

ПЕДИАТРИЯ

DOCTOR.RU PEDIATRICS

Авторы номера

Козлов Р.С.
Геппе Н.А.
Галимзянов Х.М.
Блохин Б.М.
Продеус А.П.
Царькова С.А.
Аракельян Р.С.
Суменко В.В.
Джумагазиев А.А.
Кусельман А.И.
Файзуллина Р.М.
Федоров И.А.
Рыбакова О.Г.
Соловьева И.Л.
Безрукова Д.А.
Павлинова Е.Б.
Сафонова Т.И.
Кулагина В.В.
Попова Л.Ю.
Райский Д.В.
и другие

Елена Николаевна Байбарина

Интервью с профессором, директором
Департамента медицинской помощи детям
и службы родовспоможения Министерства
здравоохранения Российской Федерации
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 5 (160), 2019

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Педиатрия № 5 (160), 2019

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ: 5-летний 2017 — 0,402

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

Научные редакторы
Алмакин О.И., д. м. н., профессор
Баранова А.М., д. м. н., профессор
Дронов И.А., к. м. н., доцент
Ильenkova Н.А., д. м. н., профессор
Мещеряков В.В., д. м. н., профессор
Эрдес С.И., д. м. н., доцент

Директор журнала
Антониади Е.Г.

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

Реклама
sales@journaldoctor.ru

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

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

Фото
на первой обложке, с. 4 из личного архива Байбариной Е.Н.,
на с. 38–40 из архива «Доктор.Ру»

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

■ — на правах рекламы

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

Издание зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г.), зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

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

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

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

Отпечатано в ООО «Юнион Принт». Периодичность: 12 номеров в год. Тираж Print-версии: 5 000 экз. Digital-распространение: ~ 3 000 адр.

На сайте <https://journaldoctor.ru> и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присваивается DOI

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ
№ 5 (160), 2019

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Профессор Е.Н. Байбарина: «Российская педиатрия всегда отличалась профилактической направленностью»

ПЕДИАТРИЯ

- 6–10 **Инновационный подход к диагностике бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом**
Павлинова Е.Б., Геппе Н.А., Малышев В.С., Киришина И.А., Сафонова Т.И., Мингаирова А.Г.
- 11–14 **Маркеры транзиторного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей**
Савенкова Н.Д., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Райский Д.В.
- 15–18 **Лечение кашля при острых респираторных заболеваниях у детей**
Блохин Б.М., Лобушкова И.П.
- 19–22 **Синдром постназального затекания слизи у детей: что рекомендовать?**
Кулагина В.В.
- 23–26 **Фагоцитоз и гуморальный иммунитет у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа**
Галич Е.Н., Соловьева И.Л., Кусельман А.И., Соловьева А.А., Закураева К.А., Ланков В.А.
- 27–29 **Клинические и эпидемиологические особенности малярии у детей в Астраханской области**
Аракельян Р.С., Галимзянов Х.М., Коннова О.В., Шендо Г.Л., Войнова Л.Е.
- 30–32 **Клинический случай артрогриппоