характер.

Энтезопатии при пальпации остей подвздошных костей. Проба Отта — 4 см, Шоффара — 5 см, до пола руками доставала. Свободно приседала на пятки.

После выписки состояние оставалось стабильным, артралгии не беспокоили. С января 2014 г. метотрексат пациентка не получала в течение месяца, при госпитализации в феврале 2014 г. наблюдались суставной синдром в виде остаточных пролиферативных изменений в голеностопных и коленных суставах, ревматоидный увеит в стадии ремиссии; лабораторная активность низкая. Рекомендовано возобновление терапии метотрексатом в дозе 12,5 мг/нед, однако по месту жительства ребенок получал 10 мг/нед, контроль увеита не проводился, так как родители считали, что диагноз снят.

При госпитализации в апреле 2015 г. отмечались нарушение осанки, небольшая асимметрия плеч, лопаток, таза. Походка не нарушена. В коленных и голеностопных суставах изменения минимальные, носят пролиферативный характер, остро воспалительных изменений в суставах не было. СОЭ — 8 мм/ч. При проведении ЭГДС с биопсией от 23.04.2015 г. выявлены рефлюкс-эзофагит 1-й степени, кардиоэзофагеальный пролапс, антральный гастрит, бульбит, НР-тест (+++). Консультирована офтальмологом в НИИЦ глазных болезней им. Гельмгольца — рецидив ревматоидного увеита левого глаза, субактивный. Рекомендована местная терапия в левый глаз в виде капель топическими глюкокортикоидами (дексаметазон-лонг по 1 капле 3 раза в день) и НПВП.

При госпитализации в марте 2017 г. у девочки имел место суставной синдром в виде сгибательной контрактуры в правом локтевом суставе. Тугоподвижность (сгибание) в 3, 4 пальцах обеих кистей при общей гипермобильности в суставах. Пастозность, болезненность при движениях с ограничением подвижности в левом голеностопном суставе. СОЭ — 16 мм/ч, АНФ — 1 : 320, IgA — 1,62, IgM — 0,93, IgG — 12,34.

На ЭхоКГ: перикард «слоистый», остальные показатели в норме. При рентгенографии органов грудной клетки патология не найдена. При рентгенографии голеностопного сустава видимые кости поротичны (больше слева), кости предплюсны (таранная, пяточная) — кистовидный остеопороз. Незначительная асимметрия суставных щелей (сужение слева), суставные поверхности четкие.

На МРТ левого коленного сустава передняя крестовидная связка разволокнена. Контуры неровные. Задняя крестовидная связка ангулирована. Коллатеральные связки без особенностей, в суставной сумке и супрапателлярном завороте жидкость негеморрагического характера в нормальном количестве, пателлофemorальный сустав и проксимальное межберцовое сочленение без особенностей.

С учетом рецидивирующего характера увеита, прогрессирования суставного синдрома, появления контрактуры в правом локтевом суставе, кистовидного остеопороза суставов, по результатам рентгенографии, с 31.03.2017 г. инициирована терапия адалимумабом (40 мг/0,4 мл) в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно, терапию метотрексатом продолжили.

При госпитализации в ноябре 2017 г. диагноз: *Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, полиартикулярный вариант, серонегативный по РФ, рентгенологически 2–3-я стадия, степень активности 2-1, НФ 2. OS Ревматоидный увеит, субактивный.*

По данным ЭГДС: хиатальная грыжа 3 ст.; антральный гастрит (в анамнезе — эрозивный гастрит); острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, дуоденит; недостаточность кардии; кардио-эзофагеальный пролапс. Получала

эрадикационную терапию (амоксциллин + кларитромицин + висмута трикалия дицитрат по 1 таблетке 2 раза в сутки), антациды. Суставной статус — без динамики, СОЭ — 13 мм/ч. При консультации окулиста данные об обострении увеита отсутствовали.

В дальнейшем девочка госпитализировалась 2 раза в год, сохранялись минимальные пролиферативные изменения в суставах в виде ограничения крайнего разгибания в правом локтевом суставе, объем движений в пальцах вырос, могла сжимать пальцы в кулак, отмечались небольшие пролиферативные изменения в голеностопных суставах.

При последней госпитализации в ноябре 2020 г. сохранялись нарушение осанки, минимальная сгибательная контрактура в правом локтевом суставе, вырос объем движений в голеностопных и межфаланговых суставах пальцев кистей. В анализах крови уровень гемоглобина — 113 г/л; тромбоциты — 239×10^9 /л; лейкоциты — $4,6 \times 10^9$ /л; СОЭ — 15 мм/ч, РФ — 12,5 ед/мл (норма — до 20 ед/мл); СРБ — 3 мг/л (норма — до 5 мг/л), АНФ (Her2) — 1 : 320; АНФ (Her2), тип свечения: гранулярный (++).

МРТ правого локтевого сустава от 12.11.2020 г.: признаки минимального синовита правого локтевого сустава.

ЭГДС от 16.11.2020 г.: гастрит антрального отдела, *Helicobacter pylori* — слабо-положительно (+).

Консультация окулиста от 11.11.2020 г.: данных об активности увеита не было.

Рекомендовано продолжить терапию адалимумабом 40 мг 1 раз в 2 недели, метотрексатом для парентерального введения 12,5 мг 1 раз в неделю в фиксированный день недели. Фолиевая кислота — по 1 таблетке по 0,001 г в сутки ежедневно за исключением дня приема метотрексата, висмута трикалия дицитрат — 240 мг 2 раза на 6 недель.

Таким образом, с момента верификации диагноза в апреле 2010 г. пациентка получала базисную терапию сульфасалазином в дозе 500 мг/сут. В марте 2011 г. в связи с недостаточным эффектом от лечения сульфасалазином к терапии был добавлен метотрексат в дозе 7,5 мг/нед с последующим увеличением дозы соответственно течению заболевания и росту организма. С апреля 2017 г. из-за сохранения суставного синдрома, лабораторной активности и присоединившегося увеита принято решение инициировать терапию ГИБП адалимумабом.

В настоящее время девочка получает адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, метотрексат — в дозе 12,5 мг/нед, фолиевую кислоту — 1 мг. Обострений суставного синдрома и увеита нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования у 43 детей с ЮИА-ассоциированным увеитом, рефрактерным к базисной терапии, выявлен ряд закономерностей: преобладание девочек, раннее начало заболевания, олигоартикулярный и полиартикулярный серонегативный по РФ варианты ЮИА, позитивность по АНФ. Приведенный клинический пример также соответствует полученным результатам.

Особенностью случая является дебют заболевания, который протекал по типу неполного синдрома Рейтера с артритом и дизурией, а также с подтвержденным инфицированием хламидией и микоплазмой, однако антибактериальная терапия в сочетании с НПВП была неэффективной, в процесс вовлекались новые суставы, отмечалась высокая активность заболевания, что позволило изменить диагноз на ЮИА, полиартрит и начать базисную терапию сульфасалазином, затем комбинацией сульфасалазина с метотрексатом.

Присоединение ревматоидного увеита и недостаточный эффект от базисной терапии потребовали инициации лечения ГИБП. Применение адалимумаба в описываемом случае оказалось успешным в течение 4 лет. После первого использования адалимумаба нормализовались лабораторные показатели, улучшился суставной статус, отмечалась ремиссия увеита.

Особенностью случая является также сопутствующее заболевание — эрозивный гастрит в анамнезе, НР-ассоциированный.

В литературе обсуждаются различные предрасполагающие факторы развития увеита при ЮИА, однако единого мнения на сегодняшний день не существует. По данным мировой литературы, осложнение ЮИА в виде увеита преимущественно развивается у девочек с ранней манифестацией заболевания в виде олигоартрита и положительным АНФ [2].

Кроме того, имеют значение географическое расположение и этническая принадлежность. У представителей европеоидной расы и лиц, проживающих на территориях ближе к Северному полюсу, частота увеита выше, чем у этнических групп и населения, расположившихся в районе экватора [3], хотя не исключено, что более высокая частота выявления данного осложнения связана с очевидно большими возможностями медицины в развитых государствах Америки, Европы и в странах Скандинавии [4].

За время проспективного наблюдения за 435 детьми с разными вариантами ЮИА в странах Северной Европы на протяжении в среднем 96 месяцев у 80 (18,4%) из них развился увеит, в том числе у 5 (35,7%) из 14 при ювенильном псориатическом артрите, у 18 (22,5%) из 80 при серонегативном по РФ полиартикулярном варианте ЮИА, у 16 (20,5%) из 78 при распространяющемся олигоартикулярном варианте, у 25 (19,1%) из 131 при персистирующем олигоартикулярном, у 12 (19,0%) из 63 при недифференцированном артрите и у 4 (8,3%) из 48 при энтезит-ассоциированном. Увеит не был зарегистрирован ни у одного больного из 18 с системным вариантом и 4 с полиартикулярным серопозитивным по РФ ЮИА [4].

В Москве, по данным регистра, увеит зафиксирован у 117 (11%) из 1064 пациентов с ЮИА. Среди всех больных с увеитом 63 были с олигоартикулярным вариантом ЮИА, 40 — с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА, 9 — с недифференцированным вариантом ЮИА и двое — с энтезит-ассоциированным вариантом ЮИА, 3 пациента дебютировали с признаками системной формы ЮИА [5].

Для ревматоидного увеита характерно тяжелое течение с развитием таких осложнений, как катаракта, глаукома, кератопатия, снижение остроты зрения вплоть до слепоты при отсутствии своевременной адекватной терапии. В настоящее время для лечения ювенильного артрита с увеитом используются болезнь-модифицирующие противоревматические препараты — метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, азатиоприн, микофенолата мофетил. Наиболее широко применяется метотрексат в дозе 10–15 мг/м² в сочетании с топической терапией, включающей глюкокортикостероиды в виде капель в глаза. Эффективность такого лечения увеитов достигает 73% [6].

По сведениям других авторов, эффективность базисной противоревматической терапии существенно ниже [7]. По данным Московского регистра, базисную противовос-

палительную терапию получают 85,5% пациентов с ЮИА и увеитом, из них у 97% препаратом базисной терапии является метотрексат [5].

Существенное улучшение в прогнозе ювенильного артрита с увеитом связано с появлением в детской ревматологической практике ГИБП. По данным различных авторов, инфликсимаб эффективен у 43–70% больных [8], однако он не имеет зарегистрированного разрешения для использования у детей с ЮИА и назначается редко, во второй линии, off label. Эффективность тоцилизумаба, по результатам исследования, составляет 47% [7].

Самый действенный в настоящее время препарат для терапии ревматоидного увеита — это адалимумаб [9]. Адалимумаб — единственный ингибитор ФНО- α , одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения неинфекционных увеитов [10].

В британском исследовании SYCAMOREA A.V. Ramanap и соавт. [11] сравнили эффективность двух режимов терапии ЮИА с увеитом. В одной группе дети получали адалимумаб в комбинации с метотрексатом, во второй проводилась монотерапия метотрексатом. В исследование были включены 90 детей с активным увеитом в возрасте от 2 до 18 лет, которые получали терапию метотрексатом не менее 12 недель.

На протяжении 18 месяцев пациенты продолжали получать метотрексат в терапевтической дозе, при этом одна группа детей дополнительно к метотрексату получала адалимумаб, а другая — плацебо.

Окончательный анализ результатов исследования показал больший эффект от лечения комбинацией адалимумаба и метотрексата.

В отечественной литературе также приведены данные о высокой эффективности и безопасности адалимумаба при лечении детей с ЮИА и увеитом [12], а также предпочтения выбора адалимумаба в терапии как первой, так и последующих линий ГИБП у детей с ЮИА и увеитом [13].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы риска развития увеита на фоне ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — женский пол, олигоартикулярный и полиартикулярный серонегативный по ревматоидному фактору варианты ЮИА, положительный антинуклеарный фактор (АНФ). Эти особенности могут стать аргументами в пользу более раннего начала биологической терапии в случае неэффективности традиционного лечения.

Наиболее действенным средством терапии ювенильного артрита с увеитом на сегодняшний день является адалимумаб, эффективность которого в сочетании с метотрексатом достигает 74%.

Ранняя диагностика и назначение адекватной терапии предотвращают прогрессирование заболевания и присоединение осложнений, улучшают прогноз. Описанный клинический случай демонстрирует эффективность адалимумаба при ЮИА с ревматоидным увеитом, а также является наглядным примером того, что необходимо своевременно инициировать терапию генно-инженерными биологическими препаратами при неэффективности базисных противоревматических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Тверь: ООО «Издательство "Триада"»; 2004. 100 с. [Katargina L.A., Arkhipova L.T. Uveitis: pathogenetic immunosuppressive therapy. Tver: Triada Publishing House LLC; 2004. 100 p. (in Russian)]
2. Ядыкина Е.В., Дроздова Е.А., Ивановская Е.А. Предрасполагающие факторы риска развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9(2): 190–3. [Yadykina E.V., Drozdova E.A., Ivanovskaya E.A. Predisposing risk factors for the development of uveitis related to juvenile idiopathic arthritis. Bashkortostan Medical Journal. 2014; 9(2): 190–3. (in Russian)]
3. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н. и др. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(2): 30–7. [Galstyan L.A., Zholobova E.S., Chebysheva S.N. et al. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2019; 64(2): 30–7. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37
4. Nordal E., Rypdal V., Christoffersen T. et al. Incidence and predictors of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2017; 15(1): 66. DOI: 10.1186/s12969-017-0195-8
5. Севостьянов В.К., Давыдов А.О., Новиков А.С. и др. Анализ увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, по данным московского городского регистра детей с ревматическими заболеваниями. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 86–90. [Sevostyanov V.K., Davydov A.O., Novikov A.S. et al. Analysis of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis using the data from the Moscow city register of children with rheumatic diseases. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2020; 15(4): 86–90. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-86-90
6. Simonini G., Paudyal P., Jones G.T. et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52: 825–31. DOI: 10.1093/rheumatology/kes186
7. Sen E.S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Clin. Immunol.* 2020; 211: 108322. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108322
8. Simonini G., Druce K., Cimaz R. et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2014; 66(7): 1073–84. DOI: 10.1002/acr.22214
9. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P. et al. A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC Rheumatol.* 2018; 2: 4. DOI: 10.1186/s41927-018-0010-2
10. La Mattina K.C., Goldstein D.A. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13(3): 181–8. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1288097
11. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P. et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(17): 1637–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1614160
12. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11(1): 111–18. [Alexeeva E.I., Mitenko E.V., Valieva S.I. et al. Efficacy and safety of pediatric juvenile idiopathic arthritis and uveitis treatment with adalimumab. *Current Pediatrics.* 2012; 11(1): 111–18. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v11i1.141
13. Жолобова Е.С., Игнатова А.К., Сейланова Н.Г. и др. Выбор и переключение генно-инженерных биологических препаратов в лечении ювенильного артрита. Педиатрия. 2018; 97(3): 52–61. [Zholobova E.S., Ignatova A.K., Seilanova N.G. et al. Selection and switching of genetically engineered biological agents in treatment of juvenile arthritis. *Pediatria.* 2018; 97(3): 52–61. (in Russian)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-52-61 

Поступила / Received: 12.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 18.10.2021



Артериит Такаюсу у детей: особенности клинического течения в дебюте болезни

В.А. Подзолкова, Г.А. Лыскина, О.В. Шпитонкова, Ю.О. Костина

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить демографические показатели, клинические проявления и особенности течения артериита Такаюсу (АТ) у детей, наблюдавшихся в Университетской детской клинической больнице им. И.М. Сеченова.

Дизайн: нерандомизированное ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Мы наблюдали 51 ребенка с достоверным диагнозом АТ. У всех детей оценивали пол, возраст, длительность заболевания до верификации диагноза, тип АТ. У 40 пациентов также проведена оценка клинических проявлений (системных и локальных), лабораторных показателей (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов), данных инструментальных исследований (ультразвукового дуплексного сканирования сосудов с цветовым доплеровским картированием (УЗДС с ЦДК), компьютерной ангиографии (КТ-ангио), классической ангиографии), модифицированного индекса активности Indian Takayasu Activity Score (ITAS.A).

Результаты. В возрастной группе до 7 лет значимые гендерные различия отсутствовали (соотношение мальчиков и девочек — 1 : 1,25 против 1 : 7,4 в группе старше 7 лет), при этом средняя длительность АТ до диагноза в этой группе выше, чем у детей старше 7 лет ($29,33 \pm 28,66$ мес и $14,86 \pm 11,95$ мес соответственно). Самыми частыми были 5-й (70,6%), 4-й (11,8%) и 1-й типы (7,9%) АТ. На момент верификации диагноза из системных симптомов наиболее часто встречались недомогание (90%) и лихорадка (67,5%), а среди локальных — сосудистые боли (37,5%), перемежающаяся слабость в конечностях (35%), отсутствие/ослабление пульса (35%). Средняя длительность АТ до верификации диагноза у 12 (30%) пациентов с артериальной гипертензией была выше, чем в общей группе ($26 \pm 11,67$ мес), и 9 детям из 12 потребовалось оперативное лечение.

УЗДС с ЦДК стало первым методом визуализации у всех 40 больных АТ, впоследствии оно дополнено КТ-ангио у 30 и ангиографией у 10 детей. Наиболее часто были поражены общие сонные артерии слева (65%), брюшная аорта (52,5) и подключичная артерия слева (50%). На момент подтверждения диагноза медиана СОЭ составила 48 мм/ч (min 28, max 74), медиана уровня СРБ — 33,5 мг/л (min 4, max 200), у 80% детей отмечались анемия и лейкоцитоз, у 42,5% — тромбоцитоз, медиана индекса активности ITAS.A составила 12,5 (min 7, max 20). Всем пациентам после подтверждения диагноза АТ назначена базисная терапия.

Заключение. У детей с подозрением на АТ необходимо проводить пальпацию пульса на всех доступных артериях, измерение артериального давления на руках и ногах, аускультацию доступных сосудов в сочетании с УЗДС с ЦДК. Отсроченность в верификации диагноза АТ приводит к высокому риску ишемических осложнений.

Ключевые слова: артериит Такаюсу, дети, ультразвуковое дуплексное сканирование с цветовым доплеровским картированием, ангиография.

Вклад авторов: Подзолкова В.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Лыскина Г.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Шпитонкова О.В., Костина Ю.О. — сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Подзолкова В.А., Лыскина Г.А., Шпитонкова О.В., Костина Ю.О. Артериит Такаюсу у детей: особенности клинического течения в дебюте болезни. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 28–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-28-33



Takayasu Arteritis in Children: Features of the Clinical Course in the Onset

V.A. Podzolkova, G.A. Lyskina, O.V. Shpitonkova, Yu.O. Kostina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Study Objective: Determine the demographic factors, clinical manifestations and features of Takayasu arteritis (AT) in children observed at the I.M. Sechenov University Children's Clinical Hospital.

Study Design: A non-randomized retrospective study.

Подзолкова Вера Алексеевна (автор для переписки) — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-0701-5956>. E-mail: v.a.podzolkova@gmail.com

Лыскина Галина Афанасьевна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8944-5526. <https://orcid.org/0000-0003-0987-2887>. E-mail: liskina@mma.ru

Шпитонкова Ольга Викторовна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4180-5996. <https://orcid.org/0000-0001-8132-0169>. E-mail: shpitonkov@rambler.ru

Костина Юлия Олеговна — к. м. н., врач-ревматолог Университетской детской клинической больницы им. И.М. Сеченова Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1240-9417. <https://orcid.org/0000-0002-6389-5177>. E-mail: julialonkos@mail.ru

Material and methods. 51 children with a reliable diagnosis of AT were observed. The data that we evaluated in all children included gender, age, duration of the disease before diagnosis and type of AT. In addition to this, we also evaluated the clinical manifestations (systemic and local), laboratory (hemoglobin, leukocytes, platelets, ESR, CRP), instrumental studies (DUS, CT-angiography, catheter angiography) and a modifying Indian Takayasu Activity Score (ITAS.A).

Study Results. There were no significant gender differences in the age groups up to 7 years (the ratio M:D 1 : 1.25, versus 1 : 7.4 in the group of patients older than 7 years), while the average duration of AT before diagnosis in this group was higher than in children older than 7 years (29.33 ± 28.66 months and 14.86 ± 11.95 months). The most frequent variants of AT were type 5 (70,6%), 4 (11,8%) and 1 (7,9%). At the time of the diagnosis, malaise (90%) and fever (67,5%) were the most common systemic symptoms, along with vascular pain (37,5%), claudication of extremities (35%) and pulse absence/weakening (35%). The delay of diagnosis in 12 patients (30%) with arterial hypertension was longer than in the general group (26 ± 11.67 months). This led to 9 children out of 12 to require surgical treatment. DUS was the first imaging in all 40 patients with AT, supplemented subsequently by CT-angiography in 30, and catheter angiography in 10 children. The common carotid arteries on the left (65%), the abdominal aorta (52,5) and the subclavian artery on the left (50%) were most often affected. At the time of diagnosis, the median ESR was 48 mm/h (min 28, max 74), median CRP was 33.5 mg/l (min 4, max 200), anemia and leukocytosis were observed in 80%, thrombocytosis in 42,5%, median ITAS.A activity index was 12.5 (min 7, max 20). Basic therapy was prescribed to all patients after confirmation of the diagnosis of AT.

Conclusion. In children with suspected AT, it is necessary to palpate the pulse on all available arteries, measure blood pressure on 4 limbs, auscultation of available vessels, in combination with DUS. The delay of the diagnosis leads to a higher risk of ischemic complications.

Keywords: Takayasu arteritis, children, DUS, angiography.

Contributions: Podzolkova, V.A. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript; Lyskina, G.A. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Shpitionkova, O.V., Kostina, Yu.O. — collection of clinical material.

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

For citation: Podzolkova V.A., Lyskina G.A., Shpitionkova O.V., Kostina Yu.O. Takayasu Arteritis in Children: Features of the Clinical Course in the Onset. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 28–33. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-28-33

ВВЕДЕНИЕ

Артериит Такаюсу (АТ), или неспецифический аортоартериит, — системный васкулит, характеризующийся прогрессирующим гранулематозным воспалением, преимущественно в стенке крупных артерий, таких как аорта, ее ветви, коронарные и легочные артерии. Результатами иммунного воспаления являются деструкция эластических и гладкомышечных волокон, развитие фиброза сосудов, что приводит к формированию как стенозов и окклюзий артерий, так и аневризм [1].

Заболевание встречается чаще у представителей азиатской расы, хотя в последние несколько десятилетий увеличилось количество новых случаев АТ среди людей множества национальностей [2, 3]. АТ поражает людей молодого возраста (до 40 лет), причем среди пациентов старше 7 лет подавляющее большинство — женщины (9 : 1). В младшей возрастной группе девочки и мальчики болеют одинаково часто (1,5 : 1) [4].

Клиническая картина АТ у детей отличается от таковой у взрослых: заболевание длительно течет бессимптомно, носит более агрессивный характер, чаще поражает брюшную аорту и почечные артерии, что приводит к развитию вазоренальной АГ и более высокой смертности, по данным некоторых авторов [5, 6]. Системные реакции у детей наиболее часто представлены недомоганием, лихорадкой и потерей массы тела [7]. Местные симптомы зависят от локализации пораженного сосуда и кровоснабжаемого им органа.

Поскольку АТ встречается у детей реже, чем у взрослых, исследования особенностей демографии, клинической картины и течения заболевания немногочисленны, что в педиатрической практике приводит к запоздалым диагностике и назначению лечения, определяющим неблагоприятный прогноз болезни.

Цель исследования: определить демографические показатели, клинические проявления и особенности течения АТ у детей, наблюдавшихся в Университетской детской клинической больнице им. И.М. Сеченова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование детей с достоверным диагнозом АТ, наблюдавшихся

с февраля 2001 года по июль 2021 года. Критерии включения: достоверный диагноз АТ, возраст до 18 лет. Критерии не включения в исследование: возраст старше 18 лет, другие заболевания аорты и ее ветвей.

Информация о пациентах получена в ходе их непосредственного обследования и лечения, а также при изучении архивных данных (выписка из направляющих медицинских учреждений, историй болезней пациентов с АТ, находившихся на стационарном лечении в отделении детской ревматологии № 1 УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России).

У всех больных диагноз АТ подтвержден на основании критериев Европейской противоревматической лиги (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR), Международной организации исследований в области детской ревматологии (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) и Европейского педиатрического ревматологического общества (Paediatric Rheumatology European Society, PRES) от 2010 года [8].

Согласно ангиографической классификации, предложенной A. Nata и соавт. в 1996 году, нами определялся тип АТ: 1-й тип — поражение только ветвей дуги аорты (брахиоцефальный ствол, сонные и подключичные артерии с обеих сторон), 2а тип — дуга аорты и ее ветви, 2б тип — дуга аорты, ее ветви и нисходящая грудная аорта, 3-й тип — нисходящая грудная и брюшная аорты, 4-й тип — только брюшная аорта и ее ветви, 5-й тип — тотальное поражение аорты [9].

Всего мы наблюдали 51 ребенка в возрасте от 8 мес до 17 лет с достоверным диагнозом АТ. Пол, возраст, длительность заболевания до верификации диагноза и тип поражения сосудистого русла при АТ нами оценены у всех детей. Анализ клинико-лабораторных данных проведен только у 40 пациентов в связи с частичной утратой архивных данных. Он включал оценку клинических проявлений, лабораторных показателей (уровней гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ, СОЭ) и данных инструментальных исследований (ультразвукового дуплексного сканирования сосудов с цветным дуплексным картированием (УЗДС с ЦДК), компьютерной ангиографии (КТ-ангио), классической ангиографии).

У 40 больных определялся модифицированный индекс активности Indian Takayasu Activity Score (ITAS.A), который

включает в себя, помимо оценки по 6 системам органов, еще и лабораторную активность [10].

Анализ полученных в ходе исследования данных проводился с использованием методов описательной статистики. Данные агрегировались с помощью табличного метода и расчета статистических величин (средних значений, медиан и экстремальных значений). Все пациенты и/или их родители подписали добровольное информированное согласие на лечение и обследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее соотношение мальчиков и девочек составило 1 : 4,7. Среди 9 пациентов с дебютом АТ до 7 лет включительно значимые гендерные различия отсутствовали: 4 мальчика и 5 девочек (1 : 1,25). В группе пациентов старше 7 лет в дебюте заболевания соотношение мальчиков и девочек — 1 : 7,4.

Средний возраст дебюта заболевания составил 11,0 ± 3,43 года (min 8 мес, max 16 лет), срок до постановки диагноза — 16,56 ± 14,90 мес, причем в группе с ранним дебютом АТ верификация диагноза заняла в среднем больше времени, чем в группе детей старше 7 лет (29,33 ± 28,66 мес и 14,86 ± 11,95 мес соответственно).

Матери двух (3,9%) пациентов также страдали АТ; у одного (1,9%) ребенка отмечался семейный анамнез по псориазу. Остальные дети (94,2%) не имели наследственной отягощенности по ревматическим заболеваниям.

Наиболее частым вариантом поражения сосудистого русла, по нашим наблюдениям, оказался генерализованный тип АТ (5-й тип по классификации A. Hata, 1996) — 36 (70,6%) пациентов. Вторым по частоте стал 4-й тип — 6 (11,8%), далее 1-й тип — 4 (7,9%), по 2 пациента имели 2а и 2б типы АТ (по 3,9% соответственно), 1 (1,9%) ребенок — 3-й тип.

Недомогание в дебюте АТ отмечали 36 пациентов из 40, также частыми симптомами были лихорадка, сосудистые шумы при аускультации, головные и сосудистые боли. Перемежающаяся слабость в конечностях и ослабление и/или отсутствие пульса наблюдалось у 35% пациентов с АТ в дебюте заболевания. Редкими симптомами в дебюте заболевания были снижение слуха, нарушение остроты зрения, потеря сознания и головокружения. Все наблюдаемые клинические проявления и частота их встречаемости представлены в *таблице 1*.

У 12 пациентов при постановке диагноза выявлена АГ: повышение АД более 95 перцентиля по росту, причем 8 пациентам с АГ понадобилось оперативное вмешательство в первые 6 мес после верификации диагноза в связи с развитием критического стеноза почечных артерий у 5 детей, сонных артерий — у 1 пациентки, нисходящей грудной и брюшной аорты — по 1 ребенку. Еще один мальчик был прооперирован через 14 мес после постановки диагноза по поводу критического стеноза обеих сонных артерий. Средняя продолжительность АТ до постановки диагноза у пациентов с АГ составила 26 ± 11,67 мес.

Первым методом визуализации повреждения аорты у всех 40 пациентов стало УЗДС с ЦДК, у 13 детей УЗДС с ЦДК предшествовало другое УЗИ, наиболее часто — ЭхоКГ (8 больных), по данным которого заподозрен АТ (*рис.*).

После выявления изменений сосудов ультразвуковым методом 30 пациентам проводилась КТ-ангио, 10 — классическая ангиография. У всех 40 детей были найдены значимые признаки поражения артерий по результатам инструментального обследования в виде стенозов и/или аневризм сосудов. Наиболее часто в патологический процесс вовлекались сонные артерии слева, брюшная аорта и подключичная артерия

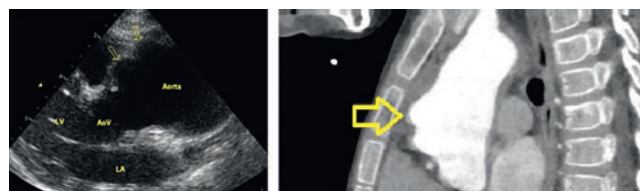
слева. Поражение нисходящей грудной аорты и чревного ствола наблюдалось у 35% наших пациентов. Реже всего в дебюте поразились подвздошные артерии и позвоночная

Таблица 1 / Table 1

Частота клинических проявлений у детей с артериитом Такаясу (n = 40) Incidence of Clinical Manifestations in Children with Takayasu Disease (n = 40)

Клинические проявления	Количество детей, n (%)
<i>Системные</i>	
Недомогание	36 (90,0)
Лихорадка	27 (67,5)
Сосудистые шумы	23 (57,5)
Головные боли	21 (52,5)
Сосудистые боли	15 (37,5)
Потеря массы тела	11 (27,5)
<i>Локальные</i>	
Перемежающаяся слабость в конечностях	14 (35,0)
Ослабление и/или отсутствие пульса	14 (35,0)
Артериальная гипертензия	12 (30,0)
Абдоминальная боль	10 (25,0)
Разница артериального давления больше 10 мм рт. ст. на контралатеральных конечностях	10 (25,0)
Онемение конечности	9 (22,5)
Каротидиния	8 (20,0)
Миалгии	5 (12,5)
Головокружение	3 (7,5)
Потеря сознания	2 (5,0)
Нарушение остроты зрения	2 (5,0)
Снижение слуха	1 (2,5)

Рис. Сопоставление результатов эхокардиографии и компьютерной ангиографии у пациента 7 лет с аневризмой восходящей аорты диаметром 43 мм. Иллюстрации предоставлены Ширинской О.Г. (отделение ультразвуковой диагностики УДКБ им. И.М. Сеченова) и Гагариной Н.В. (отделение лучевой диагностики УКБ № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России)
Fig. Comparison of the results of ultrasonic cardiography and computer-aided angiography in a 7-year-old patient with a 43mm aneurysm of ascending aorta. Pictures: courtesy of O.G. Shirinskaya (Ultrasound Diagnostics Department, I.M. Sechenov University Children Hospital) and N.V. Gagarina (X-ray Diagnostics Department, I.M. Sechenov University Hospital)



артерия справа. Поражения легочных или коронарных артерий не отмечались (табл. 2).

Медиана СОЭ в дебюте заболевания составила 48 мм/ч, медиана СРБ — 33,5 мг/л. У 80% детей на момент постановки диагноза наблюдались анемия, лейкоцитоз, а у 42,5% — тромбоцитоз до $730 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 3). Из 40 пациентов 18 назначались антибактериальные препараты (от 1 до 5 курсов на ребенка), поскольку их состояние в дебюте заболевания расценивалось как проявление инфекционного процесса.

Индекс активности ITAS.A был повышен у всех 40 пациентов при верификации диагноза, и медиана его значений составила 12,5 (min 7, max 20).

Всем детям после подтверждения диагноза АТ назначались глюкокортикоиды в стартовой дозе $0,89 \pm 0,16$ мг/кг/сут по преднизолону в сочетании с метотрексатом у 33, с циклофосфамидом — у 7 пациентов. Медиана дозы метотрексата — 11,75 мг/м²/нед (min 8, max 15), доза циклофосфамида у всех пациентов составляла 500 мг/м²/мес. В связи с высокой воспалительной активностью 13 (32,5%) больным проводилась внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном.

Таблица 2 / Table 2

Частота поражения сосудов при артериите Такаясу у детей (n = 40)

Incidence of vascular involvement in children with Takayasu disease (n = 40)

Пораженные сосуды	Количество детей, n (%)
Сонные артерии слева	26 (65,0)
Брюшная аорта	21 (52,5)
Подключичная артерия слева	20 (50,0)
Сонные артерии справа	18 (45,0)
Нисходящая грудная аорта	14 (35,0)
Чревный ствол	14 (35,0)
Позвоночная артерия слева	10 (25,0)
Брахиоцефальный ствол	10 (25,0)
Верхняя брыжеечная артерия	9 (22,5)
Восходящая аорта	8 (20,0)
Почечная артерия слева	8 (20,0)
Почечная артерия справа	7 (17,5)
Подключичная артерия справа	6 (15,0)
Дуга аорты	5 (12,5)
Позвоночная артерия справа	3 (7,5)
Подвздошные артерии	2 (5,0)

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсроченная постановка диагноза АТ связана с неспецифичностью симптомов, многообразием клинических проявлений, она может стать причиной более тяжелого течения заболевания за счет формирования необратимых изменений сосудов [11, 12]. В исследовании особенностей клинического течения АТ у детей и подростков, проведенном G. Clemente и соавт., показано, что постановка диагноза АТ у детей до 10 лет занимала значимо ($p = 0,001$) больше времени, чем у подростков в возрасте от 10 до 19 лет (1,8 и 0,7 года соответственно) [13]. Это может быть связано с тем, что основными клиническими проявлениями АТ в детском возрасте являются недомогание, лихорадка и головная боль, что нашло подтверждение в нашем исследовании.

Данные симптомы в совокупности с повышением острофазовых маркеров (СОЭ и СРБ), легкой анемией и лейкоцитозом могут восприниматься врачами первого звена как проявление инфекционных заболеваний. Более специфичные симптомы АТ, такие как сосудистые шумы при аускультации, ослабление и/или отсутствие пульса на конечностях, разница в АД между контралатеральными конечностями и АГ, отмечаются уже при достаточном уменьшении просвета сосудов и ишемии органов-мишеней.

Результаты нашего исследования показали, что отсроченная постановка диагноза способна привести к формированию критических стенозов и ишемических осложнений, которые могут потребовать оперативного лечения.

До настоящего времени не существует «золотого стандарта» диагностики АТ. Ни один из клинических симптомов, лабораторных показателей или визуализационных исследований не обладает достаточной специфичностью и/или чувствительностью. Все диагностические критерии АТ основываются на совокупности результатов вышеупомянутых обследований.

Преимуществом педиатрических критериев диагностики заболевания (EULAR/PRINTO/PRES, 2010) является то, что основным критерием для постановки диагноза АТ считается ангиографически подтвержденное поражение аорты, а почти все остальные симптомы можно выявить при стандартном физикальном осмотре (табл. 4).

Несмотря на то что для достоверного диагноза АТ необходимо объективное подтверждение повреждения аорты и ее ветвей (ангиография, КТ-ангио, МР-ангио), наиболее часто первым методом визуализации в педиатрической практике остается УЗДС с ЦДК [14]. Главные и важнейшие преимущества данного метода при детском варианте АТ — неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, доступность и низкая стоимость. К недостаткам можно отнести то, что метод является специалист-зависимым, существуют

Таблица 3 / Table 3

Изменения лабораторных параметров в дебюте заболевания у детей с артериитом Такаясу

Changes in laboratory values during disease onset in children with Takayasu disease

Показатели	Медиана значения	Минимальное значение	Максимальное значение
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	48	28	74
С-реактивный белок, мг/л	33,5	4	200
Гемоглобин, г/л	105,5	89	131
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,1	6,1	28
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	433,5	271	730

Критерии диагностики артериита Такаясу EULAR/PRINTO/PRES, 2010 [8]
Criteria of Takayasu disease diagnostics EULAR/PRINTO/PRES, 2010 [8]

Критерии	Наименование	Определение
Большой	Ангиографическое подтверждение патологии аорты	Аневризмы, дилатации, стенозы, окклюзии или истончение стенки аорты, ее главных ветвей или легочных артерий (при исключении других причин повреждения), по данным ангиографии, компьютерной, магнитно-резонансной ангиографии
Малые	1. Синдром отсутствия пульса	Асимметрия пульса на конечностях, отсутствие пульса на 1 или 2 лучевых или других артериях
	2. Несоответствие артериального давления (АД)	Разница систолического АД на правой и левой конечности > 10 мм рт. ст.
	3. Патологические сосудистые шумы	Грубые шумы, определяемые при аускультации над сонными, подключичными, бедренными артериями, брюшной аортой
	4. Синдром артериальной гипертензии	Развитие стойкого повышения АД > 95-го перцентиля по росту
	5. Увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)	Стойкое повышение СОЭ > 20 мм/ч или концентрации С-реактивного белка выше нормы
Диагноз устанавливают при наличии большого критерия и хотя бы одного малого		

трудности в визуализации некоторых сегментов артерий, невозможность оценить воспалительные изменения в стенке сосуда до ее ремоделирования.

Многообещающими выглядят результаты исследований возможностей контрастно-усиленного УЗИ при АТ, однако безопасность и информативность этого метода у детей еще предстоит изучить [15, 16].

Острофазовые маркеры воспаления, такие как СОЭ и СРБ, обладают высокой чувствительностью в дебюте АТ, однако очень неспецифичны. По данным нашего исследования, у всех пациентов до начала лечения отмечалось увеличение СОЭ; значения СРБ оставались нормальными только у 2 пациентов, у остальных наблюдалось повышение указанного показателя.

Однако, по сведениям отдельных авторов, у некоторых пациентов, особенно на фоне базисной терапии АТ, могут отмечаться нормальные уровни СОЭ и СРБ при гистологически доказанном активном васкулите [17]. Такой феномен может быть связан с тем, что СОЭ и СРБ в первую очередь реагируют на системную воспалительную реакцию, которая наиболее ярко представлена в острую фазу заболевания, в то время как в хронической фазе может сохраниться только внутрисосудистое воспаление. Поиск более чувствительных и специфичных лабораторных маркеров для оценки активности АТ продолжается [18].

В ходе нашего ретроспективного исследования особенностей клинического дебюта АТ у 51 ребенка оценены демографические показатели и типы АТ. Полученные нами данные схожи с результатами зарубежных исследований в этой области: в возрастной группе до 7 лет отсутствуют существен-

ные гендерные различия, в то время как среди детей более старшего возраста АТ чаще встречается у девочек.

Самым частым типом заболевания являлось генерализованное поражение аорты и ее ветвей [4]. У 40 детей, вошедших в исследование клинико-лабораторных показателей, нами установлены наиболее часто встречающиеся системные и локальные проявления, локализации поражения сосудистого русла, а также лабораторные показатели, которые также схожи с полученными в предыдущих зарубежных работах [5, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Представленные результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей клинической картины в дебюте заболевания у детей с артериитом Такаясу (АТ), в том числе для повышения настороженности у врачей первого звена. С учетом неспецифичности системных проявлений АТ у длительно лихорадящих детей без видимого очага инфекции необходимо особое внимание уделять физикальным методам обследования: пальпации пульса на всех доступных артериях, измерению АД на руках и ногах, аускультации доступных сосудов.

При подозрении на АТ первым инструментальным методом диагностики может выступать ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов с цветовым доплеровским картированием с последующим подтверждением диагноза методами объективной визуализации. Отсроченность верификации диагноза АТ может стать причиной критических изменений в артериях и повышенных рисков ишемических осложнений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fenne H.A., Лыскина Г. А., Подчерняева Н.С., ред. *Руководство по детской ревматологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 720 с. [Geppe N.A., Lyskina G.A., Podchernyaeva N.S., eds. *Textbook in paediatric rheumatology*. М.: GEOTAR-Media; 2011. 720 p. (in Russian)]
2. Onen F., Akkoc N. *Epidemiology of Takayasu arteritis*. *Presse Med*. 2017; 46(7–8 Pt 2): e197–203. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.034

3. Podgorska D., Podgorski R., Aebisher D. et al. *Takayasu arteritis — epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. *J. Appl. Biomed*. 2019; 17(1): 20. DOI: 10.32725/jab.2018.005
4. Danda D., Goel R., Joseph G. et al. *Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between childhood-onset versus adult onset disease*. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(5): 2246–55. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa569

5. Quinn K.A., Gibbons K.B., Currence S. et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020; 50(4): 576–81. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.012
6. Sener S., Basaran O., Ozen S. Wind of change in the treatment of childhood-onset Takayasu arteritis: a systematic review. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021; 23(8): 68. DOI: 10.1007/s11926-021-01032-8
7. Aeschlimann F.A., Barra L., Alsolaimani R. et al. Presentation and disease course of childhood-onset versus adult-onset Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(2): 315–23. DOI: 10.1002/art.40690. Erratum in: *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(6): 1035.
8. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch — Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657
9. Hata A., Noda M., Moriwaki R. et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int. J. Cardiol.* 1996; 54 (suppl.): S155–63. DOI: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6
10. Misra R., Danda D., Rajappa S.M. et al.; Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) group. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(10): 1795–801. DOI: 10.1093/rheumatology/ket128
11. Nazareth R., Mason J.C. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis. *QJM.* 2011; 104(9): 797–800. DOI: 10.1093/qjmed/hcq193
12. Rao A.R.S., Jahagirdar V., Rama K. Catching Takayasu early: diagnosing the “pulseless” disease in a child with palpable pulses. *Case Rep. Pediatr.* 2021; 2021: 8885944. DOI: 10.1155/2021/8885944
13. Clemente G., Hilario M.O., Lederman H. et al. Takayasu arteritis in a Brazilian multicenter study: children with a longer diagnosis delay than adolescents. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2014; 32(3 suppl.82): S128–33.
14. Svensson C., Eriksson P., Zachrisson H. Vascular ultrasound for monitoring of inflammatory activity in Takayasu arteritis. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2020; 40(1): 37–45. DOI: 10.1111/cpf.12601
15. Huang Y., Ma X., Li M. et al. Carotid contrast-enhanced ultrasonographic assessment of disease activity in Takayasu arteritis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019; 20(7): 789–95. DOI: 10.1093/ehjci/jez197
16. Germanò G., Macchioni P., Possemato N. et al. Contrast-enhanced ultrasound of the carotid artery in patients with large vessel vasculitis: correlation with positron emission tomography findings. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017; 69(1): 143–9. DOI: 10.1002/acr.22906
17. Pathadan A.P., Tyagi S., Gupta M.D. et al. The study of novel inflammatory markers in Takayasu arteritis and its correlation with disease activity. *Indian Heart J.* 2021; 73(5): 640–3. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.08.002
18. Luo X., Zhang F., Huang Y. et al. Plasma proteomic screening and validation of novel biomarkers in Takayasu's arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021; 39(6): 1352–9. 

Поступила / Received: 31.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.02.2022



Динамика постпрандиальной гликемии у подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих сверхбыстродействующий инсулин аспарт

В.В. Платонов^{1, 2}, Т.А. Дубинина¹, Е.М. Патракеева³, Ю.Л. Скородок², Н.В. Казаченко¹, М.Е. Туркунова⁴

¹ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса»; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ООО «Клиника Доктора Фомина»; Россия, г. Санкт-Петербург

⁴ СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить уровень постпрандиальной гликемии (ППГ) и качество гликемического контроля у подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1), получающих терапию сверхбыстродействующим инсулином аспарт (СбиАсп).

Дизайн: проспективное открытое контролируемое клиническое исследование.

Материалы и методы. Обследован 21 подросток с СД1 в возрасте от 12 до 15 лет, средний возраст составил $13,2 \pm 1,2$ года, из них 12 (57,1%) мальчиков (средний возраст — $13,3 \pm 2,1$ года) и 9 (42,9%) девочек (средний возраст — $12,9 \pm 2,1$ года). Длительность заболевания — $4,1 \pm 1,3$ года (1–8 лет). Дети получали инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций, в качестве базального инсулина применялись гларгин или деглудек, в качестве болюсного — лизпро или аспарт. Контроль показателей гликемии проводился системой флэш-мониторирования. Гликемический контроль оценивался по значениям времени в целевом диапазоне (Time In Range — TIR), выше целевого диапазона (Time Above Range — TAR), ниже целевого диапазона (Time Below Range — TBR). Определяли уровни препрандиальной гликемии и глюкозы через 30, 60 и 120 минут после приема пищи в школе. Перевод пациентов на терапию СбиАсп осуществлялся амбулаторно. Через 3 месяца после смены инсулинотерапии оценивали TIR, TAR и TBR в школе, а также уровень препрандиальной гликемии и через 30, 60 и 120 минут после приема пищи в школе.

Результаты. Перевод на терапию СбиАсп позволил избежать необходимости выдерживать препрандиальную паузу перед приемом пищи в школе. Это сопровождалось значимым улучшением показателей гликемического контроля. Отмечалось увеличение TIR, как общего (с $58,1 \pm 12,4\%$ до $66,3 \pm 11,6\%$; $p < 0,001$), так и во время нахождения в школе (с $52,3 \pm 13,1\%$ до $67,6 \pm 10,3\%$; $p < 0,001$), которое происходило в первую очередь за счет уменьшения TAR — общего (с $32,5 \pm 11,9\%$ до $26,1 \pm 10,4\%$; $p < 0,01$) и в школьное время (с $37,4 \pm 12,3\%$ до $24,2 \pm 9,5\%$; $p < 0,001$). Статистически значимое изменение TBR отсутствовало. Выявлено значимое снижение скорости повышения ППГ ($p < 0,001$) и средних значений ППГ через 30, 60 и 120 минут после приема пищи.

Заключение. Терапия с использованием СбиАсп у школьников с СД1 позволяет достигать улучшения показателей гликемического контроля за счет уменьшения TAR без сопутствующего возрастания риска развития гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, сверхбыстродействующий инсулин аспарт, подростки, гликемический контроль, инсулинотерапия.

Вклад авторов: Платонов В.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Патракеева Е.М. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Дубинина Т.А., Скородок Ю.Л., Казаченко Н.В., Туркунова М.Е. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Платонов В.В., Дубинина Т.А., Патракеева Е.М., Скородок Ю.Л., Казаченко Н.В., Туркунова М.Е. Динамика постпрандиальной гликемии у подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих сверхбыстродействующий инсулин аспарт. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-34-39

Платонов Вадим Валерьевич (**автор для переписки**) — к. м. н., врач-детский эндокринолог Городского детского эндокринологического центра СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; ассистент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 3396-0885. <http://orcid.org/0000-0003-0923-6223>. E-mail: v_platonov@mail.ru

Дубинина Татьяна Александровна — главный внештатный детский эндокринолог г. Санкт-Петербурга, заведующая Городским детским эндокринологическим центром СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса». 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8. E-mail: tatianadubinina@mail.ru

Патракеева Евгения Михайловна — к. м. н., врач-эндокринолог, главный врач ООО «Клиника Доктора Фомина». 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Басков пер., д. 2, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8904-5909. <http://orcid.org/0000-0003-0903-6395>. E-mail: evgenya.patrakeeva@gmail.com

Скородок Юлия Леонидовна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8111-3632. <http://orcid.org/0000-0001-7906-7408>. E-mail: julia_skorodok@mail.ru

Казаченко Наталья Васильевна — к. м. н., врач-детский эндокринолог Городского детского эндокринологического центра СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса». 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8. <http://orcid.org/0000-0002-1079-6378>. E-mail: fedora0779@mail.ru

(Окончание на с. 35.)

Postprandial Glucose in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Treated with Ultra-Rapid Insulin Aspart

V.V. Platonov^{1,2}, T.A. Dubinina¹, E.M. Patrakeeva³, Yu.L. Skorodok², N.V. Kazachenko¹, M.E. Turkunova⁴

¹ City Children's Endocrinologic Centre "City Children's Multiprofile Hi-Tech Clinical Centre Named After K.A. Rauchfus"; 8 Ligovsky Prosp., St. Petersburg, Russian Federation 191036

² St. Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 194100

³ Doctor Fomin's Clinic LLC; 2/1 Baskov Per., St. Petersburg, Russian Federation 191014

⁴ Municipal Children Hospital No.44; 25A Mytninskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 191144

ABSTRACT

Study Objective: To assess the postprandial glucose (PPG) and glycemic control quality in adolescents with type 1 diabetes mellitus treated with ultra-rapid insulin aspart (URiAsp).

Study Design: prospective open-label controlled clinical study.

Materials and Methods. We examined 21 adolescents with DM1 aged 12 to 15 years old, with the mean age of 13.2 ± 1.2 years old, including 12 (57.1%) boys (mean age: 13.3 ± 2.1 years old) and 9 (42.9%) girls (mean age: 12.9 ± 2.1 years old). Duration of the disease was 4.1 ± 1.3 years (1–8 years). The children were treated with multiple daily injections of insulin; basal insulin was Glargine and Degludec; for bolus injections, Lispro or Aspart were used. Glucose flash monitoring was used. Glycemic control was assessed on the basis of Time In Range (TIR), Time Above Range (TAR), and Time Below Range (TBR). Preprandial glucose levels and glucose 30, 60 and 120 minutes after meal at school were measured. Patients were transferred to URiAsp in outpatient settings. 3 months after the change in the insulin therapy, TIR, TAR and TBR at school, and preprandial glucose levels and glucose 30, 60 and 120 minutes after meal at school were measured.

Study Results. Transition to URiAsp therapy allowed avoiding the need in a preprandial break before meal at school. Also, it resulted in significant improvement in glycemic control. Both total TIR (from $58.1 \pm 12.4\%$ to $66.3 \pm 11.6\%$; $p < 0.001$) and TIR at school (from $52.3 \pm 13.1\%$ to $67.6 \pm 10.3\%$; $p < 0.001$) rose, primarily due reduction in TAR – total TAR (from $32.5 \pm 11.9\%$ to $26.1 \pm 10.4\%$; $p < 0.001$) and TAR at school (from $37.4 \pm 12.3\%$ to $24.2 \pm 9.5\%$; $p < 0.001$). There were no statistically significant changes in TBR. Significant reduction in the rate of PPG increase ($p < 0.001$) and mean PPG in 30, 60 and 120 minutes after meals was noted.

Conclusion. URiAsp therapy in schoolchildren with DM1 ensures improved glycemic control due to reduced TAR without the risk of hypoglycaemia.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, ultra-rapid insulin aspart, adolescents, glycemic control, insulin therapy.

Contributions: Platonov, V.V. — study design, patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, clinical material collection, processing, analysis and interpretation, statistical processing of data, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Patrakeeva, E.M. — thematic publications reviewing, processing, analysis and interpretation, statistical processing of data, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Dubinina, T.A., Skorodok, Yu.L., Kazachenko, N.V., Turkunova, M.E. — patient selection, examination and management, clinical material collection, review of critically important material.

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

For citation: Platonov V.V., Dubinina T.A., Patrakeeva E.M., Skorodok Yu.L., Kazachenko N.V., Turkunova M.E. Postprandial Glucose in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Treated with Ultra-Rapid Insulin Aspart. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-34-39

ВВЕДЕНИЕ

СД 1 типа (СД1) является аутоиммунным заболеванием, которое развивается на фоне и после гибели β -клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин — гормон, который оказывает множественное влияние на метаболизм глюкозы, липидов и белков.

При СД клетки организма подвержены патологическому воздействию высоких концентраций глюкозы, в том числе страдают клетки эндотелия, что приводит к развитию и прогрессированию специфических микрососудистых поражений сетчатки, клубочков и сосудов, участвующих в кровоснабжении периферических нервов [1].

В патогенезе макро- и микрососудистых осложнений СД важную роль играет гипергликемия. Продолжительность и амплитуда гипергликемии сильно коррелируют со скоростью прогрессирования диабетической микрососудистой

патологии [2]. Исследование DCCT [3] в свое время доказало взаимосвязь рисков развития и прогрессирования специфических осложнений СД и уровней гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) — основного показателя компенсации СД, который находится в прямой зависимости от концентрации глюкозы крови и является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 90–120 дней.

Терапия СД направлена на оптимизацию гликемического контроля, чаще всего определяемого по уровню HbA1c, для снижения риска макро- и микрососудистых осложнений, частота и прогрессирование которых, как было показано, коррелируют с содержанием HbA1c [4, 5]. В отечественных руководствах и международных рекомендациях для большинства пациентов с СД1 обозначено целевое значение HbA1c менее 7,0%, хотя целевые значения должны быть индивидуализированы

Туркунова Мария Евгеньевна — к. м. н., врач-детский эндокринолог СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44». 191144, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мытнинская, д. 25А. eLIBRARY.RU SPIN: 7320-1136. <http://orcid.org/0000-0001-5611-2026>. E-mail: 89650505452@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 34.)

в зависимости от возраста пациентов, сопутствующих заболеваний и риска развития гипогликемии [6]¹.

Однако на практике многие больные не достигают целевых показателей HbA1c [7].

Риск осложнений СД1 увеличивается по мере ухудшения гликемического контроля и повышения вариабельности уровня глюкозы. Эффективность гликемического контроля может быть оценена с помощью ряда показателей, включая уровень HbA1c до и в конце периода лечения, общее время в целевом диапазоне (Time In Range — TIR), время выше целевого диапазона (Time Above Range — TAR), ниже целевого диапазона (Time Below Range — TBR), TIR, TAR и TBR в определенные временные интервалы, а также уровни глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемии (ППГ) [8].

ППГ является важной мерой общего метаболического контроля при диабете, так как уменьшение выраженности вариабельности концентрации глюкозы может быть достигнуто за счет снижения ППГ [9].

Единственным методом лечения СД1 с доказанной безопасностью и эффективностью остается инсулинотерапия. В то же время достижение целевых значений гликемического контроля в педиатрической практике затруднено, несмотря на обилие высокотехнологичных средств индивидуального контроля гликемии и современных способов введения инсулина.

Ограничение ППГ — важный аспект общего гликемического контроля. Аналоги инсулина быстрого действия призваны имитировать физиологическое действие эндогенного инсулина, наблюдаемое у лиц без диабета, и предотвращать чрезмерные колебания ППГ. Быстродействующие аналоги инсулина (БАИ) широко используются при лечении СД у детей, и результаты исследований показывают, что БАИ более эффективны в снижении отклонений ППГ и содержания HbA1c [10].

Тем не менее многие пациенты с СД1, получающие БАИ, не достигают целевых показателей HbA1c, и существует неудовлетворенная потребность в дальнейшем улучшении контроля ППГ [11].

Современные БАИ имеют отсроченное начало и большую продолжительность действия, чем эндогенный инсулин, секретируемый в ответ на прием пищи. Подходы к разработке новых препаратов инсулина для коррекции подъема уровня гликемии в ответ на прием пищи с ускоренной кинетикой всасывания включают попытки изменения пути введения (например, путем ингаляции) и состава инсулина [12]. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт (СБиАсп) представляет собой новую форму инсулина аспарт (иАсп), содержащую вспомогательные вещества ниацинамид и L-аргинин. СБиАсп имеет более раннее начало действия инсулина и сахароснижающий эффект, чем аспарт [13].

В крупных клинических исследованиях СБиАсп во время приема пищи продемонстрировал не меньшую эффективность, чем иАсп, в отношении снижения уровня HbA1c и обеспечил превосходный контроль ППГ без увеличения количества эпизодов тяжелой гипогликемии или гипергликемии. Кроме того, СБиАсп, вводимый в течение 20 минут после начала приема пищи, не уступал иАсп во время приема

пищи по эффективности контроля концентрации HbA1c, что подчеркивает возможность его введения после еды [14–16].

ИАсп, инсулин глулизин и инсулин лизпро необходимо вводить примерно за 15–20 мин до еды, чтобы наилучшим образом удовлетворить постпрандиальную потребность в инсулине. Однако в повседневной жизни подростки с СД1 с трудом соблюдают рекомендуемые интервалы между инъекциями и едой, многие соблюдают только очень короткие интервалы или вообще игнорируют их, вводя болюсный инсулин после еды, что негативно сказывается на уровне ППГ и ухудшает гликемический контроль [17].

Наиболее проблемным временем, когда подросткам не удается соблюдать рекомендованные временные интервалы между введением инсулина и началом приема пищи, является нахождение детей в школе — с 9 утра до 15 часов дня. Согласно нашим данным, в реальной жизни зачастую продолжительность перемен между занятиями позволяет детям с СД1 вводить болюсный инсулин только непосредственно перед началом приема пищи в школе либо после него.

Цель исследования: оценить уровень ППГ и качество гликемического контроля у подростков, получающих терапию СБиАсп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021 г. нами проведено 12-недельное проспективное открытое контролируемое клиническое исследование на базе Городского детского эндокринологического центра Санкт-Петербурга СПбГБУЗ ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса. В исследование включены подростки с СД1, получающие инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций, с длительностью заболевания более 1 года, использующие для контроля гликемии систему флэш-мониторирования гликемии (ФМГ).

Критерии исключения — нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизода диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года.

Обследован 21 подросток с СД1 в возрасте от 12 до 15 лет, средний возраст составил $13,2 \pm 1,2$ года, из них 12 (57,1%) мальчиков (средний возраст — $13,3 \pm 2,1$ года) и 9 (42,9%) девочек (средний возраст — $12,9 \pm 2,1$ года). Длительность заболевания составляла $4,1 \pm 1,3$ года (1–8 лет).

Обследованные дети получали инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций, в качестве базального инсулина применялись гларгин или деглудек, в качестве болюсного — инсулин лизпро или иАсп.

В школе инсулин вводился непосредственно в момент начала приема пищи в столовой, без необходимой паузы перед приемом пищи.

Гликемический контроль оценивался по значениям TIR, TAR и TBR, согласно Международному консенсусу по времени в целевом диапазоне², по отчетам стандартного амбулаторного профиля глюкозы. Эти отчеты были получены на онлайн-платформе LibreView³.

Оценивали уровни препрандиальной гликемии и глюкозы через 30, 60 и 120 минут после приема пищи в школе.

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802; American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(suppl.1): S55–64. DOI: 10.2337/dc18-S006

² Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8): 1593–603. DOI: 10.2337/dci19-0028

³ Bergenstal R.M., Ahmann A.J., Bailey T. et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15(3): 198–211. DOI: 10.1089/dia.2013.0051

Параметры TIR, TAR и TBR во время нахождения детей в школе и значения ППГ рассчитывались вручную после выгрузки массива данных на персональный компьютер и вычленения соответствующего временного интервала.

Перевод пациентов на терапию СБиАсп осуществлялся амбулаторно. Через 3 месяца после смены инсулинотерапии определяли TIR, TAR и TBR в школе, а также уровень препрандиальной гликемии и через 30, 60 и 120 минут после приема пищи в школе.

Статистический анализ производился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного ДИ. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам ФМГ, до перевода на терапию СБиАсп подростки имели следующие показатели гликемического контроля: среднее общее значение TIR составляло $58,1 \pm 12,4\%$ (39–82%), TAR — $32,5 \pm 11,9\%$ (10–60%), TBR — $10,1 \pm 5,3\%$ (1–19%). При оценке показателей гликемического контроля в школьное время относительно общих значений отмечались статистически значимые снижения TIR (до $52,3 \pm 13,1\%$ (30–78%); $p < 0,001$) и увеличение TAR (до $37,4 \pm 12,3\%$ (15–63%);

$p < 0,001$). Это показывает, что нахождение в школе и несоблюдение препрандиальных пауз существенно ухудшает гликемический контроль у подростков с СД1.

Перевод на терапию СБиАсп позволил избежать необходимости выдерживать препрандиальную паузу перед приемом пищи в школе. Использование СБиАсп также сопровождалось значимым улучшением показателей гликемического контроля у обследованных детей (табл. 1).

Увеличение TIR, как общего, так и во время нахождения в школе, происходило в первую очередь за счет уменьшения TAR, в то же время TBR статистически значимо не изменилось.

Амплитуда постпрандиальных значений гликемии также стала ниже после начала терапии СБиАсп (табл. 2).

Более раннее начало действия СБиАсп, чем у классических ультракоротких аналогов, и более ранний сахароснижающий эффект позволили снизить ППГ за счет уменьшения скорости роста уровня глюкозы (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Восполнение дефицита прандиального инсулина играет большую роль в нормализации углеводного обмена у пациентов с СД1. У людей без нарушений углеводного обмена прандиальный инсулин составляет около 50% от общего суточного выброса поджелудочной железой, при этом его большая часть секретируется в течение первого часа после еды [18].

Консенсус Международной диабетической федерации рекомендует стремиться к тому, чтобы уровень глюкозы через 2 часа после еды не превышал 7,8 ммоль/л, так как этот уровень редко наблюдается у людей без диабета⁴. Американская диабетическая ассоциация определяет целевой постпрандиальный уровень глюкозы в 10 ммоль/л

Таблица 1 / Table 1

Показатели гликемического контроля у подростков до и после перевода на терапию сверхбыстродействующим инсулином аспарт (СБиАсп)

Glycemic control in adolescents before and after transition to the therapy with ultra-rapid insulin aspart (URiAsp)

Параметры, %		Исходно	На фоне терапии СБиАсп	P
Общее время в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л)	общее	$58,1 \pm 12,4$	$66,3 \pm 11,6$	$< 0,001$
	в школе (9–15 часов)	$52,3 \pm 13,1^*$	$67,6 \pm 10,3$	$< 0,001$
Время выше целевого диапазона (более 10,0 ммоль/л)	общее	$32,5 \pm 11,9$	$26,1 \pm 10,4$	$< 0,001$
	в школе (9–15 часов)	$37,4 \pm 12,3^*$	$24,2 \pm 9,5$	$< 0,001$
Время ниже целевого диапазона (менее 3,9 ммоль/л)	общее	$10,1 \pm 5,3$	$8,3 \pm 3,6$	0,07
	в школе (9–15 часов)	$8,2 \pm 2,3$	$6,1 \pm 1,7$	0,097

* Отличия от общих показателей статистически значимы ($p < 0,001$).

* Differences vs general values are statistically significant ($p < 0,001$).

Таблица 2 / Table 2

Значения постпрандиальной гликемии у подростков до и после перевода на терапию сверхбыстродействующим инсулином аспарт (СБиАсп)

Postprandial glucose in adolescents before and after transition to the therapy with ultra-rapid insulin aspart (URiAsp)

Гликемия, ммоль/л	Исходно	На фоне терапии СБиАсп	P
Через 30 минут после приема пищи	$8,70 \pm 2,12$	$8,21 \pm 1,55$	0,006
Через 60 минут после приема пищи	$13,03 \pm 2,19$	$10,58 \pm 1,74$	$< 0,001$
Через 120 минут после приема пищи	$8,40 \pm 1,62$	$7,72 \pm 1,30$	0,007

⁴ International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Diabetes Res. Clin. Pract. 2014; 103(2): 256–68. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.08.002

Скорость изменения уровня постпрандиальной гликемии у подростков до и после перевода на терапию сверхбыстродействующим инсулином аспарт (СБиАсп)
Rate of changes in postprandial glucose in adolescents before and after transition to the therapy with ultra-rapid insulin aspart (URiAsp)

Скорость изменения уровня гликемии, ммоль/л/мин	Исходно	На фоне терапии СБиАсп	P
0–30 минут	0,085 ± 0,035	0,041 ± 0,012	< 0,001
30–60 минут	0,109 ± 0,037	0,064 ± 0,021	< 0,001
0–60 минут	0,097 ± 0,018	0,053 ± 0,010	< 0,001

через 2 часа⁵. Имеются данные о том, что постпрандиальные значения глюкозы, выходящие за пределы этих уровней, повышают риск развития диабетической ретинопатии и увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, а также приводят к большей выраженности окислительного стресса, воспаления и дисфункции эндотелия [19, 20].

Влияние ППГ на гликемический контроль является предметом многочисленных дискуссий среди клиницистов. Крупные интервенционные исследования показали, что достижение и поддержание околонормального уровня гликемии снижает риск микрососудистых и макрососудистых осложнений при СД1 [15, 16]. Известно, что препрандиальные концентрации глюкозы связаны с HbA1c более сильно, чем постпрандиальные, при этом ППГ составляет примерно 30–40% от общей дневной гипергликемии [21].

Точный вклад постпрандиального прироста содержания глюкозы и уровня глюкозы натощак в общую гипергликемию остается дискутабельным. По данным J. Ma и соавт., относительный вклад постпрандиальных колебаний уровня глюкозы в «компенсацию» СД в целом преобладает у пациентов с хорошим контролем, тогда как по мере ухудшения гликемического контроля постепенно увеличивается вклад гипергликемии натощак [22].

Расхождения между данными, опубликованными за последние годы, по-видимому, указывают на то, что ответ на вопрос об относительном вкладе гипергликемии натощак и ППГ в компенсацию СД может быть более сложным и тонким, чем ожидалось. Например, на величину относительного вклада постпрандиальных повышений уровня глюкозы в общую гипергликемию могут влиять как обстоятельства, при которых проводился мониторинг уровня глюкозы в постпрандиальный период, так и адекватность контроля СД в целом [23].

Коррекция дозы инсулина во время еды на основании данных мониторинга уровня глюкозы является важным аспектом в лечении СД1 у детей. Сложность выбора и расчета доз инсулина перед едой с учетом различий в размерах порций и составе пищи, а также в зависимости от физической активности часто непосильна и может усугубляться страхом развития гипогликемии [24].

Однако многие пациенты не корректируют свои препрандиальные дозы при высоком уровне глюкозы, что частично объясняет невозможность достижения целевых показателей гликемического контроля. Высокие уровни глюкозы

после еды возникают не только из-за недостаточной дозы инсулина, но также могут отражать слишком позднее действие инсулина, поэтому время введения инъекций болюсного инсулина тоже является ключевым фактором в контроле ППГ при СД1.

Кроме того, подростки с СД1 очень часто пропускают болюсы, особенно в случае перекусов, или могут намеренно не вводить требуемые болюсы постоянно. Причины пропуска болюсных инъекций включают предотвращение развития гипогликемии, избегание боли при введении инсулина, страх инъекций, смущение от вмешательства в повседневную деятельность, особенно во время школьных занятий [25].

Лечение СБиАсп может иметь определенные предпочтения для всех пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, поскольку быстрое начало его действия обеспечивает большую гибкость в дозировании до и во время приема пищи, чем обычные аналоги, и это может способствовать большей удовлетворенности лечением и повышению приверженности, что критически важно при работе с таким сложным заболеванием, как СД1. В течение первого часа после приема пищи СБиАсп индуцирует не только большую периферическую скорость исчезновения глюкозы, но и большее подавление продукции эндогенной глюкозы [26]. Схожие данные получены и в нашем исследовании.

Наиболее значимым результатом нашего исследования следует считать существенное снижение величины и скорости изменения ППГ через 30, 60 и 120 минут после приема пищи у подростков, получающих терапию СБиАсп, что отражается в улучшении показателей гликемического контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия с использованием сверхбыстродействующего инсулина аспарт (СБиАсп) у школьников с СД 1 типа позволяет достигать улучшения показателей гликемического контроля в виде увеличения времени в целевом диапазоне за счет снижения времени выше целевого диапазона без сопутствующего возрастания риска развития гипогликемий.

Тем не менее, как и при любых изменениях в инсулинотерапии, после начала применения СБиАсп необходимы надлежащая осторожность и постоянный мониторинг показателей гликемии, что является ключевым аспектом в достижении целевых значений уровня гликированного гемоглобина и в профилактике развития хронических осложнений СД.

⁵ American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B., Aroda V.R. et al. 16. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(suppl.1): S244–253. DOI: 10.2337/dc22-S016

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Funk S.D., Yurdagul A. Jr, Orr A.W. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *Int. J. Vasc. Med.* 2012; 2012: 569654. DOI: 10.1155/2012/569654
2. Akasaka T., Sueta D., Tabata N. et al. Effects of the mean amplitude of glycemic excursions and vascular endothelial dysfunction on cardiovascular events in nondiabetic patients with coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(5): e004841. DOI: 10.1161/JAHA.116.004841
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1987; 10(1): 1–19. DOI: 10.2337/diacare.10.1.1
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan D.M., Genuth S. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 977–86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131): 837–53.
6. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Ali Imran S., Agarwal G. et al. Targets for glycemic control. *Can. J. Diabetes.* 2018; 42(suppl.1): S42–6. DOI: 10.1016/j.jcid.2017.10.030
7. Coons M.J., Greiver M., Aliarzadeh B. et al. Is glycemia control in Canadians with diabetes individualized? A cross-sectional observational study. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017; 5(1): e000316. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000316
8. Beck R.W., Bergenstal R.M., Cheng P. et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2019; 13(4): 614–26. DOI: 10.1177/1932296818822496
9. Ketema E.B., Kibret K.T. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch. Public Health.* 2015; 73: 43. DOI: 10.1186/s13690-015-0088-6
10. Nicolucci A., Ceriello A., Di Bartolo P. et al. Rapid-acting insulin analogues versus regular human insulin: a meta-analysis of effects on glycemic control in patients with diabetes. *Diabetes Ther.* 2020; 11(3): 573–84. DOI: 10.1007/s13300-019-00732-w
11. Pettus J.H., Zhou F.L., Shepherd L. et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. adult patients with type 1 diabetes: a real-world study. *Diabetes Care.* 2019; 42(12): 2220–7. DOI: 10.2337/dc19-0830
12. Mohanty R.R., Das S. Inhaled insulin — current direction of insulin research. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11(4): OE01–02. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23626.9732
13. Senior P., Hramiak I. Fast-acting insulin aspart and the need for new mealtime insulin analogues in adults with type 1 and type 2 diabetes: a Canadian perspective. *Can. J. Diabetes.* 2019; 43(7): 515–23. DOI: 10.1016/j.jcid.2019.01.004
14. Basu A., Pieber T.R., Hansen A.K. et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20(7): 1615–22. DOI: 10.1111/dom.13270
15. Fath M., Danne T., Biester T. et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes.* 2017; 18(8): 903–10. DOI: 10.1111/pedi.12506
16. Heise T., Stender-Petersen K., Hovelmann U. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacokinet.* 2017; 56(6): 649–60. DOI: 10.1007/s40262-016-0473-5
17. Slattery D., Amiel S.A., Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet. Med.* 2018; 35(3): 306–16. DOI: 10.1111/dme.13525
18. Dimitriadis G.D., Maratou E., Kountouri A. et al. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: an integrative approach. *Nutrients.* 2021; 13(1): 159. DOI: 10.3390/nu13010159
19. Yamada M., Suzuki J., Nakaya T. et al. Comparative effects of insulin glulisine and lispro on postprandial plasma glucose and lipid profile in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Int.* 2020; 12(3): 330–5. DOI: 10.1007/s13340-020-00475-1
20. Teodoro J.S., Nunes S., Rolo A.P. et al. Therapeutic options targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation to hinder the progression of vascular complications of diabetes. *Front. Physiol.* 2019; 9: 1857. DOI: 10.3389/fphys.2018.01857
21. Bergman M., Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A. et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 165: 108233. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108233
22. Ma J., He H., Yang X. et al. A new approach for investigating the relative contribution of basal glucose and postprandial glucose to HbA1c. *Nutr. Diabetes.* 2021; 11(1): 14. DOI: 10.1038/s41387-021-00156-1
23. Logan A.D., Jones J., Kuritzky L. Structured blood glucose monitoring in primary care: a practical, evidence-based approach. *Clin. Diabetes.* 2020; 38(5): 421–8. DOI: 10.2337/cd20-0045
24. Peyser T.A., Balo A.K., Buckingham B.A. et al. Glycemic variability percentage: a novel method for assessing glycemic variability from continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol. Ther.* 2018; 20(1): 6–16. DOI: 10.1089/dia.2017.0187
25. Adolfsson P., Hartvig N.V., Kaas A. et al. Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen. *Diabetes Technol. Ther.* 2020; 22(10): 709–18. DOI: 10.1089/dia.2019.0411
26. Haahr H., Heise T. Fast-acting insulin aspart: a review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Clin. Pharmacokinet.* 2020; 59(2): 155–72. DOI: 10.1007/s40262-019-00834-5

Поступила / Received: 17.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.03.2022



Влияние избыточного веса на качество жизни детей 10–16 лет

Н.Е. Ревенко, Е.В. Долапчиу

Государственный университет медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану; Республика Молдова, г. Кишинев

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние избыточного веса и ожирения на качество жизни (КЖ) детей 10–16 лет.

Дизайн: I этап — эпидемиологическое исследование; II этап — ретроспективное исследование по типу «случай — контроль».

Материалы и методы. На I этапе в рамках ежегодного профилактического осмотра в школьном медицинском пункте были обследованы 2770 детей в возрасте 10–16 лет с измерением антропометрических параметров. На II этапе у 156 детей с избыточным весом и ожирением (группа S) и 90 детей с нормальным весом (группа N) изучалось КЖ с использованием опросника Peds Quality Life PQ 4.0.

Результаты. В группе S общий показатель КЖ составил $74,40 \pm 11,35$ балла, в группе N — $86,34 \pm 8,26$ балла ($p < 0,001$). Статистически значимые различия ($p < 0,001$) выявлены также по каждой шкале опросника КЖ: физического, эмоционального, социального благополучия, школьной активности. Дети группы N чаще оценивали КЖ как высокое и очень высокое (78,9%), группы S — как среднее (70,5%). Отрицательные корреляции между индексом массы тела и КЖ ($r = -0,28$ у детей 10–12 лет и $r = -0,52$ у детей 13–16 лет), а также умеренные положительные корреляции между всеми шкалами опросника КЖ ($r = 0,46–0,55$) указывают на то, что при ожирении затрагиваются все области детской активности.

Заключение. Воздействие на физическое самочувствие ребенка с лишним весом должно сопровождаться комплексной психоэмоциональной терапией. Время проведения терапии также важно, так как по мере взросления влияние ожирения усиливается.

Ключевые слова: дети, избыточный вес, качество жизни.

Вклад авторов: Ревенко Н.Е. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Долапчиу Е.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ревенко Н.Е., Долапчиу Е.В. Влияние избыточного веса на качество жизни детей 10–16 лет. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-40-44



The Impact of Overweight on the Quality of Life of Children Aged 10 to 16 Years Old

N.E. Revenko, E.V. Dolapchiu

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy; 165 Ștefan cel Mare, Chisinau, Republic of Moldova MD-2004

ABSTRACT

Study Objective: To assess the impact of overweight on the quality of life of children aged 10 to 16 years old.

Study Design: Stage I — epidemiological study; stage II — retrospective case-control study.

Materials and Methods. At stage I, we examined 2,770 children aged 10 to 16 years old and measured their anthropometric parameters during an annual routine examination. During stage II, 156 overweight and obese children (group S) and 90 children with normal weight (group N) had their QoL assessed with the use of the Peds Quality Life PQ 4.0 questionnaire.

Study Results. In group S, the overall QoL value was 74.40 ± 11.35 points, while in group N it was 86.34 ± 8.26 points ($p < 0.001$). Statistically significant differences ($p < 0.001$) were also found in each questionnaire domain: physical, emotional, social welfare, and academic activity. Children in group N more frequently assessed their QoL as high or very high (78.9%), whereas in group S, the QoL was rather moderate (70.5%). Negative correlations between the body mass index and QoL ($r = -0.28$ in children aged 10 to 12 years old and $r = -0.52$ in children aged 13 to 16 years old), and moderate positive correlations between all QoL questionnaire domains ($r = 0.46–0.55$) show that obesity impacts all spheres of child's activity.

Conclusion. Any actions concerning physical well-being of an overweight child should be accompanied by a comprehensive psychoemotional therapy. The time of the therapy is of importance as well since obesity gets worse with the age.

Keywords: children, overweight, quality of life.

Contributions: Revenko, N.E. — study design, analysis and interpretation of the results, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Dolapchiu, E.V. — processing of information from sources, clinical material collection, data analysis, text of the article.

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

For citation: Revenko N.E., Dolapchiu E.V. The Impact of Overweight on the Quality of Life of Children Aged 10 to 16 Years Old. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 40–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-40-44

ВВЕДЕНИЕ

Рост распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков под воздействием негативных фак-

торов окружающей среды стал серьезной проблемой в экономически развитых странах, и за ними следуют развивающиеся страны¹. Согласно последним данным Инициативы ВОЗ по конт-

Ревенко Нинель Ефимовна — д. м. н., профессор, директор департамента педиатрии ГУМФ им. Н. Тестемицану. MD-2004, Республика Молдова, г. Кишинев, бул. Штефана чел Маре, д. 165. <https://orcid.org/0000-0002-5229-7841>. E-mail: ninel.revenco@usmf.md

Долапчиу Елена Викторовна (автор для переписки) — д. м. н., ассистент департамента педиатрии ГУМФ им. Н. Тестемицану. MD-2004, Республика Молдова, г. Кишинев, бул. Штефана чел Маре, д. 165. <https://orcid.org/0000-0003-1107-565X>. E-mail: elena.dolapciu@usmf.md

¹ WHO. Obesity and overweight: Fact sheet. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения — 01.03.2022).

ролю детского ожирения (англ. Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI), в европейском регионе среди детей от 6 до 9 лет 29% мальчиков и 27% девочек имеют избыточный вес, а 13% мальчиков и 9% девочек страдают от ожирения².

Широко известны метаболические последствия избыточного веса у детей, однако, помимо нарушений обмена веществ, ожирение связано с ухудшением психоэмоционального состояния и социальной адаптации ребенка. Избыточный вес является одним из наиболее травмирующих и наименее социально приемлемых факторов в детском возрасте. В то время как биологические последствия ожирения у детей широко изучены, лишь немногие исследования посвящены анализу его психологических последствий, наиболее выраженных в период полового созревания, а также изучению качества жизни детей с избыточным весом [1].

Цель исследования: оценить влияние избыточного веса и первичного ожирения на качество жизни детей 10–16 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в два этапа. На первом, эпидемиологическом, этапе во время ежегодного профилактического осмотра в медицинском кабинете школы были обследованы 2770 детей в возрасте 10–16 лет. Обследование проводилось по стандартному опроснику, которым охватывались личные данные (пол, возраст) и показатели физического развития: масса тела, рост и ИМТ.

В зависимости от ИМТ, рассчитанного по формуле:

$$\text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$$

и оцененного в соответствии с возрастом и полом ребенка (критерии ВОЗ, 2007), все дети были разделены на 4 группы: гипотрофики (ИМТ < 5-го перцентиля); дети с нормальным весом (ИМТ от 5-го до 85-го перцентиля включительно); дети с избыточным весом (ИМТ > 85-го до 95-го перцентиля включительно); дети с ожирением (ИМТ > 95-го перцентиля).

С применением критериев включения/исключения из общего числа обследованных были отобраны 246 детей, которые стали участниками второго, ретроспективного, этапа исследования по типу «случай — контроль»: 156 детей с избыточным весом и ожирением вошли в основную группу (S); 90 детей с весом в пределах нормы — в группу контроля (N).

Критерии включения в основную группу:

- 1) возраст от 10 лет до 15 лет 11 месяцев 29 дней;
- 2) письменное согласие родителей или опекунов, а также самих детей (с 14 лет) на участие в исследовании (модель информированного согласия одобрена этическим комитетом Государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемичану, протокол заседания № 16 от 02.04.2014).

Критерии исключения:

- 1) отсутствие ребенка в школе в день исследования;
- 2) подтвержденный диагноз вторичного ожирения при эндокринных, генетических, неврологических заболеваниях с соответствующими клиническими проявлениями;
- 3) отказ родителей или опекунов и/или детей старше 14 лет участвовать в исследовании.

Для достижения поставленной цели у всех детей проводилось тестирование, направленное на оценку качества жизни, с применением опросника Peds Quality Life PQ 4.0.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке при помощи программы IBM SPSS Statistics для Windows 20 и Microsoft Excel 2010. Для выявления статис-

тически значимых различий в частоте качественных (номинальных, порядковых) переменных на первом этапе применяли критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. В случаях несоблюдения ограничений теста был использован критерий Фишера (F) со степенями свободы (df), который лучше подходит для небольшого числа наблюдений. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика детей. На втором этапе в исследование были включены 246 детей в возрасте от 10 до 16 лет (средний возраст — $12,3 \pm 1,6$ года), в их числе 125 мальчиков (50,8%) и 121 девочка (49,2%). В группу с нормальным весом (группа N, $n = 90$) входили 45 мальчиков (50,0%) и 45 девочек (50,0%); из городской местности было 69 детей (76,7%), в сельской местности проживал 21 ребенок (23,3%). В группу с избыточным весом и ожирением (группа S, $n = 156$) входили 80 мальчиков (51,3%) и 76 девочек (48,7%); детей из городской местности было 116 (74,4%), из сельской местности — 40 (25,6%). Средний возраст в группе N составлял $12,2 \pm 1,6$ года, в группе S — $12,3 \pm 1,6$ года. Статистически значимых различий по возрасту, полу, условиям проживания между группами детей не обнаружено ($p > 0,05$) [2].

Значения ИМТ у участников исследования находились в пределах от 11,4 до 39,1 кг/м²: в группе с нормальным весом — $17,94 \pm 2,24$ кг/м², в группе с избыточным весом и ожирением — $24,73 \pm 2,94$ кг/м² ($F = 246,153$; $df = 1$; $p < 0,001$).

Характеристика качества жизни. Качество жизни у детей изучалось с использованием опросника Peds Quality Life PQ 4.0, включающего шкалы физического, эмоционального, социального благополучия и школьной активности. Оценка качества жизни участниками исследования в целом составила в среднем $78,77 \pm 11,81$ балла (от 43,21 до 100,00). В группе S этот показатель был статистически значимо ниже, чем в группе N: $74,40 \pm 11,35$ и $86,34 \pm 8,26$ балла соответственно ($F = 76,363$; $df = 1$; $p < 0,001$) (табл. 1).

В обеих группах исследования максимальные баллы были набраны по социальной шкале: $92,89 \pm 7,68$ балла у детей с нормальным весом и $77,28 \pm 17,18$ балла у детей с избыточным весом и ожирением. Самую низкую оценку получило эмоциональное благополучие: $80,50 \pm 14,73$ балла в группе N и $70,22 \pm 15,46$ балла в группе S (см. табл. 1).

Из общего числа детей четверо оценили качество своей жизни как низкое (≤ 50 баллов), 129 детей оценили его как среднее (51–80 баллов), 111 детей — как высокое (81–99 баллов), 2 ребенка дали максимальную оценку (100 баллов). Дети с нормальным весом чаще оценивали качество своей жизни как высокое и очень высокое (78,9% случаев), дети с избыточным весом и ожирением — как среднее (70,5% случаев) (табл. 2).

Анализ качества жизни в зависимости от возраста детей, включенных в исследование, не выявил статистически значимых различий между детьми 10–12 и 13–16 лет. Однако с увеличением возраста у детей с нормальным весом наблюдалась тенденция к росту средних показателей качества жизни по всем составляющим, а у детей с избыточным весом и ожирением — тенденция к их снижению (табл. 3).

В результате, хотя статистически значимой разницы между названными возрастными группами получено не было, с увеличением возраста различия между детьми групп N и S нарастали по каждой шкале. Так, если при сравнении общих баллов у детей 10–12 лет разница между группами исследования составляла 8,75, то у детей 13–16 лет — уже 13,07 (см. табл. 3).

² WHO. Obesity and overweight: Fact sheet. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения — 01.03.2022).

Оценка качества жизни в группах исследования, баллы
Assessment of the quality of life in study sub-groups, points

Шкалы оценки качества жизни	Все дети (n = 246)	Группа N (n = 90)	Группа S (n = 156)	F	P
Физическое благополучие: – среднее значение – максимум – минимум	81,23 ± 14,02 100,00 32,14	88,10 ± 10,91 100,00 46,43	77,27 ± 14,11 100,00 32,14	39,390	< 0,001
Эмоциональное благополучие: – среднее значение – максимум – минимум	73,98 ± 15,95 100,00 20,00	80,50 ± 14,73 100,00 20,00	70,22 ± 15,46 100,00 25,00	26,085	< 0,001
Социальное благополучие: – среднее значение – максимум – минимум	82,99 ± 16,28 100,00 5,00	92,89 ± 7,68 100,00 60,00	77,28 ± 17,18 100,00 5,00	66,543	< 0,001
Школьная активность: – среднее значение – максимум – минимум	76,87 ± 14,13 100,00 30,00	83,89 ± 11,06 100,00 35,00	72,82 ± 14,14 100,00 30,00	40,719	< 0,001
Общий балл: – среднее значение – максимум – минимум	78,77 ± 11,81 100,00 43,21	86,34 ± 8,26 100,00 57,86	74,40 ± 11,35 98,75 43,21	76,363	< 0,001

Таблица 2 / Table 2

Распределение детей по оценке качества жизни
Children distribution depending on the quality of life

Качество жизни, баллы	Все дети (n = 246)		Группа N (n = 90)		Группа S (n = 156)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤ 50	4	1,63	0	0,00	4	2,56
51–80	129	52,44	19	21,11	110	70,51
81–99	111	45,12	69	76,67	42	26,92
100	2	0,81	2	2,22	0	0,00

Установлены умеренные отрицательные корреляции общего балла качества жизни с ИМТ ($r = -0,36$) и процентом общей жировой ткани (ОЖТ) у детей ($r = -0,36$). Согласно этим корреляциям, качество жизни ребенка снижается пропорционально увеличению ИМТ и ОЖТ.

По нашим наблюдениям, отрицательные корреляции между ИМТ и общей оценкой качества жизни усиливались от слабых ($r = -0,28$) у детей 10–12 лет до умеренных ($r = -0,52$)

у детей 13–16 лет. Это указывает на то, что с увеличением возраста ИМТ более тесно связан с качеством жизни и отрицательное влияние лишнего веса на качество жизни ребенка становится сильнее (табл. 4).

Анализ качества жизни в зависимости от пола показал наличие заметных различий в качестве жизни как мальчиков, так и девочек исследуемых групп. У мальчиков максимальные различия отмечены по социальной шкале, у девочек — по эмоциональной шкале (табл. 5).

Статистически значимых различий между общими баллами качества жизни у мальчиков и девочек группы S не наблюдалось, что совпадает с данными литературы [3]. Однако оценка эмоционального благополучия у девочек с избыточным весом и ожирением была ниже, чем у мальчиков ($62,28 \pm 15,83$ и $71,13 \pm 15,16$ балла соответственно), — это означает, что девочки эмоционально больше страдали от наличия лишнего веса.

Уровни физического благополучия у детей с избыточным весом и ожирением ($77,27 \pm 14,11$ балла) и детей с нормальным весом ($88,10 \pm 10,91$ балла) статистически значимо различались ($F = 39,390$; $df = 1$; $p < 0,001$). Из 7 вопросов минималь-

Таблица 3 / Table 3

Качество жизни детей в зависимости от индекса массы тела и возраста, баллы
Quality of children's life depending on the body mass index and age, points

Шкалы оценки качества жизни	Группа N (n = 90)		Группа S (n = 156)		Разница между группами N и S	
	10–12 лет (n = 56)	13–16 лет (n = 34)	10–12 лет (n = 95)	13–16 лет (n = 61)	10–12 лет	13–16 лет
Физическое благополучие	87,31 ± 11,74	87,45 ± 11,08	79,55 ± 15,34	75,35 ± 12,26	7,76	12,10
Эмоциональное благополучие	78,48 ± 16,26	81,18 ± 14,31	72,21 ± 14,25	68,61 ± 16,86	6,27	12,57
Социальное благополучие	90,09 ± 12,63	93,38 ± 6,12	78,16 ± 17,29	78,10 ± 16,68	11,93	15,28
Школьная активность	82,32 ± 13,31	85,88 ± 6,57	73,26 ± 15,31	72,46 ± 12,13	9,06	13,42
Общий балл	84,55 ± 14,64	86,72 ± 6,57	75,80 ± 12,03	73,65 ± 10,81	8,75	13,07

Корреляции между индексом массы тела и качеством жизни ребенка в зависимости от пола и возраста
Correlation between the body mass index and quality of child's life depending on the age and sex

Обследованные	Физическое благополучие	Эмоциональное благополучие	Социальное благополучие	Школьная активность	Общий балл
Все дети	-0,31	-0,21	-0,35	-0,24	-0,36
Мальчики	-0,32	-0,09	-0,30	-0,26	-0,30
Девочки	-0,27	-0,23	-0,42	-0,22	-0,39
Дети 10–12 лет	-0,23	-0,19	-0,31	-0,28	-0,28
Дети 13–16 лет	-0,42	-0,32	-0,38	-0,26	-0,52

Качество жизни детей в зависимости от индекса массы тела и пола, баллы
Quality of children's life depending on the body mass index and sex, points

Шкалы оценки качества жизни	Мальчики (n = 125)		Девочки (n = 121)	
	группа N	группа S	группа N	группа S
Физическое благополучие	88,17 ± 12,62	78,08 ± 15,05	85,79 ± 10,12	76,41 ± 13,09
Эмоциональное благополучие	81,22 ± 15,60	71,13 ± 15,16	77,78 ± 15,43	62,28 ± 15,83
Социальное благополучие	92,33 ± 9,39	76,88 ± 17,96	90,33 ± 11,94	77,70 ± 16,44
Школьная активность	86,00 ± 9,33	72,19 ± 15,20	81,33 ± 12,72	73,49 ± 13,01
Общий балл	86,93 ± 8,80	74,57 ± 11,98	83,81 ± 9,02	74,22 ± 10,72

ные баллы в группе S были начислены за вопросы о наличии боли (67,80 ± 24,72) и хронической усталости (69,24 ± 25,04). Среди участников группы S 8 детей оценили свою физическую активность как низкую (≤ 50 баллов), 61 ребенок — как высокую (81–99 баллов), 7 человек отметили отсутствие дефицита физической активности (100 баллов); существенных различий между девочками и мальчиками не обнаружено. Нарушение физического состояния у этих детей можно объяснить особенностями, связанными с избыточной массой тела: укорочением дыхательного акта при нагрузке, болями в суставах, более низким уровнем физической подготовки и др. [4–6].

Физическое благополучие умеренно отрицательно коррелировало с ИМТ ($r = -0,31$) и процентом ОЖТ ($r = -0,30$), причем у детей в возрасте 13–16 лет связь с этими показателями была более выраженной ($r = -0,42$ и $r = -0,34$ соответственно). Параллельно наблюдалась умеренная положительная корреляция между физическим благополучием и отсутствием боли у детей ($r = 0,49$), из чего можно сделать вывод, что на уровень физической активности и балльную оценку физического благополучия у детей с избыточным весом и ожирением влияет наличие болевого синдрома.

Из всех показателей теста оценки качества жизни в проведенном исследовании самыми низкими баллами характеризовалось *эмоциональное благополучие*, оцененное на 70,22 ± 15,46 балла детьми с избыточной массой тела и ожирением и на 80,50 ± 14,73 балла детьми с нормальной массой тела ($F = 26,085$; $df = 1$; $p < 0,001$); аналогичные данные представлены другими авторами [3]. Наименьшие баллы в группе S были получены за вопросы о чувстве печали, грусти (67,65 ± 24,49) и раздраженности, сердитости (65,91 ± 21,91). Из всех детей группы S 20 человек оценили эмоциональную часть качества жизни как низкую (≤ 50 баллов), 55 детей — как высокую (81–99 баллов), 3 ребенка не отметили недостатков в этом отношении (100 баллов). Выявились также наличие слабой отрицательной корреляции между ИМТ и эмоциональным благополучием ($r = -0,21$).

Оценки *социального благополучия* составили 77,28 ± 17,18 балла у детей с избыточным весом и ожирением и

92,89 ± 7,68 балла у детей с нормальным весом ($F = 66,543$; $df = 1$; $p < 0,001$); максимальный балл у обследованных с нормальным весом выявлен по этой шкале. Минимальные баллы у детей группы S были набраны за вопросы, связанные с отношениями с другими детьми (75,16 ± 28,32), с насмешками других детей над ними (75,00 ± 27,97) и трудностями при выполнении стандартных задач, которые их ровесники решают с легкостью (74,36 ± 24,59). Из числа участников группы S 13 детей оценили свое социальное благополучие как низкое (≤ 50 баллов), 75 — как высокое (81–99 баллов), 13 детей не имели трудностей в этом плане (100 баллов). Слабые отрицательные корреляции наблюдались между ИМТ и отсутствием друзей ($r = -0,22$), а также между ИМТ и насмешками других детей ($r = -0,26$).

Следующим изученным разделом явилась *школьная деятельность*. Согласно данным литературы, ожирение связано с более низкой успеваемостью уже в детском саду [7], что, возможно, является результатом дефицита функциональной памяти [3]. Оценивая школьную активность, дети с избыточным весом и ожирением набрали 72,82 ± 14,14 балла по сравнению с 83,89 ± 11,06 балла у детей с нормальным весом ($F = 40,719$; $df = 1$; $p < 0,001$). Минимальные баллы в группе S были начислены за вопросы о проблемах с памятью (65,71 ± 22,58) и пропусках занятий в школе в связи с болезнью (69,23 ± 24,57). Из детей группы S 14 человек набрали 50 баллов и менее за школьную активность, что отражает низкую успеваемость, 59 обследованных — 81–99 баллов, а 3 детей не сообщили о каких-либо нарушениях в школьной деятельности (100 баллов).

В настоящем исследовании выявлены умеренные положительные корреляции между всеми составляющими качества жизни детей: так, физическое благополучие было положительно связано с эмоциональным ($r = 0,48$), социальным благополучием ($r = 0,46$) и школьной активностью ($r = 0,55$); эмоциональное благополучие положительно коррелировало с социальным благополучием ($r = 0,46$) и школьной активностью ($r = 0,48$), а социальное благополучие — с успеваемостью в школе ($r = 0,47$). На основании приведенных данных можно сделать вывод, что при избыточной массе тела в значительной

степени затрагиваются все сферы деятельности ребенка и воздействие на физическое самочувствие путем снижения массы тела будет иметь положительный результат только при присоединении комплексной психоэмоциональной терапии. Время проведения терапии для нормализации веса также важно, потому что влияние ожирения имеет кумулятивный эффект и по мере увеличения возраста его труднее будет преодолеть.

ИМТ имел слабые и умеренные отрицательные корреляции со всеми компонентами качества жизни, усилившиеся у детей в возрасте 13–16 лет (см. табл. 4). Эти корреляции показали, что чем больше степень избыточного веса, тем значительнее страдает качество жизни ребенка. Следовательно, любой положительный результат в лечении избыточного веса у ребенка вместе со снижением массы тела благотворно скажется на качестве его жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании обнаружена отрицательная связь между качеством жизни и ИМТ ребенка. Наряду с этим анализ составляющих качества жизни выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами. Аналогичные результаты получены и в других работах, согласно которым дети с абдоминальным ожирением явно недовольны своим внешним видом и имеют больше проблем, связанных с подбором и ношением одежды, а также с общественной деятельностью [5, 8]. По данным литературы, ожирение связано с более низкой успеваемостью уже в детском саду [7, 9]. Показано, что дети с нормальным весом имеют лучшие результаты в школе, в социальном взаимодействии и лучшую физическую подготовку, чем дети с недостаточным весом и с избыточным весом и ожирением [3, 7].

Статистически значимых различий в оценке качества жизни мальчиками и девочками с избыточным весом и ожирением мы не обнаружили. Однако средний показатель эмоционального благополучия у девочек был ниже, чем у мальчиков, — это означает, что девочки эмоционально больше страдают от наличия лишнего веса. Полученные различия можно объяснить тем, что дети, включенные в исследование, находились в периоде полового созревания, характеризующемся гормональными изменениями и усилением различий между пола-

ми [9, 10]. В сравнении с мальчиками девочки больше озабочены своей фигурой и имеют гораздо более низкую самооценку в случае наличия избыточной массы тела [3, 9, 11]. Более того, у девочек лишний вес является фактором негативного опыта, связанного с поддразниванием, тогда как у мальчиков более высокая масса тела может быть в некоторой степени защитным фактором против насмешек со стороны [12].

Статистически значимых различий между качеством жизни детей с избыточным весом 10–12 и 13–16 лет выявлено не было. Однако с возрастом у детей с нормальным весом наблюдалась тенденция к увеличению средних показателей качества жизни по всем составляющим, а у детей с избыточной массой тела — тенденция к снижению. Согласно данным литературы, снижение с возрастом качества жизни детей с избыточным весом объясняется уязвимостью подростков в сочетании с влиянием повышенного ИМТ [9].

Выявленные умеренные положительные корреляции между составляющими качества жизни детей позволяют сделать вывод, что при избыточной массе тела в значительной степени затрагиваются все сферы деятельности ребенка, поэтому лечение патологии должно быть комплексным.

Выводы

1. Дети с избыточным весом и ожирением в 70,5% случаев оценили качество жизни как среднее.
2. Общий балл качества жизни у детей с избыточной массой тела был статистически значимо ниже, чем у детей с нормальным весом ($74,40 \pm 11,35$ и $86,34 \pm 8,26$ балла соответственно, $p < 0,001$).
3. Статистически значимые положительные корреляции определены между всеми составляющими качества жизни детей с повышенным весом, что означает вовлеченность всех сфер деятельности ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие на физическое самочувствие путем снижения массы тела не даст положительного результата без комплексной психоэмоциональной терапии. Время проведения терапии для нормализации веса также важно, потому что влияние ожирения имеет кумулятивный эффект и с возрастом усиливается.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hussein R., Mohammed R.A.E., Ahmed I.H. Psychological impact of obesity in children. *Sci. J. Al-Azhar Med. Fac. Girls*. 2020; 4(1): 17–21. URL: <https://www.sjamfeg.net/text.asp?2020/4/1/17/282869> (дата обращения — 01.04.2022).
2. Dolapciu E., Revenco N. Factorii de risc în dezvoltarea excesului de masă corporală la copiii în perioada de pubertate: studiu retrospectiv, de tip caz-control. *Revista de Stiințe ale Sănătății din Moldova*. 2017; 14(4): 62–71.
3. D'Avila H.F., Poll F.A., Reuter C.P. et al. Health-related quality of life in adolescents with excess weight. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2019; 95(4): 495–501. Epub. 2018 Jun. 27. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.005
4. Moeijes J., van Busschbach J.T., Bosscher R.J. et al. Sports participation and health-related quality of life: a longitudinal observational study in children. *Qual. Life Res.* 2019; 28(9): 2453–69. DOI: 10.1007/s11136-019-02219-4
5. Radhakishun N.N.E., de Wit M., van Vliet M. et al. Impaired quality of life in treatment-seeking obese children of Dutch, Moroccan, Turkish and Surinamese descent. *Public Health Nutr.* 2016; 19(5): 796–803. Epub. 2015 Jul. 24. DOI: 10.1017/S1368980015002074
6. Jalali-Farahani S., Shojaei F.A., Parvin P. et al. Comparison of health-related quality of life (HRQoL) among healthy, obese and chronically ill Iranian children. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 1337. DOI: 10.1186/s12889-018-6239-2

7. Chan C.M.S., Wang W.-C. Quality of life in overweight and obese young Chinese children: a mixed-method study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2013; 11: 33. DOI: 10.1186/1477-7525-11-33
8. Mastorci F., Piaggi P., Doveri C. et al. Relationship between weight status and health-related quality of life in a sample of early adolescents from Central and Northern Italy: A cross-sectional study of the AVATAR project participants. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(16): 8782. DOI: 10.3390/ijerph18168782
9. Лир Н.Д., Перевалов А.Я., Мишукова Т.А. Качество жизни детей дошкольного возраста с ожирением. *Вопросы питания*. 2021; 90(5): 59–66. [Lir N., Perevalov A., Mishucova T. Quality of life of preschool children with obesity. *Nutrition Issues*. 2021; 90(5): 59–66. (in Russian)]. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-59-66
10. Nascimento M.M.R., Melo T.R., Pinto R.M.C. et al. Parents' perception of health-related quality of life in children and adolescents with excess weight. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2016; 92(1): 65–72. Epub. 2015 Sep. 21. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.006
11. Gunawardana S., Gunasinghe C.B., Harshani M.S. et al. Physical and psychosocial quality of life in children with overweight and obesity from Sri Lanka. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 86. DOI: 10.1186/s12889-020-10104-w
12. Petersen S., Moodie M., Mavoa H. et al. Relationship between overweight and health-related quality of life in secondary school children in Fiji: results from a cross-sectional population-based study. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2014; 38(4): 539–46. Epub. 2013 Nov. 15. DOI: 10.1038/ijo.2013.212

Поступила / Received: 29.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 22.11.2021

Проблема обеспеченности витамином D у детей с ожирением

А.С. Ефременкова^{1, 2}, Н.Ю. Крутикова¹

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска; Россия, г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить взаимосвязь уровня витамина D с показателями костной ультрасонометрии и маркерами костного метаболизма у детей с ожирением.

Дизайн: проспективное контролируемое исследование.

Материалы и методы. Обследованы дети 4–15 лет с ожирением (основная группа, n = 31) и без ожирения (группа контроля, n = 40). Проанализированы истории развития ребенка (форма № 112-1/у-00), выполнен объективный осмотр с оценкой физического развития, определены уровень костной плотности (ультразвуковая остеоденситометрия) и концентрация 25(OH)D в сыворотке крови (хемилюминесцентный иммуноанализ).

Результаты. В сравнении с контролем, в основной группе выявлено статистически значимое (p < 0,05) снижение уровня витамина D и костной плотности. Все дети с ожирением имели недостаточность или дефицит витамина D. Последний ассоциировался с более низкими показателями костной плотности, снижением маркеров костеобразования и повышением маркеров костной резорбции: концентрация остеокальцина составила 19,8 [14,5; 23,6] нг/мл против 84,0 [68,9; 102,9] нг/мл в группе контроля (p < 0,001), β-CrossLaps — 2,0 [0,9; 4,2] против 0,5 [0,3; 0,5] нг/мл (p < 0,001), щелочной фосфатазы — 457 [277; 581] против 262 [232; 453] ед/л (p < 0,05).

Заключение. Ожирение в детском возрасте — фактор риска развития дефицита витамина D, который, в свою очередь, является фактором риска остеопороза. Это подчеркивает необходимость профилактики гиповитаминоза D у детей с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, витамин D, костная плотность, костная ультрасонометрия, дети и подростки.

Вклад авторов: Ефременкова А.С. — обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ данных, написание текста; Крутикова Н.Ю. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ефременкова А.С., Крутикова Н.Ю. Проблема обеспеченности витамином D у детей с ожирением. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 45–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-45-49

Problem of Vitamin D Levels in Obese Children

A.S. Efremenkova^{1, 2}, N.Yu. Krutikova¹

¹ Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya Str., Smolensk, Russian Federation 214019

² Smolensk Children Clinical Hospital; 8 12 let Oktyabriya Str., Smolensk, Russian Federation 214012

ABSTRACT

Study Objective: To assess the relationship between vitamin D level and bone ultrasonometry and bone metabolism markers in obese children.

Study Design: Prospective controlled trial.

Materials and Methods. We examined obese (study group, n = 31) and normal (control group, n = 40) children aged 4 to 15.

We reviewed medical records of children (form No. 112-1/y-00); conducted physical examination including assessment of physical development; and measured bone density (ultrasound osteodensitometry) and serum 25(OH)D concentration (chemiluminescent analysis).

Study Results. The study group demonstrated statistically significant (p < 0.05) reduction in vitamin D levels and bone density vs controls. All obese children had vitamin D insufficiency or deficit. The deficit of vitamin D was associated with a lower bone density, reduced markers of osseogenesis and increased markers of bone resorption: osteocalcin concentration was 19.8 [14.5; 23.6] ng/mL vs 84.0 [68.9; 102.9] ng/mL in controls (p < 0.001), β-CrossLaps — 2.0 [0.9; 4.2] vs 0.5 [0.3; 0.5] ng/mL (p < 0.001), alkaline phosphatase — 457 [277; 581] vs 262 [232; 453] U/L (p < 0.05).

Conclusion. Paediatric obesity is a risk factor of vitamin D deficit, which, in turn, is a risk factor of osteoporosis. Therefore, prevention of vitamin D deficiency is essential.

Keywords: obesity, vitamin D, bone density, bone ultrasonometry, children and adolescents.

Contributions: Efremenkova, A.S. — thematic publications reviewing, statistical data analysis, text of the article; Krutikova, N.Yu. — study design, collection of data for analysis, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Efremenkova A.S., Krutikova N.Yu. Problem of Vitamin D Levels in Obese Children. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 45–49. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-45-49

Ефременкова Алена Сергеевна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, врач-педиатр участковый ОГБУЗ ДКБ ДПО № 3. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 32. eLIBRARY.RU SPIN: 9798-7330. <https://orcid.org/0000-0001-9978-6696>. E-mail: davydenkova94@yandex.com

Крутикова Надежда Юрьевна — д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 32. eLIBRARY.RU SPIN: 9407-4890. <https://orcid.org/0000-0003-0900-078X>. E-mail: krutnad@mail.ru



ВВЕДЕНИЕ

В списке актуальных проблем, стоящих перед здравоохранением, одни из лидирующих позиций занимают ожирение и недостаточная обеспеченность витамином D, достигшие эпидемических масштабов [1]. В настоящее время недостаток витамина D рассматривается не только в числе причин нарушения фосфорно-кальциевого обмена и развития остеопороза, но и в аспекте комплексного негативного воздействия на метаболизм — как проблема, ассоциированная с развитием ожирения, сахарного диабета, нарушением репродуктивной функции [2, 3]. Экспериментальные данные свидетельствуют об однозначно негативном влиянии ожирения на метаболизм кости. Известно, что это влияние осуществляется несколькими путями, в частности посредством клеточных факторов [4–10].

Широкий спектр воздействий витамина D на здоровье человека вызывает значительный интерес ученых и врачей. Работы в этой области тем более актуальны, что распространенность D-дефицитного статуса остается очень высокой.

Целью исследования стала оценка взаимосвязи уровня витамина D с показателями костной ультрасонометрии и маркерами костного метаболизма у детей с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое исследование проведено на клинической базе Детской клинической больницы г. Смоленска и Смоленской областной детской клинической больницы с согласия родителей детей и самих обследуемых. Протоколы исследования и информированные согласия рассмотрены и одобрены на заседании этического комитета Смоленского государственного медицинского университета.

В основную группу (n = 31) вошли дети и подростки с первичным экзогенно-конституциональным ожирением, постоянно проживавшие в Смоленске и Смоленской области и соответствовавшие критериям включения:

- возраст от 4 до 15 лет;
- ожирение согласно критериям ВОЗ и клиническим рекомендациям РФ (ИМТ $\geq +2,0$ SDS ИМТ для данного пола и возраста);
- отсутствие признаков острого заболевания или обострения хронического заболевания на момент включения в исследование;
- неприменение препаратов витамина D на протяжении не менее чем одного месяца до включения в исследование;
- письменное информированное согласие родителей либо законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения из основной группы:

- ожирение вследствие других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипопитуитаризм и др.);
- ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной области;
- ожирение как проявление генетических синдромов (синдромы Кохена, Дауна, Прадера — Вилли, Лоуренса — Муна — Барде — Бидля и др.);
- наличие хронических заболеваний пищеварительного тракта, печени и почек.

В основной группе были выделены 3 подгруппы в зависимости от значений SDS ИМТ:

- SDS ИМТ от +2,0 до +2,5 — ожирение I степени (1-я подгруппа, n = 9);

- SDS ИМТ от +2,6 до +3,0 — ожирение II степени (2-я подгруппа, n = 9);
- SDS ИМТ от +3,1 до +3,9 — ожирение III степени (3-я подгруппа, n = 4).

При SDS ИМТ +4,0 и более констатировали морбидное ожирение.

Группу контроля (n = 40) составили дети и подростки без ожирения (ИМТ < +1,0 SDS ИМТ для данного пола и возраста). Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст — 9,6 и 9,4 года соответственно) и полу: 74,2% (n = 23) и 52,5% (n = 21) обследованных мужского пола соответственно.

Антропометрическое обследование. Измерение роста проводили с использованием медицинского ростомера Р-Ст-МСК (МСК-234) (Россия) с точностью до 0,1 см. Масса тела измерялась на медицинских напольных весах ВЭМ-150-А1 (Россия) с точностью до 0,1 кг. Показатель ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{вес (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}.$$

ИМТ оценивали по стандартам ВОЗ и клиническим рекомендациям РФ с расчетом SDS.

Инструментальное обследование. Состояние костной ткани изучали методом ультразвуковой остеоденситометрии с помощью ультразвукового денситометра Omnisense omni (Sunlight Medical Ltd, Израиль), оснащенного специализированной программой и датчиком. Метод является скринингом для выявления начальных проявлений остеопенического синдрома, позволяя оценивать состояние костной ткани по скорости прохождения ультразвуковой волны через кость (англ. speed of sound, SOS) и величине ее затухания в кости (англ. broadband ultrasound attenuation). Названные показатели отражают эластичность, жесткость и прочность кости.

Количественное УЗИ, основанное на аксиальной трансмиссии ультразвуковой волны вдоль кортикального слоя трубчатых костей, позволяет охарактеризовать состояние костной ткани по скорости прохождения ультразвуковой волны. При этом оценивается скорость прохождения вдоль кортикального слоя большеберцовых костей в абсолютных значениях (SOS, м/сек) или в виде интегрального показателя (SOS, Z-score). Z-score учитывает отклонение фактических значений костной плотности от среднестатистической нормы для конкретной возрастной группы и выражается в единицах стандартного отклонения (англ. standard deviation, SD). Умеренное снижение костной плотности диагностируют при скорости ультразвука ниже 10-го перцентиля (Z-score < -1 SD), выраженное снижение костной плотности — при скорости ультразвука ниже 5-го перцентиля (Z-score < -2 SD). Z-score от -1 до 0 SD расценивается как тенденция к снижению костной плотности.

Лабораторное обследование. Оценку статуса витамина D путем определения концентрации общего 25(OH)D в сыворотке крови и оценку биохимических параметров костного метаболизма выполняли на базе Научно-исследовательского центра Смоленского государственного медицинского университета. Забор крови у детей обеих групп проводили натощак в утренние часы в период с конца сентября по ноябрь. Уровень 25(OH)D₃ определяли хемилюминесцентным методом с применением анализатора Liaison 25 OH Vitamin D Total Assay (Германия). Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков

Российской Федерации: современные подходы к коррекции¹: дефицит витамина D — 25(OH)D₃ до 20 нг/мл включительно (≤ 50 нмоль/л); недостаточность витамина D — 25(OH)D₃ от 21 до 29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальное содержание витамина D — 25(OH)D₃ от 30 до 100 нг/мл (76–250 нмоль/л).

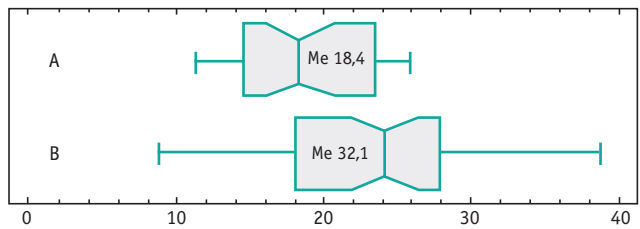
Концентрации общего и ионизированного кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфора определяли на биохимическом анализаторе Clima MC-15 (RAL, Испания) с использованием стандартных наборов («Ольвекс Диагностикум», Россия). Результаты оценивались по нормативам, прилагаемым к тест-наборам. Уровни остеокальцина и С-концевых телопептидов коллагена I типа — β-CrossLaps (фрагмент белка, который образуется при расщеплении коллагена, входящего в состав внеклеточного матрикса костной ткани) устанавливали на тест-системе «Остеокальцин и CrossLaps TM» фирмы Nordic Bioscience Diagnostics A/S (Дания).

Статистическая обработка. Полученные данные обрабатывали с использованием программного пакета Microsoft Office 2016. Для описания количественных данных рассчитывали среднее арифметическое (M), выборочное стандартное отклонение (σ), ошибку среднего арифметического (m), медиану (Me), а для интервальной оценки — верхний и нижний квартили [Q₁; Q₃], так как исследовавшиеся выборки не были подчинены закону нормального распределения. Качественные признаки анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат (χ²) Пирсона либо двустороннего критерия Фишера. При сравнении переменных в независимых выборках применяли U-критерий Манна — Уитни, для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Связь количественных переменных оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для оценки уровня корреляции использовалась шкала Чеддока. Различия считали статистически значимыми при p < α, где α — ошибка первого рода (α = 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сопоставимых по возрасту и полу группах детей с ожирением и нормальной массой тела были получены результаты, свидетельствующие о более низкой обеспеченности витамином D у детей с ожирением. Медианы уровня витамина D составили 18,4 и 32,1 нг/мл соответственно, различия статистически значимы (p < 0,05) (рис. 1).

Рис. 1. Уровни витамина D у детей с ожирением (А) и нормальной массой тела (В), нг/мл
Fig. 1. Vitamin D levels in obese (A) and normal (B) children, ng/mL



Низкая обеспеченность 25(OH)D₃ у детей с ожирением отмечалась в 100% случаев, в то время как у большинства (77,5%) детей с нормальной массой тела содержание кальцидиола соответствовало норме (рис. 2).

Сравнение обеспеченности витамином D в зависимости от тяжести ожирения и половой принадлежности статистически значимых различий не выявило (в обоих случаях p > 0,05).

Изучение влияния уровня 25(OH)D на показатели костной ультрасонометрии показало умеренную прямую корреляцию: чем ниже уровень 25(OH)D в сыворотке крови, тем ниже показатели костной ультрасонометрии (r_s = 0,398; p = 0,029) (табл.).

Рис. 2. Обеспеченность 25(OH)D₃ у детей с ожирением и нормальной массой тела, %
Fig. 2. 25(OH)D₃ levels in obese and normal children, %

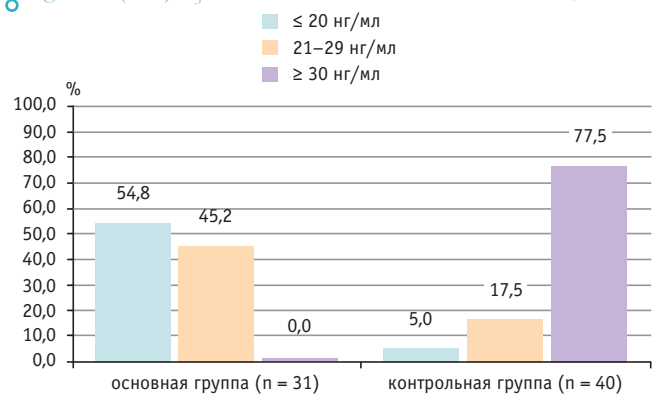


Таблица / Table

Показатели костной ультрасонометрии в зависимости от уровня сывороточного 25(OH)D у детей с ожирением (n = 31)
Bone ultrasonometry depending on serum 25(OH)D levels in obese children (n = 31)

25(OH)D	Показатели плотности кости															
	норма				тенденция к снижению				умеренное снижение				выраженное снижение			
	n	%	Z-score (Me)	p	n	%	Z-score (Me)	p	n	%	Z-score (Me)	p	n	%	Z-score (Me)	p
≤ 20 нг/мл	0	0,0	0,0	0,001	1	3,2	-0,4	0,008	5	16,1	-1,9	0,001	11	35,5	-2,7	0,003
21–29 нг/мл	2	6,5	0,4		2	6,5	-0,3		4	12,9	-1,3		6	19,3	-2,5	

Примечание. Сравнительный анализ количественных значений выполнен с использованием критерия Манна — Уитни.

Note. Values were compared using Mann-Whitney test.

¹ Союз педиатров России; Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии; Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с.

Содержание общего кальция в сыворотке крови у детей с ожирением составило $2,4 \pm 0,9$ ммоль/л, что соответствует референтным значениям. Статистически значимых различий по этому показателю между детьми основной (2,4 [2,2; 2,7] ммоль/л) и контрольной (2,4 [2,3; 2,5] ммоль/л) групп не выявлено ($p = 0,51$; $p > \alpha$).

Уровень ионизированного кальция в сыворотке крови у большинства (52,6%) детей с ожирением составил $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л, что также соответствует референтным значениям. В основной группе он был статистически значимо ниже, чем в группе контроля: 1,17 [1,04; 1,28] и 1,22 [1,18; 1,40] ммоль/л соответственно ($p = 0,03$; $p < \alpha$).

Содержание фосфора в сыворотке крови в основной группе ($1,7 \pm 0,7$ ммоль/л) находилось в пределах референтных значений. При сравнении этого показателя у детей с ожирением (1,6 [1,2; 1,9] ммоль/л) и без ожирения (1,6 [1,5; 1,7] ммоль/л) статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,55$; $p > \alpha$).

Концентрация ЩФ в сыворотке крови у детей с ожирением в большинстве (64,5%) случаев превышала референтные значения и в среднем составила 549 ± 106 ед/л. Активность ЩФ в основной группе была статистически значимо выше, чем в группе контроля: 457 [277; 581] и 262 [232; 453] ед/л соответственно ($p = 0,012$; $p < \alpha$).

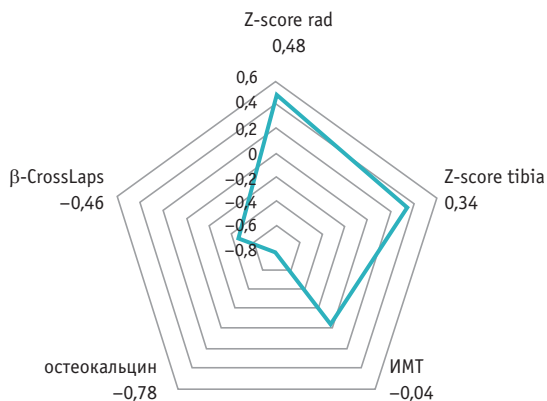
Установлено, что у детей с ожирением уровень остеокальцина статистически значимо ниже, чем у метаболически здоровых детей: 19,8 [14,5; 23,6] и 84,0 [68,9; 102,9] нг/мл соответственно ($p < 0,001$; $p < \alpha$).

При оценке костного метаболизма выявлено также, что уровень β -CrossLaps в сыворотке крови у детей с ожирением статистически значимо выше, чем у метаболически здоровых детей: 2,0 [0,9; 4,2] и 0,5 [0,3; 0,5] нг/мл соответственно ($p = 1,65739 \times 10^{-8}$; $p < \alpha$).

В ходе корреляционного анализа получены статистически значимые прямые связи уровня сывороточного витамина D с показателями костной плотности и обратные связи — с показателями остеокальцина и β -CrossLaps (рис. 3).

Рис. 3. Корреляционный анализ параметров костного метаболизма, скорости ультразвуковой волны и обеспеченности 25(OH)D у детей с ожирением

Fig. 3. Correlation analysis of bone metabolism, ultrasonic wave velocity and 25(OH)D levels in obese children



ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам настоящего исследования, дети, страдающие ожирением, в 100% случаев имели низкую обеспеченность витамином D. По данным широкомасштабного многоцентрового исследования И.Н. Захаровой и соавт. (2013–2017), проблема низкой обеспеченности витамином D в детской популяции имеет глобальный характер: нормальные показатели выявляются лишь у 34% детей, 24% относятся к группе с недостаточностью витамина D, а у 42% наблюдается его дефицит².

Известно, что ожирение может способствовать сокращению образования витамина D, его депонированию и ускоренному разрушению в жировых клетках, приводить к развитию состояний его недостаточности и дефицита [11, 12]. Ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, причем по мере увеличения ИМТ у пациентов наблюдается уменьшение сывороточной концентрации 25(OH)D [13]. Витамин D играет важную роль в регуляции костного моделирования, обмена липидов, его недостаточный уровень может являться предиктором метаболических и сердечно-сосудистых расстройств, снижения прочности костной ткани [14].

С одной стороны, ожирение можно рассматривать как причинный фактор низкого уровня витамина D вследствие изменения характера питания, малоподвижного образа жизни, приводящего к уменьшению пребывания на солнце и снижению синтеза колекальциферола в коже под действием ультрафиолетовых лучей, а также образования неактивных форм витамина, увеличения депонирования и разрушения витамина D в клетках жировой ткани. С другой стороны, при дефиците витамина D активируется процесс липогенеза через подавление экспрессии гена синтетазы свободных жирных кислот и тормозится процесс липолиза за счет блокирования дифференцировки адипоцитов [11, 15].

Оценка показателей фосфорно-кальциевого метаболизма в сыворотке крови выявила средние значения кальция общего и ионизированного, фосфора, ЩФ в сыворотке крови у детей исследуемых групп. Согласно литературным данным, у лиц до 18 лет в сыворотке крови при анализе превалирует активность именно костной фракции ЩФ: она составляет 80–85%, тогда как вклад печеночной и других изоформ минимален [16]. Предполагается, что изменения фосфорно-кальциевого обмена в биохимическом анализе крови можно увидеть при более выраженных трансформациях архитектоники костной ткани, исчерпании компенсаторных возможностей организма.

Остеокальцин — неколлагеновый белок костного матрикса, связывающий кальций и гидроксиапатиты. Он синтезируется остеобластами во внеклеточное пространство кости, часть попадает в кровоток, где остеокальцин и может быть проанализирован. Концентрация остеокальцина в крови отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани и является маркером остеобразования. При резорбции костной ткани под воздействием остеокластов остеокальцин высвобождается из костного матрикса и попадает в кровь в виде неиммунных фрагментов [17]. При разрушении костной ткани остеокластами в крови также повышается уровень β -CrossLaps [18, 19]. Повышение уровней маркеров костной резорбции при ожирении связано с гормоном лептином, усиливающим остеокластогенез путем активации

² Союз педиатров России; Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии; Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с.

экспрессии RANKL (англ. receptor activator of nuclear factor kappa B ligand — лиганд рецептора активатора фактора нуклеации каппа В) [20].

ЩФ играет важную роль в формировании и обновлении костной ткани. Активность общей ЩФ в крови при нормальной функции печени и почек может в определенной степени свидетельствовать о функции остеобластов, поскольку около 80% активности этого фермента у детей приходится на костную фракцию [21].

Более низкие показатели остеокальцина и повышенные активности β -CrossLaps и ЩФ расценены нами как свидетельство снижения процесса костеобразования и увеличения костной резорбции. Преобладание процессов резорбции приводит к снижению плотности костной ткани.

Следует также обратить внимание на то, что показатели кальций-фосфорного обмена находились в пределах референтных значений. Данный феномен можно объяснить тем,

что показатели кальций-фосфорного обмена наиболее стабильны и выраженные сдвиги проявляются при значительных нарушениях процесса костного ремоделирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного исследования, у детей с ожирением уровень витамина D и показатели плотности костной ткани ниже, чем у детей с нормальной массой тела. У всех детей с ожирением выявлены недостаточность или дефицит витамина D. Последний ассоциировался с более низкими показателями костной плотности, снижением маркеров костеобразования и повышением маркеров костной резорбции.

Результаты исследования позволяют утверждать, что ожирение в детском возрасте — фактор риска развития дефицита витамина D, который, в свою очередь, является фактором риска остеопороза. Это подчеркивает необходимость профилактики гиповитаминоза D у детей с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016; 71(2): 154–9. [Razina A.O., Runenko S.D., Achkasov E.E. Obesity: current global and russian trends. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016; 71(2): 154–9. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn655
2. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А. и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1). Медицинский совет. 2017; 19: 214–20. [Klimov L.Y., Zakharova I.N., Kurianinova V.A. et al. Vitamin D deficiency and obesity in children and adolescents: how the two global pandemics are interconnected. Vitamin D role in pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1). Medical Council. 2017; 19: 214–20. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220
3. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. Медицинский совет. 2018; 4: 90–9. [Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A., Kurbanova V.V. Osteal and extraosteal effects of vitamin D and its opportunities of medication correction of its deficiency. Medical Council. 2018; 4: 90–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99
4. Смыкалова А.С. Современные представления о роли адипокинов в регуляции костного метаболизма (научный обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25(1): 44–60. [Smykalova A.S. Modern concepts of the role of adipokines in regulation of bone metabolism (literature review). Journal of New Medical Technologies. 2018; 25(1): 44–60. (in Russian)]. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15962
5. López-Gómez J.J., Pérez Castrillón J.L., de Luis Román D.A. Impact of obesity on bone metabolism. Endocrinol. Nutr. 2016; 63(10): 551–9. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.08.005
6. Mohiti-Ardekani J., Soleymani-Salehabadi H., Owlia M.B. et al. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients. 2014; 32(4): 400–4. DOI: 10.1007/s00774-013-0511-4
7. Cildir G., Akincilar S.C., Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. Trends Mol. Med. 2013; 19(8): 487–500. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.05.001
8. Abbas M.A. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2017; 165(Pt. B): 369–81. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004
9. Kong J., Chen Y., Zhu G. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. J. Endocrinol. 2013; 216(2): 265–71. DOI: 10.1530/JOE-12-0344
10. Koszowska A.U., Nowak J., Dittfeld A. et al. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. Cent. Eur. J. Immunol. 2014; 39(2): 260–4. DOI: 10.5114/cej.2014.43732
11. Nobre J.L., Lisboa P.C., Carvalho J.C. et al. Leptin blocks the inhibitory effect of vitamin D on adipogenesis and cell proliferation in 3T3-L1 adipocytes. Gen. Comp. Endocrinol. 2018; 266: 1–8. DOI: 10.1016/j.ygcen.2018.01.014
12. Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Андреева А.Т. и др. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? Consilium Medicum. 2016; 18(4): 49–52. [Karonova T.L., Shmonina I.A., Andreeva A.T. et al. Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity? Consilium Medicum. 2016; 18(4): 49–52. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.4.49-52
13. Miraglia del Giudice E., Grandone A., Cirillo G. et al. Bioavailable vitamin D in obese children: the role of insulin resistance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(10): 3949–55. DOI: 10.1210/jc.2015-2973
14. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л. Метаболические риски у детей с ожирением и недостаточностью витамина D. Практическая медицина. 2017; 5(106): 48–52. [Nikitina I.L., Todiyeva A.M., Karonova T.L. Metabolic risks in children with obesity and deficit of vitamin D. Practical Medicine. 2017; 5(106): 48–52. (in Russian)].
15. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(18): 6483. DOI: 10.3390/ijms21186483
16. Siller A.F., Whyte M.P. Alkaline phosphatase: discovery and naming of our favorite enzyme. J. Bone Miner. Res. 2018; 33(2): 362–4. Epub. 2017 Aug. 14. DOI: 10.1002/jbmr.3225
17. Zoch M.L., Clemens T.L., Riddle R.C. New insights into the biology of osteocalcin. Bone. 2016; 82: 42–9. Epub. 2015 Jun. 6. DOI: 10.1016/j.bone.2015.05.046
18. Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. Clin. Chem. 2017; 63(2): 464–74. Epub. 2016 Dec. 9. DOI: 10.1373/clinchem.2016.259085
19. Obermayer-Pietsch B., Schwetz V. Biochemical markers of bone metabolism and their importance. Z. Rheumatol. 2016; 75(5): 451–8. DOI: 10.1007/s00393-016-0083-5
20. Han Y., You X., Xing W. et al. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. Bone Res. 2018; 6: 16. DOI: 10.1038/s41413-018-0019-6
21. Ефременкова А.С., Крутикова Н.Ю. Патология костной ткани у детей с эндокринными заболеваниями. Вятский медицинский вестник. 2021; 1(69): 81–5. [Efremenkova A.S., Krutikova N.Yu. Pathology of bone tissue in children with endocrine diseases. Medical Newsletter of Vyatka. 2021; 1(69): 81–5. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10158

Поступила / Received: 07.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 12.11.2021



Эффективность и безопасность инсулина сверхдлительного действия деглудек в достижении компенсации сахарного диабета 1 типа у детей

В.К. Поляков, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина, А.А. Шагиров, О.В. Компаниец, Е.Г. Дронова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Саратов

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения инсулина сверхдлительного действия деглудек у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с помощью показателей непрерывного суточного мониторинга глюкозы.

Дизайн: одноцентровое интервенционное динамическое проспективное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 20 детей в возрасте от 5 до 15 лет, находившихся на интенсивной инсулинотерапии с использованием базальных инсулиновых аналогов гларгин 100 и детемир, которые поступили в детское эндокринологическое отделение с ухудшением контроля СД1 без кетоза. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и непрерывный мониторинг концентрации глюкозы (НМГ) проводились до и через 3 месяца после перевода пациентов на инсулин деглудек. НМГ осуществлялся в обоих случаях в течение 5 дней, при этом оценивали количество эпизодов гипогликемии, распределенных по тяжести и времени суток.

Результаты. На фоне терапии препаратом деглудек средний уровень HbA1c значительно снизился — с $10,83 \pm 1,34\%$ до $8,81 \pm 1,99\%$ ($t = 2,084$; $p = 0,041$); среднее время нахождения гликемии в целевом диапазоне значительно увеличилось — с $58,7 \pm 6,44\%$ до $65,7\% \pm 4,33\%$ ($t = 2,070$; $p < 0,0429$). Улучшения этих двух показателей на фоне терапии инсулином деглудек удалось добиться, избежав ночных гипогликемий и в 2,2 раза снизив количество эпизодов легких гипогликемий, а также значительно уменьшив показатель SD (вариабельность гликемии) — с $4,91 \pm 2,08$ до $4,06 \pm 1,23$ ммоль/л ($p < 0,04$).

Заключение. Инсулин сверхдлительного действия деглудек позволяет достичь более эффективного и безопасного контроля гликемии, чем базальные инсулиновые аналоги предыдущего поколения.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, деглудек, вариабельность гликемии, время нахождения гликемии в целевом диапазоне, дети.

Вклад авторов: Поляков В.К., Болотова Н.В., Компаниец О.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Филина Н.Ю. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Шагиров А.А., Дронова Е.Г. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Поляков В.К., Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Шагиров А.А., Компаниец О.В., Дронова Е.Г. Эффективность и безопасность инсулина сверхдлительного действия деглудек в достижении компенсации сахарного диабета 1 типа у детей. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 50–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-50-53



Efficacy and Safety of Ultra-long-acting Insulin Degludec in the Achievement of Good Disease Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

V.K. Poliakov, N.V. Bolotova, N.Yu. Filina, A.A. Shagirov, O.V. Kompaniets, E.G. Dronova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, Russian Federation 410012

ABSTRACT

Study Objective: To evaluate the efficacy and safety of the long-acting insulin degludec in children with type 1 diabetes mellitus with the use of continuous daily glucose monitoring.

Study Design: Single-center, interventional, dynamic, prospective, single-sample, uncontrolled study.

Material and methods. A total of 20 children aged 5 to 15 years who were treated by intensive insulin therapy with the use of basal insulin analogs glargin 100 and detemir, who were admitted to the pediatric endocrinology department with non-adequate control of type 1 diabetes mellitus without ketosis, were examined. HbA1c determination and continuous glucose monitoring (CGM) were performed before and 3 months after switching patients to insulin degludec. CGM was performed in both cases for five days. During its implementation, the number of episodes of hypoglycemia, distributed by severity and time of day, was assessed.

Поляков Вадим Константинович (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, заведующий детским эндокринологическим отделением Университетской клинической больницы № 1 имени С.П. Миротворцева ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 9928-9682. <http://orcid.org/0000-0001-6162-7884>. E-mail: Polyakov_vk@mail.ru

Болотова Нина Викторовна — д. м. н., профессор, почетный профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 5061-1600. <http://orcid.org/0000-0002-8148-526X>. E-mail: Kafedranv@mail.ru

Филина Наталья Юрьевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 3390-1811. <http://orcid.org/0000-0002-1613-4156>. E-mail: natalya-filina@rambler.ru

(Окончание на с. 51.)

Study Results. During degludec therapy, the mean HbA1c level has significantly decreased from $10.83 \pm 1.34\%$ to $8.81 \pm 1.99\%$ ($t = 2.084$; $p = 0.041$); the mean time of glycemia in the target range significantly increased from $58.7 \pm 6.44\%$ to $65.7\% \pm 4.33\%$ ($t = 2.070$; $p < 0.0429$). The improvement of these two indicators during degludec therapy was achieved by avoiding nocturnal hypoglycemia and by 2.2 times reducing the number of episodes of mild hypoglycemia episodes, as well as significantly reducing the SD indicator (assessment of glycemic variability) from 4.91 ± 2.08 mmol/l to 4.06 ± 1.23 ($p < 0.04$).

Conclusion. The use of long-acting insulin degludec provides more effective and safer glycemic control compared to previous generation of basal insulin analogues.

Keywords: diabetes mellitus type 1, degludec, glycemic variability, time-in-range, children.

Contributions: Poliakov, V.K., Bolotova, N.V., Kompaniets, O.V. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Filina, N.Yu. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing; Shagirov, A.A., Dronova, E.G. — clinical material collection, processing, analysis and interpretation of data, text of the article.

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

For citation: Poliakov V.K., Bolotova N.V., Filina N.Yu., Kompaniets O.V., Shagirov A.A., Dronova E.G. Efficacy and Safety of Ultra-long-acting Insulin Degludec in the Achievement of Good Disease Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 50–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-50-53

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире отмечается неуклонный рост числа пациентов с СД 1 типа (СД1), как в общей популяции, так и среди детей. Как показывают результаты эпидемиологических исследований, распространенность СД1 у детей в возрасте до 14 лет в 2016 году составляла 91,4 на 100 тыс., а в 2020 году — 121,3 на 100 тыс. [1, 2], т. е. за этот период она возросла на 32,7%. По данным собственных исследований, распространенность СД1 у детей Саратовской области также увеличилась на 32,0% — со 114,3 на 100 тыс. до 150,9 на 100 тыс. детского населения [3].

Единственным методом лечения СД1 является пожизненная заместительная терапия препаратами инсулина. Чаще всего используется интенсифицированная инсулинотерапия препаратами прандиального и базального инсулинов в режиме многократных инъекций, что позволяет поддерживать уровень глюкозы в крови максимально приближенным к нормальным показателям. Известно, что в настоящее время в качестве ведущих факторов риска развития сосудистых осложнений СД выступают хроническая гипергликемия и выраженные колебания уровня гликемии в течение суток¹.

Важную роль в формировании ровной, стабильной гликемической кривой играют инсулины, имитирующие базальную секрецию собственного инсулина. В настоящее время разработаны новые виды инсулинов с улучшенными фармакокинетическими свойствами, имеющие сверхдлительный срок действия (более 42 часов), что позволяет поддерживать баланс между скоростью продукции глюкозы печенью и ее периферическим захватом глюкозозависимыми тканями в течение ночи и всего длительного периода между приемами пищи. Это определяет низкий риск гипогликемий, возможность простой и быстрой титрации до целевой гликемии натошак, минимальное влияние на массу тела [4].

Основополагающий фактор компенсации СД — достижение адекватного и безопасного для пациентов контроля гликемии. Согласно результатам Diabetes Control and Complication

Trial и других крупных исследований, интенсивная терапия СД, включающая частый регулярный самоконтроль гликемии, позволяет снизить выраженность осложнений СД и предотвратить их формирование. Однако многочисленные исследования позволяют сделать вывод, что хаотичные измерения в дневное время не позволяют оценить амплитуду колебаний гликемии в течение суток [5].

Таким образом, хотя традиционные методы контроля углеводного обмена (измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и периодический самоконтроль гликемии с помощью глюкометра) подтверждают свою ценность при ведении пациентов и оценке эффективности их лечения, но данные параметры в настоящее время теряют свою актуальность, т. к. не обеспечивают индивидуальный подход в современном контроле течения СД.

В связи с этим в современной практике все более широкое применение находит непрерывный мониторинг гликемии (НМГ). Не вызывает сомнения, что он позволяет существенно расширить представление о качестве компенсации углеводного обмена и приобретает роль неотъемлемого звена управления СД 1 и 2 типа.

НМГ — метод регистрации изменений концентрации глюкозы, при котором результаты измерений фиксируются не реже чем каждые 5 минут на протяжении длительного времени (более суток). Применяемые в настоящее время устройства для НМГ позволяют получить данные о гликемии косвенно по концентрации глюкозы в межтканевой жидкости.

О хорошем контроле СД свидетельствует нахождение гликемии в целевом диапазоне. Если гликемия пациента находится в целевом диапазоне 70% и более времени в течение суток, то риск развития осложнений минимален, а если менее 70%, то их риск увеличивается. Для определения времени нахождения в целевом диапазоне используются технологии непрерывного суточного мониторинга Continuous Glucose Monitoring System. Результаты мониторинга представляются в виде графиков и сводных таблиц с вычисленными средними показателями глюкозы, границами

Шагиров Алтынбай Алибекович — аспирант кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов ул. Большая Казачья, д. 112. <http://orcid.org/0000-0002-5297-5358>. E-mail: escaliew@gmail.com

Компаниец Ольга Викторовна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 9591-7272. <http://orcid.org/0000-0001-9278-7346>. E-mail: ovkompaniets@gmail.com

Дронова Елена Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 9703-4760. <http://orcid.org/0000-0003-3290-9705>. E-mail: Eldronova@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 50.)

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. М.; 2019. 145 с.

отклонений от них, соотношением гипергликемии и гипогликемии в процентах за различные периоды².

Инсулин деглудек представляет собой рекомбинантный ацилированный DesB30 человеческий инсулин, к которому в положении LysB29 через γ -L-глутаминовую кислоту (линкер) присоединен остаток гексадекандиовой жирной кислоты. Он специфически связывается с рецептором к человеческому инсулину, активирует фосфорилирование тирозина и дает те же биологические и фармакологические эффекты, что и человеческий инсулин. При создании инсулина деглудек использован уникальный вид пролонгации. В растворе в присутствии фенола деглудек находится в виде стабильных дексамеров. В подкожной клетчатке дексамеры становятся открытыми с обоих концов, что способствует их связыванию друг с другом с образованием длинных цепочек мультитексамеров.

Деглудек прошел все стадии клинических испытаний и регистрации. В литературе представлены отчеты по его апробации, в том числе и у детей [6, 7]. В настоящее время для доказательства эффективности и безопасности лекарственных средств все большее значение придается их оценке не только на стадии клинических испытаний, но и на основании отчетов в литературных источниках об их использовании в реальной клинической практике и применении с учетом Big Data [8, 9].

Разрешение Минздрава России на применение инсулина деглудек у детей с возраста 1 года действует с 2019 года, и в России уже имеется определенный опыт его использования в детской диабетологии, однако в русскоязычной литературе есть лишь единичные работы, его отражающие [10–12]. Это и обусловило проведение настоящей работы.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения инсулина сверхдлительного действия деглудек у детей с СД1 с использованием показателей суточного мониторинга глюкозы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на кафедре педиатрии детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, располагающейся на базе Университетской клинической больницы № 1 имени С.П. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, в 2020–2021 гг. Исследование одобрено этической комиссией университета по контролю над исследовательскими работами с участием человека (протокол № 1 от 01.09.2020 г.).

Всего обследованы 20 детей в возрасте от 5 до 15 лет, которые поступили в детское эндокринологическое отделение с диагнозом СД1 (табл.).

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании родителей и самих пациентов в возрасте старше 15 лет; наличие СД1 в стадии декомпенсации обменных процессов без кетоза с показателями HbA1c от 8,0% до 12,5%, возраст от 5 до 15 лет; стаж диабета — от 3 месяцев до 10 лет.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись наличие острой декомпенсации диабета в виде диабетического тяжелого кетоацидоза, тяжелой гипогликемии в течение последних 3 месяцев перед началом исследования, органические заболевания нервной системы.

Клиническое, лабораторно-инструментальное обследование пациентов проводилось, согласно стандартам оказания специализированной медицинской помощи детям

Распределение пациентов по длительности сахарного диабета 1 типа

Patient Distribution Depending on the Duration of Type 1 Diabetes Mellitus

Длительность заболевания	Количество пациентов, n (%)
До 1 года	3 (15)
1–5 лет	15 (75)
6–10 лет	2 (10)

с СД1. Оценивались данные анамнеза, жалобы, физическое развитие, объективный соматический статус, особенности инсулинотерапии (вид инсулина, суточная доза).

Все дети были переведены на инсулин сверхдлительного действия деглудек под контролем суточного мониторинга уровня глюкозы с помощью системы iProTM2 Continuous Glucose Monitoring System (Medtronic). Перевод с инсулиновых аналогов продленного действия гларгин 100 и детемир на инсулиновый аналог сверхдлительного действия деглудек осуществляли, согласно инструкции к препарату. Оценка гликемии производилась на основании данных 5-дневного мониторинга уровня глюкозы до и через 3 месяца после перевода на деглудек.

Оценивались такие показатели, как время пребывания в целевом диапазоне, наличие и количество гипогликемий, легких и тяжелых. Вариабельность гликемии определяли по показателю SD.

У всех детей измеряли уровень HbA1c до и через 3 месяца после назначения инсулина деглудек в целевой венозной крови (20 мкл) на аппарате Bio-Rad (США).

Для оценки достоверности результатов исследования использовались методы параметрической статистики по t-критерию Стьюдента. Производился расчет средних и стандартных отклонений для непрерывных данных, частот и процентных долей для дискретных данных. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети поступали с жалобами на нестабильные показатели гликемии в течение суток. Они получали базальный инсулин длительного действия детемир или гларгин 100 и болюсный инсулин короткого действия аспарт или лизпро. Уровень HbA1c колебался от 9,2% до 12,4%. Пациенты были переведены на инсулин деглудек с инсулиновых аналогов предыдущего поколения: 9 — с препарата гларгин 100, 11 — с инсулина детемир.

Средняя суточная доза инсулина длительного действия при поступлении — $18,9 \pm 4,9$ ЕД, после перевода на деглудек — $19,3 \pm 3,9$ ЕД, различия статистически незначимы ($t = 1,054$; $p = 0,2985$).

Анализ суточного мониторинга показал, что у пациентов, получавших базальный инсулин длительного действия детемир или гларгин 100, до перевода на инсулин деглудек доля времени нахождения показателей в целевом диапазоне составила $58,7 \pm 6,44\%$, после терапии новым препаратом она увеличилась до $65,7 \pm 4,33\%$ ($t = 2,070$; $p < 0,0429$).

За период оценки результатов мониторинга до перевода на деглудек выявлены 48 эпизодов легких гипогликемий, 11 ночных и 37 дневных. У 9 (45%) детей выявлялись легкие

² Danne T., Nimri R., Battelino T. et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12): 1631–40. DOI: 10.2337/dc17-1600; Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю. и др. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля». *Сахарный диабет*. 2021; 24(2): 185–92. DOI: 10.14341/DM12753

гипогликемии, из них у 2 (10%) — ночные, у 2 (10%) — дневные и ночные, у 5 (25%) — дневные. Среднее количество гипогликемий составило 2,4/пациента; ночных — 0,55/пациента, дневных — 1,85/пациента.

После перевода на деглудек ночные гипогликемии не зафиксированы ни у одного из детей, общее количество эпизодов гипогликемии за период мониторинга снизилось до 17 (0,85/пациента). Это были легкие дневные гипогликемии, подавляющее большинство из которых можно объяснить нарушением режима или ошибками при расчете дозы прандиального инсулина.

Таким образом, на фоне терапии инсулином деглудек удалось избежать ночных гипогликемий и в 2,2 раза снизить количество эпизодов легких гипогликемий ($t = 2,081$; $p = 0,0443$), что при улучшении показателя HbA1c подтверждает низкую вариабельность гликемии при применении инсулина деглудек.

Оценка вариабельности гликемии по данным мониторинга глюкозы и после перевода на инсулин деглудек свидетельствует об улучшении показателя SD на фоне применения инсулина сверхдлительного действия. Так, среднее значение SD до перевода составило $4,91 \pm 2,08$ ммоль/л, после 3-месячной терапии — $4,06 \pm 1,23$ ($p < 0,04$).

Средний уровень HbA1c до назначения деглудека составлял $10,8 \pm 1,34\%$. На фоне терапии новым препаратом (через 3 месяца после титрации дозы) он значительно снизился — до $8,81 \pm 1,99\%$ ($t = 2,084$; $p < 0,041$). Показано, что преимущество нового препарата базального инсулина заключается в возможности выстроить заместительную инсулинотерапию еще более физиологично и безопасно. Такая физиологичность инсулина деглудек позволяет сформировать у больных

более ровный, стабильный гликемический фон в течение всех суток и улучшить углеводный обмен в сочетании со снижением риска гипогликемии. На фоне терапии новым препаратом (через 6 месяцев после титрации дозы) он значительно снизился — до $7,6 \pm 0,8\%$ ($t = 2,093$; $p < 0,045$).

Частота подтвержденных ночных гипогликемий при использовании инсулина деглудек была ниже, чем у пациентов, получавших базальный инсулин длительного действия детемир/гларгин 100. Эпизодов тяжелой гипогликемии не было ни в одной из групп. В исследовании инсулин деглудек хорошо переносился, различия в других параметрах безопасности между ним и препаратами детемир и гларгин 100 не наблюдались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование инсулина сверхдлительного действия деглудек привело к улучшению показателей метаболической компенсации, что выразилось в увеличении доли времени пребывания в целевом диапазоне, уменьшении количества эпизодов гипогликемии, прежде всего ночных, и в снижении уровня гликированного гемоглобина, что позволяет уменьшить риск развития осложнений.

Инсулин деглудек обеспечивает оптимальный гликемический контроль у детей и подростков с СД 1 типа. Он имеет низкую вариабельность фармакокинетических и фармакодинамических профилей, что дает беспиковый стабильный гликемический эффект с вариабельностью действия в равновесном состоянии.

Таким образом, использование инсулина сверхдлительного действия деглудек помогает достичь более стабильного и безопасного контроля гликемии, чем базальные инсулиновые аналоги предыдущего поколения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91(10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Therapeutic Archive. 2019; 91(10): 4–13. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24(3): 204–21. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021; 24(3): 204–21. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12759
- Поляков В.К., Болотова Н.В., Свиная М.Ю. и др. Сравнительная характеристика эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей Саратовской области в 2020 и 2016 гг. В кн.: Тезисы XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринологии». [Polyakov V.K., Bolotova N.V., Svinarev M.Yu. et al. Comparison of epidemiological parameters of type 1 diabetes mellitus in children in Saratov region in 2020 and 2016. In: Abstracts of the XVII Russian scientific and practical conference of paediatric endocrinologists 'scientific advancements for practising endocrinologist' (in Russian)]. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcylclefindm/kaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwebinar.rae-org.ru%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fall%2FTEZIS%2F2021%2F12-13.06.2021%2F66.pdf&clen=86759&chunk=true (дата обращения — 15.02.2022).
- Аметов А.С., Черникова Н.А. Новые возможности современной базальной инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2: от результатов клинических исследований к реальной практике. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016; 3: 10–18. [Ametov A.S., Chernikova N.A. New feature of modern basal insulin therapy in the treatment of patients with diabetes mellitus type 1 and type 2 from the results of clinical trials to real clinical practice. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2016; 3: 10–18. (in Russian)]
- Черникова Н.А. Эволюция непрерывного мониторинга глюкозы в современных клинических рекомендациях для пациентов с сахарным диабетом. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020; 9(4): 59–65. [Chernikova N.A. Evolution of continuous glucose monitoring in

existing clinical guidelines for patient with diabetes mellitus. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2020; 9(4): 59–65. (in Russian)]

- Thalange N., Deeb L., Iotova V. et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr. Diabetes. 2015; 16(3): 164–76. DOI: 10.1111/pedi.12263
- Biester T., Blaesig S., Remus K. et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr. Diabetes. 2014; 15(1): 27–33. DOI: 10.1111/pedi.12116
- Ponzani P., Berra C., Di Lelio A. et al. Switching patients with type 1 diabetes to insulin degludec from other basal insulins: real-world data of effectiveness and safety. Diabetes Ther. 2020; 11: 97–105. DOI: 10.1007/s13300-019-00722-y
- Chao J., Hirsch I.B. 1025-P: Degludec-to-glargine transition: the first real-world study. Diabetes. 2020; 69(suppl.1): 1025-P. DOI: 10.2337/db20-1025-P
- Кияев А.В., Кондрашова О.Е., Чернык Л.Г. и др. Оценка эффективности и безопасности инсулина деглудек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в условиях реальной клинической практики. Фарматека. 2018; 4: 46–52. [Kiyayev A.V., Kondrashova O.E., Chernykh L.G. et al. Assessment of the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in real-life clinical practice. Farmateka. 2018; 4: 46–52. (in Russian)]. DOI: 10.18565/pharmateka.2018.4.46-52
- Витебская А.В., Шрёдер Е.В., Попович А.В. и др. Ретроспективное исследование применения аналогов инсулина продленного действия детемир и деглудек у детей и подростков для преодоления вариабельности гликемии, обусловленной феноменами «утренней и вечерней зари». Сахарный диабет. 2021; 24(4): 315–24. [Vitebskaya A.V., Shreder E.V., Popovich A.V. et al. Retrospective trial of long acting analogues detemir and degludec usage in children and adolescents to overcome glucose variability caused by dawn phenomenon and reverse dawn phenomenon. Diabetes Mellitus. 2021; 24(4): 315–24. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12431
- Платонов В.В., Патракеева Е.М., Скородок Ю.Л. и др. Влияние терапии инсулином деглудек на вариабельность гликемии, уровень гликированного гемоглобина и время нахождения параметров в целевом диапазоне у детей с сахарным диабетом 1 типа. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 40–44. [Platonov V.V., Patrakeeva E.M., Skorodok Yu.L. et al. Impact of insulin degludec therapy on glycemia variability, glycated hemoglobin, and time in range in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 40–44. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-40-44

Поступила / Received: 16.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2022



Сочетание сахарного диабета 1 типа с ювенильным идиопатическим артритом у подростка

О.С. Пушкарева¹, А.В. Аксёнов¹, Н.В. Изюрова¹, В.В. Клепалова¹, О.Ю. Пермякова²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

² ГАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: продемонстрировать клинический пример сочетания у подростка двух аутоиммунных заболеваний: сахарного диабета 1 типа (СД1) и ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

Основные положения. Сочетание двух и более аутоиммунных заболеваний у одного пациента не является казуистическим. К наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям, возникающим в детском возрасте, относятся СД1 и ЮИА.

В представленном наблюдении ЮИА и СД1 дебютировали в течение одного года, при этом дебют СД1 произошел через несколько месяцев после назначения цитостатического препарата. Обращала на себя внимание манифестация СД1 гипергликемией при отсутствии клинических проявлений сахарного диабета.

Заключение. Данный клинический случай является примером сочетания двух тяжелых аутоиммунных заболеваний — СД1 и ЮИА, требующих пожизненного проведения инсулинотерапии и иммуносупрессивного лечения соответственно.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, сахарный диабет 1 типа, дети, аутоиммунные заболевания.

Вклад авторов: Пушкарева О.С. — написание текста и оформление статьи, утверждение рукописи для публикации; Аксёнов А.В. — написание текста; Изюрова Н.В. — обзор публикаций по теме статьи; Клепалова В.В. — разработка концепции и научное редактирование статьи; Пермякова О.Ю. — наблюдение за пациенткой, сбор клинического материала и проведение лечебных мероприятий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пушкарева О.С., Аксёнов А.В., Изюрова Н.В., Клепалова В.В., Пермякова О.Ю. Сочетание сахарного диабета 1 типа с ювенильным идиопатическим артритом у подростка. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 54–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-54-57



Type 1 Diabetes Mellitus and Juvenile Idiopathic Arthritis in an Adolescent

O.S. Pushkareva¹, A.V. Aksenov¹, N.V. Izyurova¹, V.V. Klepalova¹, O.Yu. Permyakova²

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

² Children Municipal Clinical Hospital No.8; 2 Druzhby Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454047

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate a clinical example of a combination of two autoimmune diseases in an adolescent: type 1 diabetes mellitus (DM1) and juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Key Points. A combination of two or more autoimmune diseases in one patient is not casuistic. The most common autoimmune diseases that occur in childhood include JIA and DM1.

In this observation, JIA and DM1 manifested within a year, and the onset of DM1 occurred several months after prescription of a cytostatic drug. Of note, DM1 manifested with hyperglycemia without the clinical pattern of diabetes mellitus.

Conclusion. This clinical case is an example of a combination of two severe autoimmune diseases — DM1 and JIA, requiring life-long insulin therapy and immunosuppression, respectively.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, type 1 diabetes mellitus, children, autoimmune diseases.

Contributions: Pushkareva, O.S. — writing and preparation of the article, approval of the manuscript for publication; Aksenov, A.V. — text of the article; Izyurova, N.V. — thematic publications reviewing; Klepalova, V.V. — concept and scientific editing of the article; Permyakova, O.Yu. — patient management, clinical material collection and therapeutic interventions.

Пушкарева Ольга Сергеевна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 6088-5135. <https://orcid.org/0000-0002-4999-8110>. E-mail: olik-sh@mail.ru

Аксёнов Александр Владимирович — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 8688-8874. E-mail: alexandr.axyonov@vandex.ru

Изюрова Наталья Владимировна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 7970-7527. <https://orcid.org/0000-0002-0049-2194>. E-mail: natusaz@live.ru

Клепалова Виктория Вячеславовна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 1620-9722. <https://orcid.org/0000-0001-9251-5033> E-mail: victory69@mail.ru

Пермякова Ольга Юрьевна — заведующая эндокринологическим отделением ГАУЗ ДГКБ № 8. 454047, Россия, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2. E-mail: propdet@mail.ru

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

For citation: Pushkareva O.S., Aksenov A.V., Izyurova N.V., Klepalova V.V., Permyakova O.Yu. Type 1 Diabetes Mellitus and Juvenile Idiopathic Arthritis in an Adolescent. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 54–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-54-57

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваний аутоиммунной природы: сахарного диабета 1 типа (СД1), системных заболеваний соединительной ткани и др. [1–3]. В настоящее время сочетание двух и более аутоиммунных заболеваний у одного пациента также не является казуистическим [4, 5].

К наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям, возникающим в детском возрасте, относятся СД1 и ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Вероятно, это связано с генетической восприимчивостью и взаимодействием с факторами окружающей среды. До сих пор существует один установленный генетический фактор риска, общий для данных заболеваний, — аллель *b20W* белковой тирозинфосфатазы N22 (PTPN22) [6]. Установлено, что провоспалительный цитокин ИЛ-6, участвующий в патогенезе ЮИА, регулирует взаимодействие инсулинчувствительных тканей, кишечных L-клеток и клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, способствуя развитию инсулинорезистентности.

СД1 — заболевание аутоиммунного характера у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной T-клетками деструкции β-клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Ассоциированные с СД1 аутоантитела (ААТ) являются серологическими маркерами аутоиммунной деструкции β-клеток. К ним относятся ААТ к глютаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе, инсулину и транспортеру цинка 8. Имеется возрастная диссоциация в их появлении: ААТ к GAD и инсулину чаще экспрессируются у детей в возрасте до 10 лет [7].

ЮИА — тяжелое деструктивно-воспалительное заболевание суставов неустановленной этиологии длительностью более 6 недель, развивающееся у детей и подростков не старше 16 лет. Диагноз ЮИА устанавливается после исключения другой патологии суставов [6, 8].

Распространенность СД1 при наличии ЮИА значительно выше, чем в популяции без ЮИА [3], и, по результатам исследований, колеблется от 0,19% у детей [9] до 1,14% у взрослых [10]. По данным национального исследования, проведенного в Финляндии, заболеваемость одновременно СД1 и ЮИА за 30 лет наблюдения увеличилась в 4,5 раза [11].

Влияние противоревматической (иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической) терапии на течение сахарного диабета оценивается неоднозначно: в зависимости от препарата, способа его введения и времени применения в литературе имеются данные как о снижении дозы инсулина на фоне противоревматической терапии, так и о повышении потребности в инсулине [4, 8].

Цель статьи: продемонстрировать клинический пример сочетания у подростка сахарного диабета 1 типа и ювенильного идиопатического артрита.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В эндокринологическое отделение Детской городской клинической больницы № 8 г. Челябинска (ГАУЗ ДГКБ № 8, заведующая отделением — Пермякова О.Ю.) 05.09.2021 поступила девочка Дарья, 13 лет, с диагнозом: *Сахарный диабет, 1 тип, кетоацидоз. Ювенильный идиопатический артрит, полиарттикулярный вариант, период медикаментозной ремиссии, ФК 1.*

Анамнез заболевания. В конце мая 2020 г., в возрасте 12 лет, у девочки появились боли в области верхней трети левой голени, отек левых коленного и голеностопного суставов. Травму отрицала. Была осмотрена хирургом, рекомендовавшим прием нимесулида в дозе 100 мг 2 раза в день. На фоне применения препарата отек суставов незначительно уменьшился. После консультации ревматолога направлена на госпитализацию в ревматологическое отделение ГАУЗ ДГКБ № 8, куда поступила 10.06.2020.

Локальный статус при поступлении в ревматологическое отделение. Отек, местная гипертермия левых коленного и голеностопного суставов, баллотирование надколенника слева. Ограничение максимального сгибания левого коленного сустава до 60 градусов, левого голеностопного сустава до 10 и 30 градусов в тыльном и подошвенном сгибании соответственно. Хромота на левую ногу. Выраженная болезненность и плотность мышц левой голени при пальпации. Увеличение окружности левой голени на 1 см.

УЗИ коленных, голеностопных суставов и икроножных мышц от 11.06.2020: признаки артрита-синовита с пролиферацией ворсин левого коленного сустава, киста Бейкера слева, признаки синовита левого голеностопного сустава, миозит левой икроножной мышцы.

Рентгенография голени от 18.06.2020: диффузное изменение структуры и объема мягких тканей левой голени.

МРТ левого коленного сустава и левой голени от 25.06.2020: признаки межмышечного образования заднемедиального отдела левой голени (миксоидная липосаркома, синовиальная саркома?), синовит левого коленного сустава.

За время пребывания в ревматологическом отделении девочка получала диклофенак, на фоне лечения отмечалась умеренная положительная динамика: уменьшился отек левых коленного и голеностопного суставов, однако отек в области верхней трети левой голени сохранялся.

03.07.2020 подросток был выписан из ревматологического отделения с диагнозом: *Олигоартрит неуточненный, вторичный миозит левой нижней конечности. Межмышечное образование в заднемедиальном отделе левой голени.*

При выписке рекомендовалась последующая госпитализация в хирургическое отделение с целью проведения диагностической биопсии для уточнения диагноза.

В период 13–15.07.2020 девочка находилась в хирургическом отделении Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ), где 15.07.2020 ей была выполнена пункция образования заднемедиального отдела левой голени. В результате процедуры было установлено отсутствие данных, указывающих на опухолевый процесс.

УЗИ коленных суставов от 15.07.2020: эхографическая картина артрита и кисты Бейкера слева.

После осмотра ревматолога пациентка была переведена для дальнейшего обследования и лечения в кардиоревматологическое отделение ЧОДКБ, в котором при лабораторно-инструментальном исследовании были получены следующие данные: в общем анализе крови от 27.07.2020 ускоренная СОЭ — 42 мм/ч; глюкоза венозной крови натощак — 5,46 ммоль/л; HLA-B27 не обнаружен; СРБ — 30,2 мг/л; титр АСЛ-О — 259 Ед/мл, антител к ЦЦП — 7,0 Ед/мл; ревматоидный и антинуклеарный факторы — отрицательно; уровень антител к нативной ДНК — 50 МЕ/мл; в ходе ИФА

антитела к *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Borrelia* не обнаружены; IgA — 2,5 г/л, IgM — 1,4 г/л, IgG — 14 г/л; ЦИК — 80 усл. ед., средние и мелкие.

Впоследствии девочке был выставлен диагноз ювенильного пауциартрита и назначена цитостатическая терапия метотрексатом в дозе 15 мг (12 мг/м² поверхности тела) в неделю парентерально (внутримышечно или подкожно).

В декабре 2020 г. состоялась повторная госпитализация в кардиоревматологическое отделение ЧОДКБ с прогрессированием суставного синдрома. При осмотре в локальном статусе описана клиника артрита не только левых коленного и голеностопного суставов, но и правых: их отек, местная гипертермия и ограничение движений из-за боли. Учитывая прогрессирование суставного синдрома, доза метотрексата была повышена до 20 мг (15 мг/м² поверхности тела) в неделю. На фоне применения метотрексата проявления суставного синдрома уменьшились. Подросток был выписан на амбулаторный этап с улучшением.

В начале марта 2021 г., через 9 месяцев после манифестации ЮИА, на фоне неактивной фазы артрита у девочки в период обследования в гинекологическом отделении, где она находилась по поводу обильных менструаций, впервые была выявлена гипергликемия (уровень глюкозы в венозной крови — 18,3 ммоль/л) при отсутствии клинических проявлений сахарного диабета.

Подросток был экстренно направлен на обследование в эндокринологическое отделение ГАУЗ ДГКБ № 8. В приемном отделении: глюкоза крови — 20,5 ммоль/л, pH — 7,38, BE — 9,4 ммоль/л, глюкоза в моче — 10 г/л, ацетон в моче — +++. При обследовании в эндокринологическом отделении обращали на себя внимание повышение уровня ААТ к GAD до 137,45 Ед/мл (норма — 0–9,99 Ед/мл), повышение титра антител к клеткам островков Лангерганса; суточные показатели гликемии — от 8,0 до 12,6 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 6,7%. При проведении УЗИ щитовидной железы патологии не выявлено. Функция щитовидной железы в норме.

Выставлен диагноз: *Сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный кетоз*. Получала инсулинотерапию (фактор чувствительности к инсулину — 1,2 ммоль/л, углеводный коэффициент — 1) с положительным эффектом (суточная гликемия — от 5,6 до 10,8 ммоль/л). По достижении целевых показателей гликемии девочка была выписана из стационара в состоянии клинко-метаболической компенсации.

Со слов девочки, диету соблюдает с погрешностями. Самоконтроль недостаточный, коррекция гликемии «по ощущениям».

02.09.2021 в школе появились слабость, вялость. Утром 03.09.2021 на фоне вышеуказанных жалоб произошла однократная рвота, отмечались боли в животе, уровень глюкозы крови повысился до 17,1 ммоль/л. Бригадой скорой помощи подросток был доставлен в стационар ГАУЗ ДГКБ № 8 с диагнозом: *Сахарный диабет, 1 тип, кетоацидоз*.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и гестоза, вторых своевременных родов. Вес при рождении — 2530 г, рост — 48 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Выписана из родильного дома на третьи сутки. На естественном вскармливании находилась до 2 месяцев. Психомоторное развитие на первом году жизни — по возрасту. Профилактические прививки прове-

дены согласно национальному календарю прививок. Учится хорошо. Дополнительно занимается в музыкальной школе.

Наследственность отягощена по сахарному диабету 2 типа (наличие его у бабушек по материнской и отцовской линиям), не отягощена по ревматическим заболеваниям. В числе перенесенных заболеваний: ОРЗ (редко), ветряная оспа, коклюш (январь 2020 г.). Аллергологический анамнез не отягощен. Травм не было. Среди операций — паховое грыжесечение. Находится на диспансерном учете у гастроэнтеролога с диагнозом хронического поверхностного гастродуоденита, дуоденогастрального рефлюкса.

Объективный статус при поступлении в приемное отделение ДГКБ № 8. Состояние девочки тяжелое. В сознании, на вопросы отвечает осмысленно. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Кожные покровы бледные, суховатые на ощупь; конечности прохладные; слизистые сухие, розовые; периферические лимфоузлы не увеличены, зев не гиперемирован. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. Одышка, частота дыхания — 28 в минуту. Перкуторно над легкими звук не изменен. В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно, патологические дыхательные шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 100 в минуту, артериальное давление — 116/60 мм рт. ст. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, учащенные, шумы не выслушиваются. Живот доступен пальпации, мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Полиурия, жажда. Щитовидная железа не увеличена. Функция паращитовидных желез, надпочечников клинически не нарушена. Половые железы сформированы правильно, по женскому типу, РЗВЗ, Таннер 3. Лабораторно: глюкоза крови — 23 ммоль/л, pH — 7,18, BE — 21,1 ммоль/л, pCO₂ — 16,1 мм рт. ст.

В связи с тяжестью состояния, обусловленной метаболическими нарушениями, девочка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находилась до 05.09.2021. После купирования кетоацидоза подросток был переведен в эндокринологическое отделение, где была проведена коррекция инсулинотерапии по гликемическому профилю (фактор чувствительности к инсулину — 3,5 ммоль/л, углеводный коэффициент — 1,5). Обострения суставного синдрома за период пребывания в стационаре не было. Учитывая достижение целевых показателей гликемии, 17.09.2021 девочка была выписана из стационара в состоянии клинко-метаболической компенсации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай является ярким примером сочетания двух тяжелых аутоиммунных заболеваний — сахарного диабета 1 типа (СД1) и ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), требующих пожизненного проведения инсулинотерапии и иммуносупрессивного лечения соответственно. Интересен факт дебюта этих двух серьезных патологий в течение одного года, примечательна манифестация СД1 гипергликемией при отсутствии клинических проявлений сахарного диабета. Кроме того, обращает на себя внимание дебют СД1 спустя несколько месяцев после назначения цитостатического препарата.

Наличие у пациента СД1 и ЮИА требует тщательного контроля за уровнем гликемии и активностью ЮИА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018; 21(3): 144–59. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9686
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(1): 78–94. [Alexeeva E.I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current Pediatrics*. 2015; 14(1): 78–94. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1266
3. Schenck S., Rosenbauer J., Niewerth M. et al. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr*. 2018; 192: 196–203. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.050
4. Витебская А.В., Попович А.В., Афонина Е.Ю. и др. Особенности инсулинотерапии при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков, получающих глюкокортикоиды. Сахарный диабет. 2019; 22(3): 263–73. [Vitebskaya A.V., Popovich A.V., Afonina E.Yu. et al. Characteristics of insulin therapy of diabetes mellitus type 1 in children and adolescents receiving glucocorticoids. *Diabetes mellitus*. 2019; 22(3): 263–73. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM10042
5. Szabłowski M., Okruszko M.A., Pochodowicz K. et al. Coincidence of juvenile idiopathic arthritis and type 1 diabetes: a case-based review. *Rheumatol. Int*. 2022; 42(2): 371–8. DOI: 10.1007/s00296-021-05083-z
6. Chelala C., Duchatelet S., Joffret M.-L. et al. PTPN22 R620W functional variant in type 1 diabetes and autoimmunity related traits. *Diabetes*. 2007; 56(2): 522–6. DOI: 10.2337/db06-0942
7. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б. и др. Сахарный диабет 1 типа у детей. Сахарный диабет. 2020; 23(15): 4–40. [Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkinina O.B. et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020; 23(15): 4–40. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12504
8. Лигостаева Е.А., Цурикова Н.А. Опыт применения тоцилизумаба у больной системным вариантом ювенильного идиопатического артрита и сахарным диабетом 1-го типа. Педиатрическая фармакология. 2016; 13(2): 131–6. [Ligostaeva E.A., Tsurikova N.A. Experience in the use of tocilizumab in patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and type 1 diabetes. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13(2): 131–6. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1553
9. Hermann G., Thon A., Mönkemöller K. et al.; Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation-initiative; Federal Ministry of Education and Research Competence Network Diabetes Mellitus. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr*. 2015; 166(4): 930–5.e1-3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.026
10. Emamifar A., Levin K., Jensen Hansen I.M. Patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis are at increased risk of diabetes mellitus: an observational cohort study. *Acta Reumatol. Port*. 2017; 42(4): 310–7.
11. Pohjankoski H., Kautiainen H., Korppi M. et al. Simultaneous juvenile idiopathic arthritis and diabetes mellitus type 1 — a Finnish nationwide study. *J. Rheumatol*. 2012; 39(2): 377–81. Epub. 2011 Dec. 15. DOI: 10.3899/jrheum.110654

Поступила / Received: 01.11.2021

Принята к публикации / Accepted: 22.11.2021



Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра

Е.В. Касанаве, Л.Г. Хачатрян, Т.С. Каминская, Н.А. Геппе, Д.Е. Вадиян, М.С. Манукян

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить соматические особенности и влияние элиминационной диеты (безглютеновой и безказеиновой, БГБК) на соматический и психоневрологический статус детей с задержками психоречевого развития (ЗПРР) аутистического спектра.

Дизайн: рандомизированное открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 105 детей (71 мальчик и 34 девочки) с ЗПРР различного генеза в возрасте от 1 года 6 месяцев до 6 лет 7 месяцев. Наблюдаемые дети были рандомно разделены на две группы: 53 ребенка (первая группа) получали БГБК диету, 52 (вторая группа) — обычное дошкольное питание. Оценены лабораторно-параклинические показатели всех пациентов до, через 6 и 12 месяцев после начала наблюдения. Произведен анализ данных анамнеза, объективного осмотра с использованием специализированных шкал Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 и 2, Childhood Autism Rating Scale, Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale, проведена лабораторная и инструментальная диагностика, включающая иммунологическое исследование крови на суммарные иммуноглобулины классов А, М, G, E, антитела к тканевой трансглутаминазе классов А и G, антитела к казеину класса G, генетический анализ при необходимости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, транскраниальную ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга, магнитно-резонансную томографию головного мозга. Все дети были консультированы неврологом, психиатром, генетиком, сурдологом.

Результаты. Выявлено снижение через 12 месяцев уровней антител к трансглутаминазе ($c 5,3 \text{ Ед/мл} \pm 1,7$ до $4,8 \text{ Ед/мл} \pm 1,5$; $p < 0,009$) и к казеину ($c 6,7 \text{ мг/л} \pm 1,3$ до $6,0 \text{ мг/л} \pm 1,2$). Результаты клинико-лабораторного наблюдения показали существенную положительную динамику в группе, получавшей диетотерапию: через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения увеличилось число детей без стим (в 1,5 и 2,3 раза), а также без проблем с пищеварением; через 6 месяцев доля выраженных стереотипов снизилась в 2,3 раза, а через 12 месяцев — в 4,2 раза; по шкале оценки соматического статуса IMAS суммарный балл был в 1,25 раза меньше.

Заключение. Показана эффективность БГБК диеты у детей с ЗПРР аутистического спектра в условиях современной клиники под контролем клинико-лабораторных данных. Отсутствие антител к трансглутаминазе, казеину или нормальные их уровни не исключают необходимости соблюдения диеты, которая положительно влияет на психоневрологический и соматический статус детей с ЗПРР.

Ключевые слова: задержка психоречевого развития, аутизм, антитела к трансглутаминазе, антитела к казеину, безглютеновая и безказеиновая диета.

Вклад авторов: Касанаве Е.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ, интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Хачатрян Л.Г. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и наблюдение пациентов, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Каминская Т.С. — участие в сборе клинического материала; Геппе Н.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Вадиян Д.Е. — участие в обзоре публикаций по теме статьи, написании текста рукописи; Манукян М.С. — участие в обзоре публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Касанаве Е.В., Хачатрян Л.Г., Каминская Т.С., Геппе Н.А., Вадиян Д.Е., Манукян М.С. Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 58–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-58-65



Somatic Features and Diet Therapy of Children with Delays in Psychospeech Development of the Autism Spectrum

E.V. Kasanave, L.G. Khachatryan, T.S. Kaminskaya, N.A. Gepppe, D.E. Vadiyan, M.S. Manukyan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Bldg. 4, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Study Objective: To study the somatic features and the effect of elimination diets (gluten-free and casein-free, GFCF) on the somatic and neuropsychiatric status of children with delayed speech development (PVDD) of the autistic spectrum.

Study Design: Randomized open prospective study.

Material and Methods. 105 children (71 boys and 34 girls) with PVDD of various genesis aged from 1 year 6 months to 6 years 7 months were under observation. The observed children were randomly divided into two groups: 53 children (the first group) received a GFCF diet, 52 (the second group) received regular preschool meals. Laboratory and paraclinical parameters of all patients of both groups were evaluated

Касанаве Елена Викторовна — ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5651-2063. <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>. E-mail: kasanave_e_v@staff.sechenov.ru

Хачатрян Лусине Грачиговна (автор для переписки) — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4744-2483. <https://orcid.org/0000-0002-2125-569X>. E-mail: ashdin@mail.ru (Окончание на с. 59.)

before the start of follow-up, as well as 6 and 12 months after that. The analysis of anamnesis data, objective examination using specialized scales Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 and 2, Childhood Autism Rating Scale, Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale, laboratory and instrumental diagnostics, including immunological blood testing for total immunoglobulins of classes A, M, G, E, antibodies to tissue transglutaminase of classes A and G, antibodies to casein of class G, genetic analysis, if necessary, ultrasound examination of abdominal organs, kidneys, heart, transcranial ultrasound dopplerography of cerebral vessels, magnetic resonance imaging of the brain. All the children were consulted by a neurologist, a psychiatrist, a geneticist, a surdologist.

Study Results. There was a decrease in the levels of antibodies to transglutaminase after 12 months (from 5.3 ± 1.7 U/ml to 4.8 ± 1.5 U/ml; $p < 0.009$) and to casein (from 6.7 ± 1.3 mg/l to 6.0 ± 1.2 mg/l). The results of clinical and laboratory observation showed significant positive dynamics in the group receiving diet therapy: after 6 and 12 months from the start of observation, the number of children without stim increased (by 1.5 and 2.3 times), as well as without digestive problems; after 6 months, the proportion of pronounced stereotypes decreased by 2.3 times; after 12 months the number of patients with stereotypes decreased by 4.2 times, problems with chewing were reduced, according to the IMAS somatic status assessment scale, the total score was 1.25 times less.

Conclusion. The effectiveness of the GFCF diet in children with autism spectrum ASD in a modern clinic under the control of clinical and laboratory data is shown. The absence of antibodies to transglutaminase, casein or their normal level does not exclude the need to follow a diet that positively affects the neuropsychiatric and somatic status of children with PVDD.

Keywords: delayed speech development, autism, antibodies to transglutaminase, antibodies to casein, gluten-free and casein-free diet.

Contributions: Kasanave, E.V. — literature review, data analysis and interpretation, statistical analysis, writing the manuscript; Khachatryan, L.G. — study design, recruitment of patients, statistical analysis, writing the manuscript, review of critically important material; Kaminskaya, T.S. — clinical material collection; Geppe, N.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Vadiyan, D.E. — literature review, writing the manuscript; Manukyan, M.S. — literature review.

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

For citation: Kasanave E.V., Khachatryan L.G., Kaminskaya T.S., Geppe N.A., Vadiyan D.E., Manukyan M.S. Somatic Features and Diet Therapy of Children with Delays in Psychospeech Development of the Autism Spectrum. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 58–65. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-58-65

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа детей с гетерогенными когнитивными нарушениями, особенно с задержками психоречевого развития (ЗПРР) аутистического спектра. Многочисленные публикации, посвященные этой теме, не дают исчерпывающие ответы на актуальные вопросы по этиологии и коррекции данных состояний. Поиск механизмов развития ЗПРР и методов их лечения является важнейшей задачей современной педиатрии.

Задержки психического и речевого развития характеризуются обратимым недостаточным уровнем развития когнитивных функций — речи, памяти, внимания, мышления и восприятия. ЗПРР начинаются в раннем детском возрасте без периода нормального развития и имеют разный прогноз: от стабильного дефицита до прогрессивного улучшения по мере роста и развития ребенка [1].

ЗПРР не обладают нозологической самостоятельностью и представляют собой полиморфную гетерогенную группу патологий, входящих в структуру более 100 заболеваний. В последние годы отмечается прогрессивный рост распространенности ЗПРР различного генеза [2].

Задержки развития, по данным ВОЗ, часто не имеют определенной этиологии и встречаются у 10% населения любой страны, из которых большинство составляют дети младше 5 лет; у 5% таких пациентов есть установленная инвалидность. Частота тяжелых задержек нервно-психического развития в Российской Федерации достигает 7 на 1000 населения [3].

В последнее время также отмечается увеличение в популяции количества детей с аутизмом и расстройствами аутистического спектра (РАС) [3]. Современные эпидемиологи-

ческие данные оценивают распространенность аутизма в 1–2 на 1000 детского населения и РАС — около 6 на 1000 [4].

У детей с РАС, характеризующихся рядом поведенческих аномалий и социальных дефицитов, в том числе ЗПРР, высока частота сопутствующих заболеваний ЖКТ, в частности хронических запоров и диареи [5]. Все чаще публикуются данные о корреляции между РАС и желудочно-кишечными проблемами и о возможной корреляции с потреблением глютена и казеина.

Сейчас активно используют дополнительные и альтернативные методы лечения детей с аутизмом, в т. ч. диету, исключающую глютен и/или казеин. Однако доказательство эффективности этих диет сомнительны, что требует дальнейшего их изучения [6].

Современные данные отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что у детей с РАС и симптомами со стороны ЖКТ наблюдается высокая распространенность интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации двенадцатиперстной кишки, которая, по-видимому, связана с механизмом, отличным от аутоиммунного ответа на потребление глютена. Изменение гистологии двенадцатиперстной кишки, а не статус HLA-DQ2/DQ8, связан с клиническим ответом на аглютеновую диету [7].

В ряде исследований [8, 9] демонстрируются низкая активность пищеварительных ферментов, нарушенная целостность кишечного барьера и присутствие антител, специфичных к пищевым белкам, в периферическом кровообращении у пациентов с РАС. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что попадание пищевых пептидов из просвета кишечника в сосудистое русло связано с aberrantным иммунным ответом. Кроме того, у детей с РАС зафиксированы

Каминская Татьяна Святославовна — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: kaminskayats@bk.ru

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Вадиян Диана Егисшевна — лаборант Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 121509, Россия, г. Москва, ул. Можайский вал, д. 11. E-mail: diane4-04@mail.ru

Манукян Мария Самвеловна — студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Россоломо, д. 11, стр. 2. E-mail: ashdin@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 58.)

высокие концентрации метаболитов, возникающих в результате поглощения микробами белковых субстратов.

Комбинация специфических белков, влияющих негативно на пищеварение, целостность кишечного барьера, состав и функция микробиоты на фоне РАС формируют фенотипический паттерн. Потенциальным следствием этого паттерна является то, что «хрупкая» кишка некоторых детей с РАС подвержена риску возникновения патологических симптомов со стороны ЖКТ, которые могут быть нивелированы при определенных диетических изменениях [7].

Большинство исследований, оценивающих эффективность безглютеновой и казеиновой (БГБК) диеты при лечении аутизма, имеют серьезные недостатки [9]. Доказательства терапевтической ценности этих диет ограничены и слабы.

Цель исследования: изучить соматические особенности и влияние элиминационной диеты (БГБК) на соматический и психоневрологический статус детей с ЗППР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с 2018 по 2021 г. на базе Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (главный врач — д. м. н., профессор С.И. Валиева) и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор Н.А. Геппе). Дети были обследованы и наблюдались в отделении психоневрологии Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующая отделением — И.Ю. Ожегова) и лечебно-диагностическом отделении Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующая отделением — С.Н. Жучкова).

Под наблюдением находились 105 детей с ЗППР различного генеза: 34 (32%) девочки и 71 (68%) мальчик в возрасте от 1,5 года до 6 лет 7 месяцев (средний возраст — $3,9 \pm 1,4$ года). Наблюдаемые дети были разделены на две группы (рандомно, но при условии согласия родителей на соблюдение БГБК диеты): 53 ребенка (первая группа) получали диетотерапию с исключением продуктов, содержащих глютен и казеин, 52 пациента (вторая группа) — обычное дошкольное питание. Все дети получали базисную медикаментозную метаболическую и сосудистую терапию.

Критерии включения: диагноз ЗППР, возраст детей от 1,5 до 7 лет, подписанное информированное добровольное согласие родителей на диагностику и наблюдение детей, их комплаентность в вопросе диетотерапии. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ родителей от участия в исследовании, низкая комплаентность ребенка. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 16-21 от 16.09.2021 г.).

Проводилась клиническая оценка пациентов с анализом данных анамнеза и объективного осмотра с использованием шкал Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 и 2, Childhood Autism Rating Scale, Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale. Осуществлялась лабораторная и инструментальная диагностика: общеклиническое и биохимическое исследования крови; исследование крови на гормоны щитовидной железы (ТТГ, тироксин), иммунологический анализ крови на суммарные IgA, IgM, IgG, IgE, антитела к тканевой транслугтаминазе

классов А (Anti-tTG IgA), G (Anti-tTG IgG), антитела к казеину класса G (IgG); генетический анализ при необходимости (полное экзомное секвенирование и анализ на кариотип), УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца, транскраниальная ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, МРТ головного мозга [10, 11]. Все дети были консультированы неврологом, психиатром, генетиком, сурдологом.

Проведен всесторонний статистический анализ представленных данных: описательный, корреляционный и сравнительный. Для описательного анализа количественных признаков использована программа PAST, в которой реализованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения ДИ и статистических сравнений на основе процедур бутстрэпа и Монте-Карло (Ø. Hammer и соавт., 2001). Для статистического описания этих показателей проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми ДИ.

Для описательного анализа категориальных признаков использована программа IBM SPSS Statistics 27.

Перед сравнением данных в разные периоды или в разных группах проводили проверку согласия распределения количественных признаков с нормальным распределением с помощью критериев Андерсона — Дарлинга, Шапиро — Уилка, Лиллиефорса и Харке — Бера и оценки Р-значений методом Монте-Карло. Для статистических сравнений применяли параметрические критерии: t-критерий Стьюдента для независимых выборок, ранговый U-критерий Манна — Уитни, дисперсионный анализ с повторениями, точный критерий для таблиц сопряженности Фишера или Фишера — Фримана — Холтона. Апостериорные сравнения выполнены с поправкой на множественные сравнения Тьюки или Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из *таблицы 1*, нозологическая структура у наших пациентов имела достаточную нозологическую гетерогенность, и алгоритм диагностики подразумевал наличие синд-

Таблица 1 / Table 1

Нозологическая структура у наблюдаемых пациентов (n = 105), n (%)

Nosological structure in observed patients (n = 105), n (%)

Нозологии	Получавшие диетотерапию (n = 53)	Не получавшие диетотерапию (n = 52)
Дезинтегративное расстройство детства	20 (37,7)	15 (28,9)
Последствия органического поражения нервной системы	14 (26,4)	22 (42,3)
Ранний детский аутизм	4 (7,5)	6 (11,6)
Синдром Мартина — Белл или фрагильной X хромосомы	4 (7,5)	2 (3,8)
Синдром Аспергера	3 (5,7)	2 (3,8)
Синдром Ангельмана	3 (5,7)	2 (3,8)
Синдром Прадера — Вилли	2 (3,8)	2 (3,8)
Синдром Потоцки — Лупски	1 (1,9)	0
Синдром Кабуки	1 (1,9)	0
Синдром Вольфрама I типа	1 (1,9)	0
Синдром Аллана — Герндона — Дадли	0	1 (2,0)

рома ЗППР. В соответствии с разработанным алгоритмом диагностики ЗППР [12] верифицированы нозологические формы: 36 (34,3%) детей были с последствиями перинатального поражения нервной системы органического характера, 35 (33,3%) — с дезинтегративным расстройством детства, 10 (9,5%) — с ранним детским аутизмом, а остальные 24 (22,9%) — с различного рода генетической и хромосомной патологией, причем все нарушения носили спонтанный характер и не имели наследственной детерминированности.

Однако из 105 детей нами наблюдались 8 пар близнецов (3 пары девочек и 5 пар мальчиков — бихориальные и биамниотические двойни, из них 3 рождены с помощью ЭКО) с диагнозом дезинтегративного расстройства детства, что верифицировало важную роль течения беременности, особенно ранних ее этапов, в формировании ЗППР (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что мальчиков в обеих группах было в 2 раза больше, чем девочек. Анализ анамнестических данных выявил, что у большинства детей обеих групп (32 (60,4%) ребенка в первой и 28 (53,8%) детей во второй) проблемы с психоречевым развитием отмечались с рождения, а у 20 (37,7%) участников первой группы и у 15 (28,9%) второй группы (дети с дезинтегративным расстройством) в среднем

нарушения в развитии начались с $16 \pm 3,7$ и $17 \pm 2,8$ месяца, со слов родителей и по медицинским документам.

Перинатальный анамнез был отягощен гипоксией и/или внутриутробной инфекцией у 69 (65,7%) больных, что привело к нарушению не только интеллектуальной сферы, но у 35 (33,3%) пациентов — еще и к разной степени дефицитарности двигательной сферы, особенно мелкой моторики и координации. В семейном анамнезе у трети детей отмечалась отягощенность по психическим, онкологическим и аутоиммунным (ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз) заболеваниям у родственников первого и второго круга родства. У 81 (77%) из 105 пациентов наблюдались стереотипные движения (стимы) в виде «стряхивания» рук, подпрыгивания и кручения на месте.

Детальный анализ соматического статуса мы начали с определения нарушения физического развития. У 21 (20%) ребенка была задержка физического развития. Все пациенты с дефицитом роста-весовых показателей (не более 2 сигмальных отклонений) имели основное врожденное генетическое или хромосомное заболевание, что обуславливало задержку их роста и нутритивную недостаточность. При этом из 51 (48,5%) ребенка с различного рода нарушениями пищевого поведения

Таблица 2 / Table 2

Характеристика наблюдаемых пациентов, n (процент в группе с 95%-ным доверительным интервалом — Me [25%; 75%])

Characteristics of observed patients, n (percent in the group with 95% CI — Me [25%; 75%])

Признаки		Не получавшие диетотерапию (n = 52)	Получавшие диетотерапию (n = 53)
Пол	женский	17 (33 [21; 46])	17 (32 [21; 45])
	мужской	35 (67 [54; 79])	36 (68 [55; 79])
Перинатальный анамнез	не отягощен	19 (37 [24; 50])	17 (32 [21; 45])
	отягощен	28 (54 [40; 67])	27 (51 [38; 64])
	сильно отягощен	5 (10 [4; 20])	9 (17 [9; 29])
Психические заболевания в семье	нет	37 (71 [58; 82])	37 (70 [57; 81])
	есть	15 (29 [18; 42])	16 (30 [19; 43])
Психоречевое развитие	задержка	4 (8 [3; 17])	18 (34 [22; 47])
	грубая задержка	32 (62 [48; 74])	21 (40 [27; 53])
	отсутствие речи	16 (31 [20; 44])	14 (26 [16; 39])
Нарушение сна	нет	18 (35 [23; 48])	12 (23 [13; 35])
	засыпание	29 (56 [42; 69])	31 (58 [45; 71])
	засыпание и сон	5 (10 [4; 20])	10 (19 [10; 31])
Нарушение моторной сферы	нет	31 (60 [46; 72])	39 (74 [61; 84])
	задержка	19 (37 [24; 50])	12 (23 [13; 35])
	отставание	2 (4 [1; 12])	2 (4 [1; 12])
Нарушение пищевого поведения	нет	22 (42 [30; 56])	32 (60 [47; 73])
	стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов	30 (58 [44; 70])	21 (40 [27; 53])
Нарушение физического развития	нет	46 (88 [78; 95])	38 (72 [59; 82])
	есть	6 (12 [5; 22])	15 (28 [18; 41])
Стимы	нет	9 (17 [9; 29])	15 (28 [18; 41])
	умеренные	31 (46 [60; 72])	25 (47 [34; 60])
	выраженные	12 (23 [13; 36])	13 (25 [15; 37])
Childhood Autism Rating Scale, баллы	1	9 (17 [9; 29])	11 (21 [12; 33])
	2	13 (25 [15; 38])	17 (32 [21; 45])
	3	30 (58 [44; 70])	25 (47 [34; 60])
Autism Treatment Evaluation Checklist, баллы	легкий	3 (6 [2; 15])	6 (11 [5; 22])
	средний	21 (40 [28; 54])	18 (34 [22; 47])
	тяжелый	28 (54 [40; 67])	29 (55 [41; 68])
Нарушение жевания	нет	35 (67 [54; 79])	42 (79 [67; 88])
	есть	17 (33 [21; 46])	11 (21 [12; 33])

значимые нарушения физического развития имелись только у 5 детей: двое с синдромом Прадера — Вилли с избыточным весом вследствие булимии и трое детей с конституционально-экзогенной формой ожирения 1–2-й степени.

У 51 пациента выявлялись стереотипность приема пищи, употребление ограниченного количества продуктов, проблемы с дегустацией новых продуктов. У 33% пациентов первой группы и 21% второй отмечались сложности с процессом жевания пищи, и, несмотря на возраст старше 3,5 года, они употребляли только гомогенизированную пищу.

Оценка по шкале IMAS врачебного наблюдения показала, что у 44 (83%) детей, получавших диетотерапию, были нарушения дефекации: у 5 — тенденция к диарее, у 39 детей — к выраженным запорам (в соответствии с Римскими критериями IV, стул не чаще 2 раз в неделю), у 18 из них (34% из общего количества детей первой группы) дефекация была возможна только в вертикальном положении и отсутствовал центральный контроль тазовых функций.

Следует отметить, что у 2 пациентов с выраженным абдоминальным болевым синдромом проведено эндоскопическое обследование (включавшее ЭГДС и колоноскопию), не выявившее органическую патологию ЖКТ.

В соматическом статусе у 12 (11,4%) больных имелись аллергические заболевания: atopический дерматит, бронхиальная астма; у 21 (20%) пациента — патология ЛОР-органов (аденоиды, отиты, тонзиллиты), что не превышает среднепопуляционные показатели. Заболеваемость респираторными инфекциями у детей в среднем составляла $4,7 \pm 2,3$ раза в год. Общая оценка по шкале IMAS состояния соматического статуса через 12 месяцев в первой группе составляла 8 ± 3 балла ($p < 0,001$), а во второй группе — $10 \pm 2,6$ балла ($p < 0,03$).

Динамическое клиническое наблюдение детей с детальной комплексной оценкой на фоне проводимой диетотерапии показало (табл. 3), что из 38 (71,6%) детей со стимулами, из которых выраженные стереотипы имели 13 детей и 25 — умеренные, через 6 месяцев только у 1 ребенка они

Таблица 3 / Table 3

Характеристика 53 пациентов группы диетотерапии по категориальным признакам в разные периоды, n (процент в группе с 95%-ным доверительным интервалом — Me [25%; 75%])
Characteristics of 53 patients in the diet therapy group in terms of category characteristics during various periods, n (percent in the group with 95% CI — Me [25%; 75%])

Признаки		До лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-значение точного критерия для отличия от исходного показателя	V Крамера
Стимулы	нет	15 (28 [18; 41])	22 (42 [29; 55])	35 (66 [53; 78])	0,0002	0,33
	умеренные	25 (47 [34; 60])	30 (57 [43; 69])	18 (34 [22; 47])		
	выраженные	13 (25 [15; 37])	1 (2 [0; 8])	0 (0 [0; 7])		
Нарушение пищевого поведения	нет	32 (60 [47; 73])	44 (83 [71; 91])	48 (91 [81; 96])	0,001	0,31
	стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов	21 (40 [27; 53])	9 (17 [9; 29])	5 (9 [4; 19])		
Микробиота	норма	31 (58 [45; 71])	42 (79 [67; 88])	45 (85 [74; 93])	0,006	0,26
	нарушение	22 (42 [29; 55])	11 (21 [12; 33])	8 (15 [7; 26])		
Autism Treatment Evaluation Checklist, баллы	легкий	6 (11 [5; 22])	13 (25 [15; 37])	13 (25 [15; 37])	0,001	0,24
	средний	18 (34 [22; 47])	27 (51 [38; 64])	30 (57 [43; 69])		
	тяжелый	29 (55 [41; 68])	13 (25 [15; 37])	10 (19 [10; 31])		
Переносимость диеты	неудовлетворительно	12 (23 [13; 35])	5 (9 [4; 19])	5 (9 [4; 19])	0,006	0,23
	удовлетворительно	22 (42 [29; 55])	23 (43 [31; 57])	12 (23 [13; 35])		
	хорошо	17 (32 [21; 45])	25 (47 [34; 60])	35 (66 [53; 78])		
	отлично	2 (4 [1; 12])	0	1 (2 [0; 8])		
Шкала Вонга — Бейкера, баллы	0	11 (21 [12; 33])	21 (40 [27; 53])	25 (47 [34; 60])	0,000	0,33
	1	19 (36 [24; 49])	27 (51 [38; 64])	26 (49 [36; 62])		
	2	20 (38 [26; 51])	5 (9 [4; 19])	2 (4 [1; 12])		
	3	3 (6 [2; 14])	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])		
Нарушение жевания	нет	42 (79 [67; 88])	42 (79 [67; 88])	43 (81 [69; 90])	1,000	0
	есть	11 (21 [12; 33])	11 (21 [12; 33])	10 (19 [10; 31])		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии родителями	удовлетворен	0	10 (19 [10; 31])	13 (25 [15; 37])	0,198	0
	частично удовлетворен	0	18 (34 [22; 47])	11 (21 [12; 33])		
	нейтрально	0	23 (43 [31; 57])	29 (55 [41; 68])		
	не удовлетворен	0	2 (4 [1; 12])	0 (0 [0; 7])		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии врачом	крайне не удовлетворен	0	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])	0,215	0
	ухудшение	0	11 (21 [12; 33])	16 (30 [19; 43])		
	без изменений	0	22 (42 [29; 55])	15 (28 [18; 41])		
	незначительное улучшение	0	18 (34 [22; 47])	22 (42 [29; 55])		
	значительное улучшение	0	2 (4 [1; 12])	0 (0 [0; 7])		

сохранялись с высокой интенсивностью, а у 12 стали умеренными. Умеренные стимулы (возбуждение при эмоциональной нагрузке, стрессовых ситуациях, т. е. индуцированные) у 7 детей полностью нивелировались.

При оценке через 12 месяцев от начала наблюдения общее количество детей без стимулов было 35 (66%) против 15 (28%) исходно, оно выросло в 2,3 раза ($p < 0,002$), у всех 13 детей со значительно выраженными стимулами они стали умеренными, а в группе без диетотерапии существенной динамики по этому параметру не было (табл. 4).

Улучшения в пищевом поведении зафиксированы через 6 месяцев у 12 (23%) детей первой группы ($p < 0,001$), через 12 месяцев наблюдения еще у 4 детей отмечена положительная динамика по этому показателю ($p < 0,001$), при этом 1 ребенку из 11 с нарушением жевания удалось освоить данный навык. В группе без диетотерапии пищевое поведение улучшилось у 12 детей.

Таким образом, диетотерапия улучшала пищевое поведение (уменьшение количества стереотипов в выборе продуктов питания, расширение пищевого рациона, порядка употребления продуктов и потребление продуктов без специальной обработки — размельчения, гомогенизации) в 4,2 раза.

При оценке по шкале динамического контроля АТЕС отмечалось некоторое снижение количества детей с тяжелыми нарушениями через 12 месяцев: на фоне диетотерапии у 19 из 29 пациентов с тяжелым поражением и у 12 из 18 пациентов с умеренным ($p = 0,001$) наблюдалась положительная динамика (см. табл. 3).

По шкале родительской интегральной оценки переносимости диеты родители 23 (43%) детей отмечали хорошую ее переносимость, а 29 (55%) были частично удовлетворены диетой. По шкале врачебной оценки эффективности диетотерапии значительное улучшение регистрировалось у 22 (42%) участников.

Нами произведена лабораторно-параклиническая оценка пациентов обеих групп до и через 6 и 12 месяцев после начала наблюдения (табл. 5).

Средние исходные уровни IgG к казеину составляли $6,7 \pm 1,3$ мг/л в группе диетотерапии и $6,5 \pm 1,5$ мг/л в группе, не получавшей диетотерапию (при норме до 10 мг/л), существенная динамика в обеих группах отсутствовала (рис. 1).

Наиболее чувствительным и значимым оказался уровень антител к тканевой транслугтаминазе. При его анализе наблюдалась та же тенденция, что и в показателях антител к казеи-

Таблица 4 / Table 4

Характеристика 52 пациентов группы без диетотерапии по категориальным признакам в разные периоды, n (процент в группе с 95%-ным доверительным интервалом — Me [25%; 75%])
Characteristics of 52 patients in the group without diet therapy in terms of category characteristics during various periods, n (percent in the group with 95% CI — Me [25%; 75%])

Признаки		До лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-значение точного критерия для отличия от исходного показателя	V Крамера
Стимулы	нет	9 (17 [9; 29])	9 (17 [9; 29])	10 (19 [10; 31])	0,650	-
	умеренные	31 (60 [46; 62])	33 (64 [50; 76])	36 (69 [56; 80])		
	выраженные	12 (23 [13; 36])	10 (19 [10; 31])	6 (12 [5; 22])		
Пищевое поведение	нет	22 (42 [30; 56])	29 (56 [42; 69])	34 (65 [52; 77])	0,064	-
	стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов	30 (58 [44; 70])	23 (44 [31; 58])	18 (35 [23; 48])		
Микробиота	норма	35 (67 [54; 79])	38 (73 [60; 84])	45 (87 [75; 94])	0,063	-
	нарушение	17 (33 [21; 46])	14 (27 [16; 40])	7 (13 [6; 25])		
Autism Treatment Evaluation Checklist, баллы	легкий	3 (6 [2; 15])	4 (8 [3; 17])	7 (13 [6; 25])	0,210	-
	средний	21 (40 [28; 54])	28 (54 [40; 67])	28 (54 [40; 67])		
	тяжелый	28 (54 [40; 67])	20 (38 [26; 52])	17 (33 [21; 46])		
Шкала Вонга Бейкера, баллы	0	0 (0 [0; 7])	3 (6 [2; 15])	3 (6 [2; 15])	0,048	0,18
	1	27 (52 [39; 65])	32 (61 [48; 74])	37 (71 [58; 82])		
	2	24 (46 [33; 60])	17 (33 [21; 46])	12 (23 [13; 36])		
	3	1 (2 [0; 9])	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])		
Нарушение жевания	нет	35 (67 [54; 79])	35 (67 [54; 79])	40 (77 [64; 87])	0,505	-
	есть	17 (33 [21; 46])	17 (33 [21; 46])	12 (23 [13; 36])		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии родителем	крайне не удовлетворен	0	10 (19 [10; 31])	12 (23 [13; 36])	0,446	-
	не удовлетворен	0	17 (33 [21; 46])	11 (21 [12; 34])		
	нейтрально	0	25 (48 [35; 61])	29 (56 [42; 69])		
	удовлетворен	0	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии врачом	полностью удовлетворен	0	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])	0,213	-
	ухудшение	0	11 (21 [12; 34])	15 (29 [18; 42])		
	без изменений	0	22 (42 [30; 56])	15 (29 [18; 42])		
	незначительное улучшение	0	17 (33 [21; 46])	22 (42 [30; 56])		
	значительное улучшение	0	2 (4 [1; 12])	0 (0 [0; 7])		

Количественные лабораторные показатели у пациентов в разные периоды
Quantitative laboratory parameters in patients during various periods

Показатели	Получавшие диетотерапию, Ме [25%; 75%]	Стандартное отклонение (SD)	Не получавшие диетотерапию, Ме [25%; 75%]	Стандартное отклонение (SD)
Возраст, годы	3,9 [3,5; 4,2]	1,2	3,9 [3,5; 4,3]	1,4
Kaz_0, мг/л	6,7 [6,4; 7,1]	1,3	6,5 [6,1; 6,9]	1,5
Kaz_6, мг/л	6,3 [6,0; 6,6]	1,3	6,2 [5,8; 6,6]	1,5
Kaz_12, мг/л	6,0 [5,7; 6,3]	1,2	6,0 [5,6; 6,3]	1,4
TGL_0, Ед/мл	5,3 [4,9; 5,8]	1,7	4,9 [4,5; 5,3]	1,4
TGL_6, Ед/мл	5,0 [4,6; 5,4]	1,5	4,7 [4,3; 5,0]	1,4
TGL_12, Ед/мл	4,8 [4,4; 5,2]*	1,5	4,5 [4,1; 4,8]*	1,3
IMAS_0, баллы	10 [9; 11]	4	11 [10; 12]	2,9
IMAS_6, баллы	9,8 [8; 10]	3	10 [9; 11]	2,6
IMAS_12, баллы	8 [7; 9]*	3	10 [9; 11]	2,6

Примечание: Kaz_0, Kaz_6, Kaz_12 — антитела к казеину до, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения соответственно; TGL_0, TGL_6, TGL_12 — антитела к трансглутаминазе до, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения; IMAS_0, IMAS_6, IMAS_12 — оценка по шкале Integrative Medicine Assessment Scale до, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения.

* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p < 0,05).

Note: Kaz_0, Kaz_6, Kaz_12: caseine antibodies before, in 6 and 12 months after observation initiation, respectively; TGL_0, TGL_6, TGL_12: transglutaminase antibodies before, in 6 and 12 months after observation initiation, respectively; IMAS_0, IMAS_6, IMAS_12: Integrative Medicine Assessment Scale score before, in 6 and 12 months after observation initiation, respectively.

* Differences vs initial values are statistically significant (p < 0.05).

ну. Практически у всех детей первой группы уровень Anti-tTG IgA находился в пределах нормы (кроме 2 пациентов, у которых отмечалось его повышение в 1,3 раза), а уровень Anti-tTG IgG был увеличен до 8,4 ± 1,7 Ед/мл (при норме до 7 Ед/мл) у 9 (17%) детей. Во второй группе у 3 детей уровень Anti-tTG IgG был повышен до 8,4 ± 1,7 Ед/мл, у остальных этот показатель находился в пределах нормы, а уровень Anti-tTG IgG у 7 детей оказался увеличен до 9,1 ± 1,5 Ед/мл (рис. 2).

С учетом высокой вариативности величин нами рассчитан коэффициент вариации (отношение стандартного отклоне-

ния к среднему значению), который по некоторым позициям превышал 40%. В этих случаях для статистической оценки результатов большое значение имел показатель медианы.

Нами зафиксирована значимая положительная динамика уровней антител к трансглутаминазе на фоне диетотерапии (см. рис. 2). Детальный анализ по пациентам с высокими

Рис. 1. Динамика уровней антител к казеину: до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения в группе диетотерапии (Koz_0_1, Koz_6_1, Koz_12_1) и в группе без нее (Koz_0_0, Koz_6_0, Koz_12_0)

Fig. 1. Changes in caseine antibodies over time: before, in 6 and 12 months after observation initiation in the diet therapy group (Koz_0_1, Koz_6_1, Koz_12_1) and in the group without diet therapy (Koz_0_0, Koz_6_0, Koz_12_0)

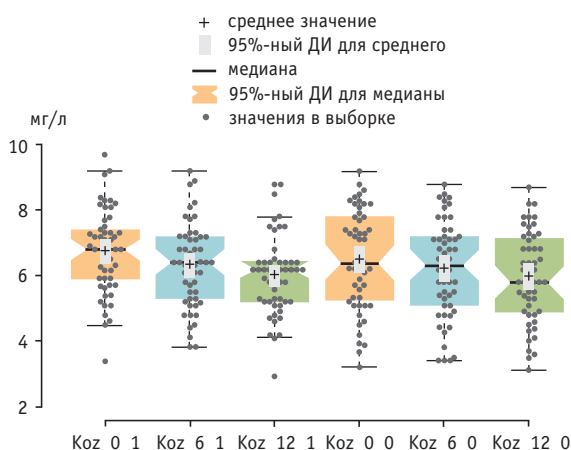
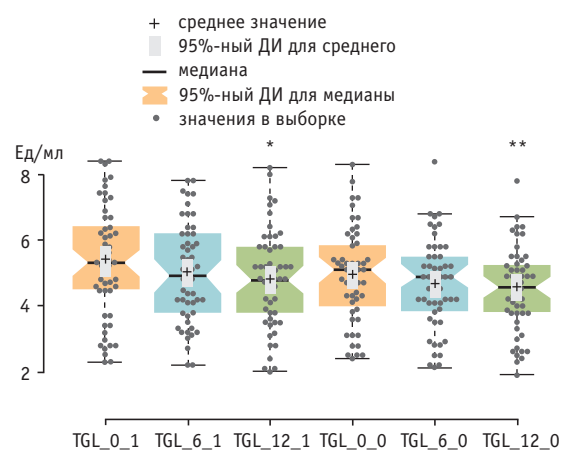


Рис. 2. Динамика уровней антител к трансглутаминазе: до, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения в группе диетотерапии (TGL_0_1, TGL_6_1, TGL_12_1) и в группе без нее (TGL_0_0, TGL_6_0, TGL_12_0).

Примечание. Отличия от исходного показателя статистически значимы: (*) — p < 0,009; (**) — p < 0,02

Fig. 2. Changes in transglutaminase antibodies over time: before, in 6 and 12 months after observation initiation in the diet therapy group (TGL_0_1, TGL_6_1, TGL_12_1) and in the group without diet therapy (TGL_0_0, TGL_6_0, TGL_12_0).

Note: Differences vs initial values are statistically significant: (*) — p < 0.009; (**) — p < 0.02



Количество пациентов с разной переносимостью диеты (родительская оценка), n
Number of patients with various diet tolerability (assessment by parents), n

Переносимость	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Неудовлетворительно	5	5
Удовлетворительно	23	12
Хорошо	25	35
Отлично	0	1

концентрациями антител показал нормализацию уровней IgA и IgG у детей, получавших диетотерапию. Необходимо отметить, что через 12 месяцев в обеих группах отличие от исходного показателя было статистически значимым. Проведенный корреляционный анализ не выявил значимой связи между разными лабораторными показателями.

Для статистического анализа связи между переносимостью диетотерапии и уровнем антител к трансглутаминазе использован непараметрический критерий Джонкхиера — Терпстры. Дети с хорошей и отличной переносимостью диеты через 12 месяцев были объединены в одну группу «хорошо и отлично». Родители 48 (90,5%) пациентов оценили переносимость диеты на «отлично», «хорошо» и «удовлетворительно». Сложности организационного плана и перестройки питания отмечали 50% родителей, но уже со второй недели они увидели улучшение в поведении детей, а с 3–4-й недели — уменьшение стим и нормализацию функционирования ЖКТ в виде нивелирования запоров и метеоризма, что коррелировало с данными IMAS и уровнем антител к трансглутаминазе.

Только у 5 детей были сложности с употреблением определенного набора продуктов, поддержанием диетотерапии, что отразилось на отрицательной оценке их родителями (табл. 6). Статистические расчеты показали, что через 6 и 12 месяцев между переносимостью диеты и уровнем антител к трансглутаминазе имелась взаимосвязь, т. к. у детей с разной переносимостью диеты медианные значения антител значительно различались ($p < 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинико-лабораторного наблюдения показали существенную положительную динамику в группе, получавшей диетотерапию, в отличие от группы без диетической коррекции: через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения увеличилось число детей без стим (в 1,5 и 2,3 раза), а также без про-

блем с пищеварением; через 6 месяцев в 2,3 раза снизилась доля выраженных стереотипов. Согласно шкале АТЕС, через 6 и 12 месяцев в 2,2 и 2,9 раза уменьшилось количество детей с тяжелыми нарушениями; по шкале оценки соматического статуса IMAS суммарный балл был в 1,25 раза меньше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом федеральных клинических рекомендаций и рекомендаций Европейского общества специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) по глютенной энтеропатии [13, 14] у пациентов с задержками психоречевого развития аутистического спектра можно предположить так называемую нецелиакичную чувствительность к глютену — неаутоиммунную неаллергическую непереносимость глютена. Отсутствие антител к трансглутаминазе, казеину или нормальные их уровни не исключают необходимости соблюдения элиминационной диеты (безглютеновой, безказеиновой) у этих пациентов, так как диетотерапия имеет положительное влияние на их психоневрологический и соматический статус.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скоромец А.П., Крюкова И.А., Семичова И.Л. и др. Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции. *Лечащий врач*. 2011; 5(11). [Skorometz A.P., Krukova I.A., Semichova I.L. et al. Delays in mental development in children and the principles of their correction. *Lechashchij Vrach*. 2011; 5(11). (in Russian)]. URL: <https://www.lvrach.ru/2011/05/15435193> (дата обращения — 15.03.2022).
2. Garralda M.E., Raynaud J.P., eds. *Brain, mind, and developmental psychopathology in childhood*. 2012: 316–17.
3. Филиппова Н.В., Кормилицина А.С. Эпидемиологические аспекты нарушений психического развития в детском возрасте. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016; 6(6): 2016-06-1212-A-6125. [Filippova N.V., Kormilitzina A.S. Epidemiological aspects of mental development disorders in childhood. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016; 6(6): 2016-06-1212-A-6125. (in Russian)]
4. Zhang Y.G., Xia Y., Lu R. et al. Inflammation and intestinal leakiness in older HIV+ individuals with fish oil treatment. *Genes. Dis*. 2018; 5(3): 220–5. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.07.001
5. McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(5): 872–83. DOI: 10.1542/peds.2013-3995
6. Millward C., Ferriter D., Calver S.J. et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019; 4(4): CD003498. DOI: 10.1002/14651858
7. Campion D., Giovo I., Ponzo P. et al. Dietary approach and gut microbiota modulation for chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World J. Hepatol*. 2019; 11(6): 489–512. DOI: 10.4254/wjh.v11.i6.489
8. Rietzke E., Cerqueira R.O., Mansur R.B. et al. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2018; 84: 368–75. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.009
9. Tarnowska K., Gruczyńska-Sękowska E., Kowalska D. et al. Difficulties and factors influencing purchase decision. *The perspective of families with*

children with autism spectrum disorders on a gluten-free and casein-free diet. Preliminary Study. Roczn. Panstw. Zakł. Hig. 2020; 71(3): 321–8. DOI: 10.32394/rpzh.2020.0122

10. Хачатрян Л.Г., Погорелова М.С., Генне Н.А. и др. Проблемы нарушения сна у детей раннего возраста: вопросы диагностики и коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(7–2): 25–32. [Khachatryan L.G., Pogorelova M.S., Genne N.A. et al. The problem of insomnia in infant/young children: issues of diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(7–2): 25–32. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911907225
11. Chlebowski C., Green J.A., Barton M.L. et al. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord*. 2010; 40(7): 787–99. DOI: 10.1007/s10803-009-0926-x
12. Хачатрян Л.Г., Зотова Н.С. Задержки психоречевого развития у детей. В кн.: Генне Н.А., ред. *Педиатрия. Проблемы XXI века: энциклопедия систем жизнеобеспечения*. М.: ЮНЕСКО; 2018: 383–99. [Khachatryan L.G., Zotova N.S. Delays in psychospeech development in children. In: Genne N.A., ed. *Pediatrics. Problems of the 21st century: an encyclopedia of life support systems*. М.: UNESCO; 2018: 383–99. (in Russian)]
13. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 188(4): 199–227. [Roslavtzeva E.A., Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N. et al. Celiac disease in children: draft clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 188(4): 199–227. (in Russian)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227
14. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. et al. *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2020; 70(1): 141–56. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497

Поступила / Received: 17.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2022



Фармакотерапия и комPLEMENTАРНОЕ лечение астенического синдрома у детей

Т.В. Потупчик¹, Л.С. Эверт^{2,3}, О.Ф. Веселова¹, Л.В. Крысенко⁴, Ю.Р. Костюченко²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

³ ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»; Россия, г. Абакан

⁴ КГБУЗ «Шарыповская районная больница»; Россия, г. Шарыпово

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить сведения об этиологии, клинических проявлениях астенического синдрома у детей и выделить лекарственные средства, применяемые для его лечения в детской практике, в том числе после перенесенного заболевания COVID-19.

Основные положения. Астенический синдром — один из клинических вариантов функциональных соматических расстройств у детей и подростков, он является актуальной проблемой современной медицины. Астенические расстройства, развивающиеся после перенесенной коронавирусной инфекции, отмечаются у 23–48% пациентов. В настоящее время у нас в стране и за рубежом активно изучаются особенности течения постковидного синдрома у детей и подростков. Для лечения астенического синдрома у детей используют адаптогены, ноотропы, общетонизирующие, метаболические и витаминно-минеральные средства. В педиатрической практике доказана эффективность при астении, в том числе при постинфекционных состояниях, таких препаратов, как ацетиламиноянтарная кислота, цитруллин малат, деанола ацеглумат, аминоксиды, аминоксиды, аминоксиды.

Заключение. Астения не является жизнеугрожающим состоянием, но она значительно снижает качество жизни ребенка. В большинстве случаев астения имеет благоприятный прогноз, что связано с продолжающимися процессами созревания мозга и включением механизмов компенсации за счет его высокой пластичности. Но возможно наступление периодов декомпенсации во время возрастных кризов, у детей высока частота встречаемости и стойкость проявлений астении в постковидном периоде, что требует особого к ним внимания. Выбор антиастенического препарата, в том числе у реконвалесцентов коронавирусной инфекции, должен определяться спектром активности препарата, вызываемыми побочными явлениями с учетом соматического состояния перенесшего COVID-19 пациента. Все средства должны назначаться, согласно имеющимся к ним показаниям и противопоказаниям, в соответствующих детском возрасту дозах.

Ключевые слова: дети, астенический синдром, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, лечение.

Вклад авторов: Потупчик Т.В. — сбор и обработка материала, написание текста рукописи; Эверт Л.С. — сбор и обработка материала, редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Веселова О.Ф. — редактирование статьи; Крысенко Л.В., Костюченко Ю.Р. — сбор и обработка материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Веселова О.Ф., Крысенко Л.В., Костюченко Ю.Р. Фармакотерапия и комPLEMENTАРНОЕ лечение астенического синдрома у детей. Докт.ру. 2022; 21(3): 66–71. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-66-71



Pharmacotherapy of Asthenic Syndrome in Children

T.V. Potupchik¹, L.S. Evert^{2,3}, O.F. Veselova¹, L.V. Krysenko⁴, Yu.R. Kostyuchenko²

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

³ Khakass State University named after N.F. Katanov; 68 Khakasskaya Str., Abakan, Russian Federation 655017

⁴ Sharypovskaya district hospital; 14B Gorky Str., Sharypovo, Russian Federation 662314

ABSTRACT

Objective of the Review: To provide information on the etiology, clinical manifestations of asthenic syndrome in children and to identify medicines used for its treatment in children's practice, including after the COVID-19 disease.

Key Points. Asthenic syndrome is one of the clinical variants of functional somatic disorders in children and adolescents, it is an urgent problem of modern medicine. Asthenic disorders developing after a coronavirus infection are noted in 23–48% of patients. At present,

Потупчик Татьяна Витальевна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом по ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8353-3513. <https://orcid.org/0000-0003-1133-4447>. E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Эверт Лидия Семёновна — д. м. н., главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин Медико-психолого-социального института ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Хакасская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 4099-8973. <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>. E-mail: lidija_evert@mail.ru

(Окончание на с. 67.)

in our country and abroad, the peculiarities of the course of postcovid syndrome in children and adolescents are being actively studied. For the treatment of asthenic syndrome in children, adaptogens, nootropics, general toning, metabolic and vitamin-mineral agents are used. In pediatric practice, the effectiveness of such drugs as acetylaminoantarcic acid, citrulline malate, deanol aceglumate, aminophenyl butyric acid has been proven in asthenia, including in post-infectious conditions.

Conclusion. Asthenia is not a life-threatening condition, but it significantly worsens the quality of life of the child. In most cases, asthenia has a favorable prognosis, which is associated with the ongoing processes of brain maturation and the inclusion of compensation mechanisms due to its high plasticity. But it is possible that periods of decompensation may occur during age-related crises, the frequency of occurrence and persistence of asthenia manifestations in the post-ovoid period are high in children, which requires special attention to them. The choice of an antiasthenic drug, including in convalescents of coronavirus infection, should be determined by the spectrum of drug activity caused by side effects, taking into account the somatic condition of the patient who underwent COVID-19. All drugs should be prescribed, according to the indications and contraindications available to them, in doses appropriate for children.

Keywords: children, asthenic syndrome, new coronavirus infection, postcovid syndrome, treatment.

Contributions: Potupchik, T.V. — collection and processing of the material, writing the text of the manuscript; Evert, L.S. — collection and processing of the material, editing the article, approval of the manuscript for publication; Veselova, O.F. — editing the article; Krysenko, L.V., Kostyuchenko, Yu.R. — collection and processing of the material.

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

For citation: Potupchik T.V., Evert L.S., Veselova O.F., Krysenko L.V., Kostyuchenko Yu.R. Pharmacotherapy of Asthenic Syndrome in Children. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 66–71. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-66-71

Астения, или астенический синдром, часто встречается в клинической практике врача любого профиля. Согласно определению, содержащемуся в МКБ-10, астенический синдром — это «постоянное ощущение и/или жалобы на чувство общей слабости, повышенной утомляемости (при любом виде нагрузки), а также снижение работоспособности, которые сочетаются с двумя или более из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли, головные боли напряжения, головокружение, нарушения сна, диспепсия, неспособность расслабиться, раздражительность».

По мнению Л.В. Шалькевича и А.В. Малаша (2016), для состояния астении характерны выраженная утомляемость, истощаемость, неспособность к длительному умственному и физическому напряжению; данные проявления возникают без предварительной физической или интеллектуальной нагрузки, сохраняются в течение долгого времени и не проходят даже после продолжительного отдыха [1].

При астении ребенок постоянно чувствует усталость, слабость, обессиленность, разбитость, нередко на этом фоне развивается апатия. Значительная часть клинической симптоматики астении входит в структуру синдрома вегетативной дисфункции [2].

Существует много причинно-значимых факторов возникновения астении у детей и подростков, среди них важная роль отводится инфекционно-воспалительным процессам, очагам хронической инфекции, различным функциональным заболеваниям сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы, психосоматическим расстройствам. Развитие астении во многом связано с изменившимися в последние годы социально-экономическими условиями, с характерным для них ускорением ритма жизни, снижением стрессоустойчивости в условиях дефицита времени, все возрастающим потоком информации, цифровизацией многих видов жизнедеятельности и стремительной урбанизацией [3].

Этиологическим фактором развития астенических состояний в детском возрасте может быть дефицит витаминов,

минеральных веществ, ряда аминокислот (в частности, триптофана) и полиненасыщенных жирных кислот, необходимых для морфофункционального созревания структурных элементов нервной ткани и синтеза нейромедиаторов, играющих важную роль в регуляции эмоциональной сферы и поведенческих реакций [4].

Независимо от действующего патологического фактора основной патогенетический механизм возникновения астенического состояния — развитие стрессовой реакции с последующими метаболическими нарушениями, следствиями которых становятся гипоксия и ацидоз, в результате чего нарушаются процессы образования и расходования энергии. В последующем изменения происходят на всех уровнях ЦНС: структурном, биохимическом, функциональном. Гипоталамус, лимбико-ретикулярный комплекс и кора головного мозга являются наиболее чувствительными и уязвимыми структурами ЦНС, вовлекаемыми в патологический процесс [5].

Вирус SARS-CoV-2 был впервые обнаружен в декабре 2019 года в китайском городе Ухань и с тех пор распространился по всему миру. По литературным данным, после перенесенной инфекции, вызванной COVID-19, проявляются астенические (23–48%) и тревожно-депрессивные (12–26%) расстройства [6, 7]. При этом у реконвалесцентов распространенность депрессивных и тревожных расстройств составляет сразу после выписки 14,9–30,4%, а спустя 6 месяцев — 17–23% [8, 9]. У многих пациентов также регистрируется нарастание астенических проявлений (до 63%), инсомнии (26%), посттравматического стрессового расстройства (30%), которые относят к проявлениям посткоронавирусного синдрома [10, 11].

В настоящее время растет число исследований, отражающих особенности течения постковидного синдрома у детей. Так, в исследовании О.Н. Ивановой (2021), включавшем 500 детей в возрасте от 1 до 15 лет, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 в течение предыдущих 6 месяцев, установлено, что у 100 из них отмечался постковидный синдром, проявлениями

Вeselova Ольга Фёдоровна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4340-0455. <https://orcid.org/0000-0002-6126-665X>. E-mail: veselovaof@mail.ru

Крысенко Людмила Васильевна — детский невролог КГБУЗ «Шарыповская районная больница». 662314, Россия, Красноярский край, г. Шарыпово, ул. Горького, д. 14Б. E-mail: krysenko.lyudmila@mail.ru

Костюченко Юлия Ринатовна — младший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-2064. <https://orcid.org/0000-0001-6233-6472>. E-mail: axmeldinova@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 66.)

которого были повторные эпизоды ОРВИ и обострение тонзиллитов в последующие 6 месяцев после перенесенного заболевания, кроме того, наблюдались повышенная утомляемость и слабость, изменения вкуса и обоняния, нарушение сна [12].

В настоящее время отсутствуют клинические данные и утвержденные на федеральном уровне клинические рекомендации по лечению астенического синдрома у детей (в том числе после COVID-19), а такие антиастенические средства, как сульбутиамин, этилтиобензимидазол, адамантилбромфениламин, не применяются у детей до 18 лет. Все это определило цель нашего обзора — выделить лекарственные средства, применяемые для лечения астенического синдрома в детской практике.

ЛЕЧЕНИЕ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Основными лечебными мероприятиями при астенических состояниях у детей являются полноценное питание, нормализация режима отдыха и физической нагрузки, общий или сегментарный массаж совместно с гидропроцедурами и ЛФК, аутогенная тренировка и другие активные методы нормализации психоэмоционального фона, психотерапия и рациональная фармакотерапия [13].

В настоящее время для лечения астенического синдрома у детей используют адаптогены, ноотропы, общетонизирующие, метаболические и витаминно-минеральные средства.

Растительные общетонизирующие средства

Для коррекции астенического синдрома широко применяются растительные лекарственные препараты с адаптогенными свойствами на основе женьшеня настоящего, родиолы розовой, элеутерококка колючего, лимонника китайского, аралии маньчжурской, левзеи сафлоровидной, эхинацеи пурпурной, заманихи высокой. Они обладают тонизирующим и иммуномодулирующим эффектами и оказывают общеукрепляющее действие на организм. Важно отметить, что при их длительном использовании нервная система не истощается, а напротив, укрепляется и становится более устойчивой к стрессовым воздействиям [14].

В педиатрической практике из данной группы лекарственных средств предпочтение отдают таким лекарственным формам, как экстракты жидкие. Экстракты жидкие удобны в применении у детей и не относятся к спиртосодержащим препаратам. *Экстракт левзеи жидкий и экстракт элеутерококка жидкий* рекомендуют при умственном и физическом переутомлении, астенических состояниях различной этиологии, неврастении, артериальной гипотензии, в период выздоровления после инфекционных заболеваний, в том числе после COVID-19.

Левзеи экстракт жидкий применяется у детей с 12 лет внутрь по 20–30 капель 2–3 раза в день, курс лечения — 30–40 дней [15]. Элеутерококк экстракт жидкий также имеет возрастные ограничения и назначается детям старше 12 лет в дозе из расчета по 1 капле на 1 год жизни. Курс лечения — 25–30 дней. При необходимости оба препарата могут назначаться повторно с двухнедельными перерывами (или без них).

Растительные адаптогены положительно влияют на когнитивные функции. Так, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования элеутерококка показали, что он улучшает внимание, память и психическую выносливость [16].

Общетонизирующие средства синтетического происхождения

В терапии астенических состояний используется *ацетиламиниянтрантная кислота*, или *ацетиласпартат* (согласно

современной химической классификации). Ацетиласпартат является источником ацетата для синтеза липидов миелина аксональных отростков. Препарат обладает стимулирующим эффектом и нормализует процессы нервной регуляции [17].

О.А. Милованова и соавт. (2016) провели клиническое исследование эффективности ацетиламиниянтрантной кислоты в лечении астеноневротических расстройств у детей 7–12 лет после перенесенного бактериального менингита. Все пациенты получали ацетиламиниянтрантную кислоту в дозе 250–500 мг ежедневно в течение 8 недель. До и после лечения проводились неврологические и нейропсихологические исследования, ЭЭГ, МРТ.

После терапии у 80% пациентов значительно повысилась точность теста Бурдона ($p < 0,01$) и вербальной ретенции ($p < 0,001$). Повторная ЭЭГ (через 3–6 месяцев после лечения) показала отчетливые тета-, альфа-, бета-ритмы и четкие зональные различия. В связи с этим авторы рекомендовали ацетиламиниянтрантную кислоту для активного применения в педиатрической практике, в том числе для лечения астенического синдрома в период реабилитации после перенесенных инфекционных заболеваний [18].

Результаты исследования А.В. Горюновой и соавт. (2019) показали, что терапевтическая активность ацетиламиниянтрантной кислоты направлена в первую очередь на уменьшение астенических проявлений и улучшение когнитивных способностей путем активизации метаболизма нервных клеток и увеличения энергетического баланса [19].

Ацетиламиниянтрантная кислота применяется в комплексной терапии астенического синдрома у детей с 7 лет в виде раствора для приема внутрь. Детям 7–10 лет — по 10 мл (250 мг) утром, 10–18 лет — по 20 мл (500 мг) утром.

Цитруллина малат — общетонизирующее средство, которое представляет собой сочетание двух естественных метаболитов организма, оказывающих воздействие на основу метаболических изменений при астенических проявлениях: малата (яблочная кислота в цитратном цикле Кребса) и цитруллина (детоксикация аммиака, образующегося в процессе распада белков в орнитиновом цикле) [20]. Фармакодинамика препарата заключается в активном участии его молекулы в цикле мочевины, что способствует усилению переработки и элиминации продуктов обезвреживания мочевины.

Цитруллина малат обладает дезинтоксикационным эффектом, нормализует функцию гепатоцитов, улучшает деятельность цитохромоксидазы и способствует нормализации обмена веществ, что важно при астеническом синдроме [20].

Антиастенические свойства цитруллина малата подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями [21, 22]. В детской практике изучена его эффективность при различных заболеваниях с проявлениями астении, в том числе при постинфекционных состояниях [23].

Нейропротективное действие цитруллина обусловлено тем, что производимый из цитруллина оксид азота совместно с нейротрофическим фактором мозга (brain-derived neurotrophic factor) способствует дифференцировке нейронов [24]. Хемореактомный анализ указал на возможность взаимодействия цитруллина и нейромедиаторов: молекула цитруллина ингибирует обратный нейрональный захват дофамина и серотонина, что приводит к их накоплению [25].

Цитруллина малат применяется у детей с 5-летнего возраста. Рекомендуется принимать по 2 г во время еды, растворив в 100 мл воды. Длительность использования — 10–12 дней. Повторное применение возможно через 1–3 месяца.

Ноотропные средства

Деанола ацеглумат — ноотропный препарат с антиастеническим действием, близок по химической структуре к ГАМК и глутаминовой кислоте. Активирует глутаматные рецепторы 3-го типа, оказывает влияние на обмен нейротрансмиттеров в ЦНС, обладает нейропротективной активностью, повышает устойчивость мозга к гипоксии и энергообеспечение, улучшает усвоение глюкозы нейронами. Кроме того, препарат положительно действует на детоксицирующую функцию печени [13].

Клиническая эффективность препарата деанола ацеглумата была оценена в различных медицинских центрах России (800 пациентов в 8 клиниках). Результаты данных исследований свидетельствуют о значительном положительном влиянии на астенические проявления (вялость, слабость, истощаемость, рассеянность, забывчивость). Первое клиническое исследование (Попов Ю.В., 2004) эффективности и переносимости деанола ацеглумата было проведено у подростков 13–17 лет обоего пола с функциональной астенией непсихотического характера. Препарат назначали ежедневно по 4 г во время еды утром и днем (по две чайные ложки). Курс лечения составлял 28 дней. Состояние подростков оценивалось до начала, на 7-й и 28-й дни лечения.

Антиастенический эффект от приема препарата был отмечен на последнем визите. После 2–3 недель приема подростки и их родители говорили об улучшении общего состояния, концентрации внимания, увеличении активности, уменьшении вялости, рассеянности. Поскольку препарат вызывал очевидное улучшение состояния, это обусловило высокую степень compliance, что имеет большое значение при часто встречающемся терапевтическом подростковом нигилизме [26].

Л.С. Чутко и соавт. (2018) подтвердили высокую эффективность деанола ацеглумата при вегетативной дисфункции и астении у детей и подростков [27].

Форма выпуска препарата деанола ацеглумата — раствор для приема внутрь 200 мг/мл. Рекомендован к применению у детей с 10 лет. Лечебная суточная доза у детей составляет 0,5–1 г (1/2–1 мерная ложка), старше 12 лет — 1–2 г (1–2 мерные ложки). Курс лечения — 1,5–2 месяца 2–3 раза в год.

Другой ноотроп, применяемый при астении, — холинергическое средство *холина альфосцерат*. В организме холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных нейротрансмиттеров, а глицерофосфат является предшественником фосфолипидов нейронной мембраны. Таким образом, препарат облегчает передачу нервных импульсов в холинергических синапсах и улучшает пластичность нейрональных мембран. Кроме того, холина альфосцерат положительно влияет на метаболические и биоэнергетические процессы в нейроне за счет активации аденилатциклазы, которая способствует выработке АТФ без участия кислорода, а при гипоксии переводит метаболизм мозга в оптимально сохраняемый режим. Констатированы хорошая переносимость холина альфосцерата и малая частота нежелательных побочных эффектов проводимого лечения, что позволяет использовать его у детей [28].

В 2015 году Т.В. Потупчик и соавт. оценили эффективность холина альфосцерата у детей с жалобами на быструю утомляемость, слабость, снижение внимания и памяти, плохой сон, трудности обучения в школе. В исследовании принимали участие 30 мальчиков в возрасте 7–10 лет, получавшие холина альфосцерат в капсулах по 400 мг 2 раза в первой половине дня в течение 1 месяца. Результаты исследования показали, что на фоне приема холина альфосцерата у детей

уменьшались проявления астенического и церебрастенического синдромов (утомляемость, головная боль), улучшалось эмоциональное состояние, нормализовался сон [28].

Аминофенилмасляная кислота — ГАМКергический ноотропный препарат. Стимулирует когнитивные функции, повышает физическую работоспособность, устраняет психоэмоциональную напряженность, тревогу и страх, улучшает сон, уменьшает проявления астении. Показаниями к применению препарата являются астенические и тревожно-невротические состояния.

Е.Ф. Лукушина и соавт. провели клиническое исследование эффективности аминофенилмасляной кислоты у подростков 13–16 лет с церебрастеническим синдромом — реконвалесцентов гриппа, ангины, острых респираторных инфекций [11]. Препарат назначался в капсулах с постепенным увеличением дозы с 250 мг до 500–750 мг/сут от 2 до 3 раз в сутки в течение 1–2 месяцев. Улучшение состояния отмечалось у 80% подростков, при этом значимо повысилось качество засыпания, снизилась выраженность тревожности перед сном. В клинической практике продемонстрированы высокие эффективность и безопасность препарата [11, 29].

Аминофенилмасляная кислота выпускается в капсулах по 50 и 250 мг и в таблетках по 250 мг. Назначается детям в возрасте 3–8 лет по 125 мг до 3 раз в день, детям 8–14 лет — по 250 мг 3 раза в день, детям старше 14 лет — по 250–500 мг 3 раза в день [30].

Метаболические средства

Левокарнитин (L-карнитин) — природное вещество, родственное витамину группы В. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика жирных кислот через мембраны клеток из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты окисляются (процесс бета-окисления) с образованием большого количества метаболической энергии (в форме АТФ).

В исследовании М.А. Калининой и соавт. (2018) отмечено, что при применении левокарнитина у детей с астено-невротическими реакциями уменьшились эмоциональная нестабильность, депрессивные проявления [31].

В педиатрической практике препарат левокарнитина рекомендован в составе комплексной терапии в виде раствора для приема внутрь за 30 минут до еды. При нервной анорексии, а также в период реабилитации после перенесенных заболеваний, в том числе инфекционных: по 1,5 г (1 мерная ложка или 5 мл) 2 раза в день. Курс лечения — 1–2 месяца.

Поливитаминовые комплексы

Реконвалесцентам инфекционных заболеваний при наличии астенических состояний в детской практике рекомендуется использование поливитаминовых комплексов (ПВК). Особое значение имеют входящие в состав ПВК витамины В₁, В₆, В₁₂, которые обладают нейротропным действием [32].

Так, тиамин (витамин В₁) участвует в процессах окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтезе ацетилхолина, в углеводном, энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обмене, в процессах регенерации поврежденных нервных волокон. Пиридоксин (витамин В₆) принимает участие в синтезе нейромедиаторов. В фосфорилированной форме он сопровождает процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, обмене серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, ГАМК. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что пиридоксин способствует восстановлению проведения импульса по поврежденным

нервным волокнам. Цианокобаламин (витамин В₁₂) как нейротропный витамин обеспечивает синтез миелина, участвует в производстве метионина. Совместно с аскорбиновой кислотой (витамином С) цианокобаламин и метионин участвуют в обмене веществ при выработке моноаминов [33].

Применение ПВК оказывает положительное влияние на сопутствующие астении симптомы, такие как изменение когнитивных функций и эмоционального фона настроения, повышение чувствительности к стрессу [34].

Помимо витаминов, многие минералы, в т. ч. цинк, магний и кальций, также являются важными компонентами клеточных структур и участниками ферментативных и нейромедиаторных процессов. Кальций принимает участие во многих физиологических процессах, ферментных системах и передаче нервного импульса в комплексе с магнием и витамином В₆. Для достижения большего эффекта рекомендуется сочетание ноотропного препарата и ПВК [5]. Сегодня ПВК представлены как лекарственными препаратами, так и БАД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Астения не является жизнеугрожающим состоянием, однако она значительно снижает качество жизни ребенка. В боль-

шинстве случаев астения имеет благоприятный прогноз, что связано с продолжающимися процессами созревания мозга и включением механизмов компенсации за счет его высокой пластичности. Но у детей возможно наступление периодов декомпенсации во время возрастных кризов, высока частота встречаемости и стойкость проявлений астении в постковидном периоде, что требует особого к ним внимания.

Необходимо раннее выявление у детей клинической симптоматики астенического синдрома и проведение своевременной адекватной коррекции данных нарушений, в том числе фармакотерапевтической, что будет способствовать оптимизации нервных функций и улучшению соматического здоровья, положительно влиять на процессы физического и нервно-психического созревания и функционирования детского организма.

У реконвалесцентов коронавирусной инфекции выбор препарата для лечения астенического синдрома должен определяться спектром его активности, вызываемыми побочными явлениями с учетом соматического состояния перенесшего COVID-19 пациента. Все средства должны назначаться, согласно имеющимся к ним показаниям и противопоказаниям, в соответствующих детскому возрасту дозах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шалькевич Л.В., Малаш А.В. Астения в педиатрической практике: взгляд невролога. *Медицинские новости*. 2016; 9: 5–9. [Shalkevich L.V., Malash A.V. Asthenia in pediatric practice from the neurologist's standpoint. *Meditinskies Novosti*. 2016; 9: 5–9. (in Russian)]
2. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата. *Новости медицины и фармации*. 2015; 1(525): 3–5. [Burchinsky S.G. The concept of multiple selectivity in neuropharmacology and the clinical choice of a nootropic drug. *News of Medicine and Pharmacy*. 2015; 1(525): 3–5. (in Russian)]
3. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *Русский медицинский журнал*. 2016; 13: 824–9. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Asthenic syndrome in neurological and family doctor practice. *Russian Medical Journal*. 2016; 13: 824–9. (in Russian)]
4. Конь И.Я. Питание детей дошкольного возраста. М.; 2013. [Kon I.Ya. *Nutrition of preschool children*. M.; 2013. (in Russian)]
5. Бочанова Е.Н., Гацких И.В., Потупчик Т.В. и др. Сравнительный анализ поливитаминов для детей. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020; 23(11): 10–15. [Bochanova E.N., Gackikh I.V., Potupchik T.V. et al. Comparative analysis of multivitamins for children. *Roblems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020; 23(11): 10–15. (in Russian)]. DOI: 10.29296/25877313-2020-11-02
6. Ahorsu D.K., Lin C.Y., Pakpour A.H. The association between health status and insomnia, mental health, and preventive behaviors: the mediating role of fear of COVID-19. *Gerontol. Geriatr. Med*. 2020; 6: 2333721420966081. DOI: 10.1177/2333721420966081
7. Choi E.H., Hui B.H., Wan E.F. Depression and anxiety in Hong Kong during COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(10): 3740. DOI: 10.3390/ijerph17103740
8. Ozdin S., Ozdin S.B. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: the importance of gender. *Int. J. Soc. Psychiatry*. 2020; 66(5): 504–11. DOI: 10.1177/0020764020927051
9. Nanda S., Handa R., Prasad A. et al. COVID-19 associated Guillain — Barre syndrome: contrasting tale of four patients from a tertiary care centre in India. *Am. J. Emerg. Med*. 2021; 39: 125–8. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.029
10. Петрова Н.Н., Морозов П.В., Маркин А.В. и др. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020; 22(6): 8–24. [Petrova N.N., Morozov P.V., Markin A.V. et al. *The COVID-19 pandemic: challenges of our times, with discussion on the latest data regarding an issue of rational psychopharmacotherapy choices in patients with SARS-CoV-2 infection. Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2020; 22(6): 8–24. (in Russian)]
11. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В. и др. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(4): 152–8. [Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V. et al. Asthenic disorders within the framework of post-covid syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121(4): 152–8. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2021121041152
12. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021; 9(111): 35–9. [Ivanova O.N. Postcovid syndrome in children. *International Research Journal*. 2021; 9(111): 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.23670/IRJ.2021.9.111.040
13. Немкова С.А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей. *Русский медицинский журнал*. 2016; 6: 368–72. [Nemkova S.A. Modern principles of treatment of post-infectious asthenic conditions in children. *Russian Medical Journal*. 2016; 6: 368–72. (in Russian)]
14. Сейфулла Р.Д., Потупчик Т.В., Полубояринов П.А. и др. Возможности применения комбинированного адаптогена Леветон П. *Врач*. 2018; 10: 37–44. [Seifulla R.D., Potupchik T.V., Poluboyarinov P.A. et al. Possibilities of using the combined adaptogen Leveton P. *Doctor*. 2018; 10: 37–44. (in Russian)]. DOI: 10.29296/25877305
15. Маркова Т.П. Иммунотропные препараты и адаптогены. *Русский медицинский журнал*. 2019; 8: 60–4. [Markova T.P. Immunotropic drugs and adaptogens. *Russian Medical Journal*. 2019; 8: 60–4. (in Russian)]
16. Aslanyan G., Amroyan E., Gabrielyan E. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phytomedicine*. 2010; 17(7): 494–9. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.02.005
17. Трепилец В.М., Быкова О.В., Хачатрян Л.Г. Применение препарата Когитум у детей с детским церебральным параличом и нарушениями речи. *Нервные болезни*. 2021; 1: 39–44. [Trepilets V.M., Bykova O.V., Khachatryan L.G. Use of the drug Cogitum in children with cerebral palsy and speech disorders. *Nervous Diseases*. 2021; 1: 39–44. (in Russian)]. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12306
18. Милованова О.А., Астанина С.Ю. Коррекция астенических расстройств у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(12): 112–13. [Milovanova O.A., Astanina S.Yu. Treatment of asthenoneurotic disorders in children. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016; 116(12): 112–13. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2016116121112-113

19. Горюнова А.В., Шевченко Ю.С., Горюнов А.В. Когитум в детской неврологии и психиатрии (опыт практического применения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(7): 58–66. [Goryunova A.V., Shevchenko Yu.S., Goryunov A.V. Cogitum in children's neurology and psychiatry (experience in the practical use). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019; 119(7): 58–66. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911907258
20. Громова О.А., Захарова И.Н., Торшин И.Ю. и др. О патофизиологической терапии астении у детей препаратами цитруллина малата. Медицинский совет. 2017; 19: 142–8. [Gromova O.A., Zakharova I.N., Torshin I.Yu. et al. About pathophysiological therapy of asthenia in children by citrulline malate drugs. Medical Council. 2017; 19: 142–8. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-142-148
21. Gonzalez A.M., Spitz R.W., Ghigiarelli J.J. et al. Acute effect of citrulline malate supplementation on upper-body resistance exercise performance in recreationally resistance-trained men. J. Strength Cond. Res. 2018; 32(11): 3088–94. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002373
22. Cunniffe B., Papageorgiou M., O'Brien B. et al. Acute citrulline-malate supplementation and high-intensity cycling performance. J. Strength Cond. Res. 2016; 30(9): 2638–47. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001338
23. Gonzalez A.M., Trexler E.T. Effects of citrulline supplementation on exercise performance in humans: a review of the current literature. J. Strength Cond. Res. 2020; 34(5): 1480–95. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003426
24. Gough L.A., Sparks S.A., McNaughton L.R. et al. A critical review of citrulline malate supplementation and exercise performance. Eur. J. Appl. Physiol. 2021; 121(12): 3283–95. DOI: 10.1007/s00421-021-04774-6
25. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9(1): 30–5. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E. et al. Chemoreactomic analysis of citrulline malate molecules. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; 9(1): 30–5. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-2-30-35
26. Носков Д.С., Порошков В.В., Ших Е.В. и др. Деанола ацеглумат (нооклерин): клинико-фармакологические аспекты и актуальность применения в лечебной практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(11): 97–9. [Noskov D.S., Poroshkov V.V., Shikh E.V. et al. Deanol aceglumate (nooklerin): clinical/pharmacological aspects and relevance in clinical practice. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013; 113(11): 97–9. (in Russian)]
27. Чутко Л.С., Корнишина Т.Л., Сурушкина С.Ю. и др. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(1): 43–9. [Chutko L.S., Kornishina T.L., Surushkina S.Yu. et al. Syndrome of autonomic dysfunction in children and adolescents. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018; 118(1): 43–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20181181143-49
28. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. Ноотропные препараты при нарушениях когнитивных функций у детей. Врач. 2016; 4: 75–8. [Potupchik T.V., Veselova O.F., Evert L.S. Evaluation of the efficiency of using nootropics to treat cognitive dysfunctions in children. Doctor. 2016; 4: 75–8. (in Russian)]
29. Лукушкина Е.Ф., Карпович Е.И., Чабан О.Д. Аминофенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. Русский медицинский журнал. 2014; 3: 3–6. [Lukushkina E.F., Karpovich E.I., Chaban O.D. Aminophenylbutyric acid (Anvifen): clinical and pharmacological aspects and application experience in pediatric neurology. Russian Medical Journal. 2014; 3: 3–6. (in Russian)]
30. Дробизhev М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. Лечение астении. Можно ли предложить что-то новое? Русский медицинский журнал. 2017; 9: 671–6. [Drobizhev M.Yu., Fedotova A.V., Kikta S.V. Treatment of asthenia. Is it possible to offer something new? Russian Medical Journal. 2017; 9: 671–6. (in Russian)]
31. Калинина М.А., Козловская Г.В., Кремнева Л.Ф. Левокарнитин в детской практике. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2(10): 40–4. [Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V., Kremneva L.F. Levocarnitine in pediatric practice. Russian Medical Journal. Medical Review. 2018; 2(10): 40–4. (in Russian)]
32. Старостина Л.С. Роль обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатра. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2020; 3(4): 319–24. [Starostina L.S. Vitamin and mineral supply in children: a pediatrician's view. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020; 3(4): 319–24. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325
33. Calderón-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. B vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neurosci. Ther. 2020; 26(1): 5–13. DOI: 10.1111/cns.13207
34. Rahman S., Baumgartner M.J. B vitamins: small molecules, big effects. Inherit. Metab. Dis. 2019; 42(4): 579–80. DOI: 10.1002/jimd.12127

Поступила / Received: 03.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 25.02.2022



Влияние двигательной активности на физическое развитие детей и подростков до и во время пандемии COVID-19

О.В. Крылова, Н.А. Бокарева, Ю.П. Пивоваров

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать информацию по состоянию физического развития детской популяции, в том числе в условиях распространения COVID-19.

Основные положения. В статье обобщены и проанализированы данные исследовательской литературы на русском и английском языках в электронно-поисковых системах eLIBRARY, PubMed, в международных базах данных Scopus, Web of Science за период 2016–2021 гг. о состоянии здоровья детской популяции и двигательной активности. Рассмотрено влияние ограничений, вызванных пандемией коронавируса, на физическое развитие детей и подростков как пример мощного стресс-фактора. Проведен анализ двигательной активности детей до и во время пандемии коронавируса.

Заключение. В предлагаемом материале подтверждена необходимость постоянного мониторинга физического развития детей и подростков, особенно на фоне пандемии COVID-19. Изменение социально-гигиенических условий жизни показало необходимость введения мер в области здравоохранения с целью предупреждения возможных нарушений здоровья детей.

Ключевые слова: COVID-19, двигательная активность, физическое развитие, дети, ограничительные меры.

Вклад авторов: Крылова О.В. — разработка концепции научной работы, сбор и анализ литературных данных, составление черновика рукописи; Бокарева Н.А. — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, доработка и утверждение конечного варианта рукописи; Пивоваров Ю.П. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, доработка и утверждение конечного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Крылова О.В., Бокарева Н.А., Пивоваров Ю.П. Влияние двигательной активности на физическое развитие детей и подростков до и во время пандемии COVID-19. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 72–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-72-75



Influence of Motion Activity on the Physical Development of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic

O.V. Krylova, N.A. Bokareva, Yu.P. Pivovarov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the information on the physical development of paediatric population, including also during the COVID-19 pandemic.

Key Points. The article summarises and analyses the information from research literature both in Russian and English in the electronic search systems eLIBRARY, PubMed, in the international databases Scopus, Web of Science for 2016–2021 concerning the health of the paediatric population and their motion activity. We reviewed the impact of limitations caused by the coronavirus pandemic for the physical development of children and adolescents as an example of a heavy stress factor. Motion activity of children prior to and after the coronavirus pandemic was analysed.

Conclusion. The material demonstrates the need in constant monitoring of the physical development of children and adolescents, especially during the COVID-19 pandemic. Changes in social and hygienic environment underlined the need in healthcare measures in order to prevent possible health problems in children.

Keywords: COVID-19, motion activity, physical development, children, restrictive measures.

Contributions: Krylova, O.V. — concept of the scientific paper, collection and analysis of references, draft manuscript; Bokareva, N.A. — concept of the scientific paper, analysis of the scientific paper, recension with introduction of valuable intellectual content, modification and approval of the final version of the manuscript; Pivovarov, Yu.P. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication, modification and approval of the final version of the manuscript.

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

For citation: Krylova O.V., Bokareva N.A., Pivovarov Yu. P. Influence of Motion Activity on the Physical Development of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 72–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-72-75

Крылова Ольга Владимировна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры гигиены педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-1462-7993>. E-mail: keylovaone1@gmail.com

Бокарева Наталия Андреевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры гигиены педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3199-3916. <https://orcid.org/0000-0002-6685-1946>. E-mail: nabokareva@mail.ru

Пивоваров Юрий Петрович — академик РАН, д. м. н., почетный профессор кафедры гигиены педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2055-2041. E-mail: gigea@rsmu.ru

Организм ребенка более остро реагирует на воздействие биологической и социальной среды, чем организм взрослого. Своевременно полученная информация о физическом развитии детей и подростков необходима для выявления параметров, оказывающих негативное влияние на здоровье растущего организма [1, 2].

Состояние здоровья детского населения обусловлено воздействием различных факторов, среди которых можно выделить неблагоприятную экологическую обстановку, следствия научно-технического прогресса, несовершенство системы здравоохранения, а также реформы в системе образования, последствиями которой являются увеличенная учебная нагрузка и нарушение гигиенически адекватного режима дня.

Социально-гигиенические условия жизни определяют состояние здоровья детской популяции на 40%, состояние окружающей среды — более чем на 25%. Немаловажную роль играют и факторы внутришкольной среды (до 27%) и качество медицинского обслуживания (25%) [3].

Один из наиболее объективных показателей здоровья населения и критериев эффективности проводимых профилактических мероприятий — уровень физического развития детей и подростков. В юношеском возрасте морфологический статус является достаточно информативным ориентиром соответствия нормальному развитию организма.

Физическое развитие — это совокупность морфологических и функциональных признаков в их взаимозависимости от окружающих условий, характеризующая процесс созревания в каждый момент времени.

Особенность вековой тенденции, характерной для детей и подростков большинства стран, — увеличение длины и массы тела и ускорение темпов биологического развития во всех возрастных группах [2].

В настоящее время накоплено большое количество исследований, доказывающих, что физическое развитие детей и подростков является одним из критериев, наиболее полно отражающих совокупность влияния экзогенных и эндогенных факторов на общее состояние здоровья подрастающего поколения.

Целью обзора стал анализ информации по состоянию физического развития детской популяции, в том числе в условиях распространения COVID-19.

По данным зарубежных авторов, за последние 4 десятилетия наблюдается более чем десятикратное увеличение количества детей и подростков в возрасте 5–19 лет с ожирением (с 11 млн в 1975 г. до 124 млн в 2016 г.). В 2016 г. также были зарегистрированы 213 млн детей с избыточной массой тела ниже порога ожирения. Это означает, что в совокупности за 2016 г. почти 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, или почти каждый пятый (18,4%), в мире имели избыточную массу или ожирение. Распространенность ожирения среди детей и подростков в возрасте 5–19 лет увеличилась с 0,8% в 1975 г. до 6,8% в 2016 г.¹

Анализ работ отечественных авторов показал, что у современных детей отмечаются тенденция к акселерации физического развития, увеличение окружности грудной клетки и выраженности вторичных половых признаков, снижение функциональных показателей (кистевая динамометрия) по сравнению с параметрами их сверстников прошлого столетия. В результате исследований зафиксировано изменение пропорций тела

у современных подростков. Увеличение длины тела сочетается с увеличением длины ноги, при этом у мальчиков 8–13 лет и у девочек 8–11 лет данные показатели сопровождаются удлинением туловища. Основной причиной, по мнению авторов, является малоподвижный образ жизни указанного контингента [2].

Исследование физического развития детей в возрастной группе 5–17 лет юго-западных американских индейцев описывает рост распространенности ожирения среди них в течение 43-летнего периода (с 1965 по 2007 г.) [4].

Происходящие изменения в современном мире выдвинули в число приоритетных такой фактор риска, как снижение двигательной активности детей и подростков. Сочетанное воздействие разнородных факторов риска становится предиктором возникновения ряда различного рода заболеваний неинфекционной природы, проявляющихся позднее, в трудоспособном возрасте [5, 6].

Механизм взаимосвязи двигательной активности и функциональных возможностей организма многократно подтвержден исследованиями прошлых лет, согласно которым функциональное состояние различных органов и систем в каждом возрасте находится в тесной зависимости от работы скелетной мускулатуры. Большинство исследователей в качестве одной из основных причин замедления процессов роста и дисгармоничности физического развития рассматривают гиподинамию [7, 8]². Низкий уровень двигательной активности и нереализованная биологическая потребность в движении могут привести к функциональным, а потом и к органическим поражениям органов и систем, таких как нервная, сердечно-сосудистая, эндокринная и костно-мышечная [9].

Согласно рекомендациям ВОЗ, детям и подросткам 5–17 лет рекомендуется уделять физической активности средней и высокой интенсивности минимум 60 минут в день в течение всей недели, при этом преобладающей должна быть нагрузка с аэробным компонентом. При несоблюдении данных рекомендаций недостаточная физическая активность может способствовать снижению функциональных способностей и резервов организма³. Дети и подростки, которые следуют вышеуказанным рекомендациям, имеют более гармоничное развитие опорно-двигательного аппарата, чем их менее активные сверстники [9].

Однако ученые из Канады установили, что, несмотря на множество данных, свидетельствующих о пользе достаточного уровня физической нагрузки на подрастающий организм, только 12,7% детей Канады поддерживают активность в течение дня на должном уровне [10].

Физическая активность ребенка включает в себя как общую повседневную двигательную активность, так и дополнительные элементы в режиме дня — факультативные занятия в спортивных секциях, организованные занятия физической культурой в школе, а также различные подвижные игры. Спектр физической активности каждого ребенка имеет индивидуальный характер и зависит от соотношения повседневной активности и наличия дополнительных элементов в течение дня.

Значительную часть дня дети 6–17 лет проводят в учреждениях общего среднего образования. Время обучения детей и подростков в школе является периодом активного роста, психического и физического развития, в который растущий организм особенно уязвим для стресс-факторов⁴.

¹ World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.

² Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. ВОЗ, 2010.

³ Там же.

⁴ Кучма В.Р. Руководство по гигиене детей и подростков, медицинскому обеспечению обучающихся в образовательных организациях: модель организации, федеральные рекомендации оказания медицинской помощи обучающимся. М.: ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России; 2016. 610 с.

В силу высокой интенсификации учебного процесса в школе и дома у большинства школьников отмечается развитие гипокинезии, которая может привести к возникновению ряда серьезных изменений в организме. Исследования ученых-гигиенистов свидетельствуют, что до 82–85% дневного времени большинство учащихся находятся в статическом положении (положение сидя). У младших школьников произвольная двигательная деятельность (ходьба, игры) занимает только 16–19% в режиме дня, из них на организованные формы физического воспитания приходится около 1–3%. Двигательная активность на уроке физической культуры компенсирует только 10–15% от естественной потребности в движениях. Достаточный уровень физической активности легче достигается в будние дни при посещении школьных занятий, чем в выходные и каникулы.

Необходимость постоянного мониторинга физической активности детской популяции стала особенно явной при возникновении такой социально-значимой проблемы, как COVID-19.

ВОЗ 11 марта 2020 г. охарактеризовала вспышку вируса COVID-19 как глобальную пандемию⁵. На основании исследований, проведенных во время пандемии, ученые сделали вывод, что дети и подростки менее уязвимы для тяжелых и среднетяжелых форм COVID-19. В связи с этим в отношении молодого поколения наибольшую озабоченность у ученых вызывают вводимые повсеместно ограничительные меры, приводящие к значительным изменениям в повседневной жизни.

В условиях пандемии коронавирусной инфекции существенно усилилось влияние экзогенных факторов на морфофункциональное состояние детской популяции. Введение ограничительных мер, перевод на дистанционную форму обучения, а также отмена всех спортивно-массовых мероприятий, закрытие для посещения спортивных секций — все эти ограничения ведут к развитию физической инертности у детей и подростков, а значит, к потенциальному риску морфофункциональных отклонений.

Данная проблема в настоящее время становится все более актуальной ввиду вариативности ограничительных мер и возможности их повторного применения в современных условиях. Каждая страна вводит ряд мер социальной защиты в зависимости от тяжести эпидемиологической ситуации, сложившейся на ее территории. Все это обусловило интерес к анализу данных исследовательской литературы о состоянии физической активности детей и подростков в условиях пандемии коронавируса.

Согласно данным Роспотребнадзора, за первое полугодие 2020 г. в Российской Федерации зарегистрированы 47 712 случаев COVID-19 у детей (8,4% от общего числа заболевших). Среди них — 23% детей с сопутствующими заболеваниями [11].

Закрытие образовательных учреждений во всем мире не имеет исторических прецедентов. По данным ЮНЕСКО, более 100 стран осуществили закрытие школ в масштабах всей страны. К концу апреля 2020 г. примерно 1,5 млрд детей в возрасте 5–12 лет и подростков в возрасте 13–17 лет во всем мире перешли на дистанционную форму обучения в попытке сдержать глобальную пандемию COVID-19 [12].

Дистанционное обучение, по мнению многих специалистов, дестабилизирует систему образования, но в сложившейся напряженной эпидемиологической ситуации, с целью профилактики распространения инфекции, оно стало единственной возможностью для продолжения обучения и предотвращения полной остановки образовательного процесса.

В своем исследовании ученые из Шанхая представили данные о двигательной активности 2426 детей и подростков 6–17 лет до и во время пандемии. У респондентов резко снизился уровень активности (в среднем с 540 до 105 минут в неделю) после объявления локдауна на территории страны [13]. Аналогичные данные получены учеными из Италии, где в результате проведенного исследования установлено, что введение ограничительных мер привело к снижению уровня двигательной активности у детей на 2,5 часа в неделю [14]. Значительное сокращение физической активности всех видов и увеличение времени просмотра социальных сетей выявлены методом анкетирования учеными из Канады [15].

Большого внимания заслуживают вопросы не только прямого, но и опосредованного воздействия физической инертности на органы и системы организма. Проблемы влияния мер социальной защиты на здоровье детей нашли отражение в работах ученых из Китая, США и Италии. По данным авторов, во время пандемии дети стали меньше времени уделять физической активности и чаще проводить время перед экранами гаджетов, что негативно сказывается на морфофункциональном состоянии детского организма [16].

Как известно, длительное использование информационно-коммуникационных технологий в бюджете времени дня школьников укорачивает такие режимные моменты, как сон и двигательная активность [17]. Согласно данным американских ученых, во время пандемии время, которое дети проводят сидя, увеличилось в среднем на 79 минут в день, а время физической активности уменьшилось на 10 минут в день. Ученые также отмечают тенденцию к увеличению времени, проведенного перед экраном гаджетов, на 97 минут в день [18].

Более ранние исследования показали причинно-следственную связь между нарушениями здоровья подрастающего поколения (миопиями средней и высокой степени, функциональными нарушениями и заболеваниями нервно-психической сферы, нарушениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата, органов слуха), ожирением и частотой использования различных видов электронных устройств [19].

В своем исследовании ученые из Канады провели оценку уровня физической активности у детей с врожденными пороками сердца с помощью счетчика шагов Fitbit. В начале пандемии COVID-19 у детей с ИБС количество шагов за день сократилось на 21–24% от привычного. Авторы утверждают, что ухудшения здоровья детей в перспективе в условиях введенных ограничительных мер можно избежать, если снижение физической активности во время пандемии будет носить кратковременный характер.

Однако уже на данном этапе важно понять и смоделировать результаты долгосрочного влияния значительного снижения физической активности на здоровье детской популяции, если нынешние ограничительные социальные меры необходимо будет поддерживать на протяжении нескольких месяцев [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая физическая активность является управляемым фактором риска, оказывающим влияние на состояние здоровья детей. Анализ научно-методической литературы по проблеме двигательной активности детей позволил установить недостаток материала по состоянию активности детей в условиях пандемии. По данным немногочисленных исследований ученых разных стран, изменение привычного образа жизни

⁵ World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. 2020.

в условиях используемых санитарно-гигиенических мероприятий в отношении детей и подростков сопровождается физической инертностью и может привести к функциональным нарушениям органов и систем.

Принимая во внимание все вышеизложенное, мы можем говорить о том, что в условиях глобальной пандемии COVID-19

необходим поиск наиболее эффективных методов поддержания должного уровня физической активности детей и подростков, таких, например, как дополнительные двигательные занятия дома или на природе, а также сокращение времени использования информационно-коммуникационных технологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яцун С.М., Соколова И.А., Лулева Н.В. Физическое развитие как объективный показатель состояния здоровья обучающихся. Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2017; 19(2). [Yatsun S.M., Sokolova I.A., Luneva N.V. Physical development as objective indicator of the health status. On line Scientific and Educational Bulletin "Health and Education Millennium". 2017; 19(2). (in Russian)]
2. Бокарева Н.А., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю. и др. Гигиеническая характеристика медико-социальных факторов и образа жизни современных московских школьников. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 5(266): 33–6. [Bokareva N.A., Skoblina N.A., Milushkina O.Yu. et al. Hygienic characteristics of medico-social factors and lifestyle of modern Moscow schoolchildren. Public Health and Life Environment. 2015; 5(266): 33–6. (in Russian)]
3. Онищенко Г.Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения России. Гигиена и санитария. 2008; 2: 72–7. [Onishchenko G.G. Provision of Russia's pediatric population with sanitary-and-epidemiological well-being. Hygiene and Sanitation. 2008; 2: 72–7. (in Russian)]
4. Vijayakumar P., Wheelock K.M., Kobes S. et al. Secular changes in physical growth and obesity among southwestern American Indian children over four decades. *Pediatr. Obes.* 2018; 13(2): 94–102. DOI: 10.1111/ijpo.12199
5. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. и др. Лонгитудинальные исследования физического развития школьников г. Москвы (1960-е, 1980-е, 2000-е гг.). В кн.: Баранов А.А., Кучма В.Р., ред. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сборник материалов. Вып. VI. М.: Педиатр; 2013: 32–44. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A. et al. Longitudinal studies of the physical development of schoolchildren in Moscow (1960s, 1980s, 2000s). In: Baranov A.A., Kuchma V.R., eds. Physical development of children and adolescents in the Russian Federation. Sourcebook. Issue VI. M.: Pediatr; 2013: 32–44. (in Russian)]
6. Филиппова Т.А., Верба А.С. Физическое развитие и состояние здоровья детей на рубеже дошкольного и младшего школьного возраста. Новые исследования. 2013; 4: 145–58. [Philippova T.A., Verba A.S. Health and physical development of children at the turn of preschool and early school age. *New Study.* 2013; 4: 145–58. (in Russian)]
7. Скоблина Н.А., Федотов Д.М., Милушкина О.Ю. и др. Характеристика физического развития детей и подростков Архангельска и Москвы: исторические аспекты. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: медико-биологические науки. 2016; 2: 110–22. [Skoblina N.A., Fedotov D.M., Milushkina O.Yu. et al. Characteristics of physical development in children and adolescents living in Arkhangelsk and Moscow: historical aspects. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University.* 2016; 2: 110–22. (in Russian)]. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.110
8. Степанова Л.А., Маркова С.В., Аммосова А.М. и др. Физическое развитие и двигательная активность современных школьников, проживающих в сельской местности Республики Саха (Якутия). Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: медицинские науки. 2018; 2(11): 38–43. [Stepanova L.A., Markova S.V., Ammosova A.M. et al. Physical development and motor activity in modern schoolchildren living in rural districts of the Republic of Sakha (Yakutia). *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences.* 2018; 2(11): 38–43. (in Russian)]

9. Carson V., Chaput J.P., Janssen I. et al. Health associations with meeting new 24-hour movement guidelines for Canadian children and youth. *Prev. Med.* 2017; 95: 7–13. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.12.005
10. Rhodes R.E., Spence J.C., Bery T. et al. Parental support of the Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: prevalence and correlates. *BMC Public Health.* 2019; 19(1): 1385. DOI: 10.1186/s12889-019-7744-7
11. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12 – April 2, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(14): 422–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
12. Couzin-Frankel J., Vogel G. School openings across globe suggest ways to keep coronavirus at bay, despite outbreaks. *Science.* 2020; 369: 241–5
13. Fegert J.M., Vitiello B., Plener P.L. et al. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2020; 14: 20. DOI: 10.1186/s13034-020-00329-3
14. Pietrobello A., Pecoraro L., Ferruzzi A. et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(8): 1382–5. DOI: 10.1002/oby.22861
15. Moore S.A., Faulkner G., Rhodes R.E. et al. Impact of the COVID-19 virus outbreak on movement and play behaviours of Canadian children and youth: a national survey. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2020; 17(1): 85. DOI: 10.1186/s12966-020-00987-8
16. Chen P., Mao L., Nassis G.P. et al. Returning Chinese school-aged children and adolescents to physical activity in the wake of COVID-19: actions and precautions. *J. Sport Health Sci.* 2020; 9(4): 322–4. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.04.003
17. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Татаринчик А.А. и др. Место гаджетов в образе жизни современных школьников и студентов. Здоровье населения и среда обитания. 2017; 7(292): 41–3. [Skoblina N.A., Milushkina O.Yu., Tatarinchik A.A. et al. The place of gadgets in the life of modern schoolchildren and students. *Public Health and Life Environment.* 2017; 7(292): 41–3. (in Russian)]. DOI: 10.35627/2219-5237/2017-292-7-41-43
18. Burkart S., Parker H., Weaver R.G. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on elementary schoolers' physical activity, sleep, screen time and diet: a quasi-experimental interrupted time series study. *Pediatr. Obes.* 2022; 17(1): e12846. DOI: 10.1111/ijpo.12846
19. Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А., Маркелова С.В. и др. Оценка рисков здоровью школьников и студентов при воздействии обучающих и досуговых информационно-коммуникационных технологий. Анализ риска здоровью. 2019; 3: 135–43. [Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., Markelova S.V. et al. Assessing health risks for schoolchildren and students caused by exposure to educational and entertaining information technologies. *Health Risk Analysis.* 2019; 3: 135–43. (in Russian)]. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.16
20. Hemphill N.M., Kuan M.T.Y., Harris K.C. Reduced physical activity during COVID-19 pandemic in children with congenital heart disease. *Can. J. Cardiol.* 2020; 36(7): 1130–4. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.04.038
21. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(4): 420–2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

Поступила / Received: 15.12.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.01.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АСЛ-0	— антистрептолизин 0
АТФ	— аденозинтрифосфат
БАД	— биологически активная добавка
в/в	— внутривенно
в/м	— внутримышечно
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИФА	— иммуноферментный анализ
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма
ЛФК	— лечебная физкультура
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция

ОРЗ	— острое респираторное заболевание
СД	— сахарный диабет
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФК	— функциональный класс
ФНО	— фактор некроза опухоли
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	— центральная нервная система
ЦЦП	— циклический цитруллинсодержащий пептид
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
BE	— base excess (дефицит оснований)
СРБ	— С-реактивный белок
HLA	— human leukocyte antigen (лейкоцитарный антиген человека)
Ig	— иммуноглобулин
pCO ₂	— парциальное давление углекислого газа
SDS ₂	— standard deviation score (коэффициент стандартного отклонения)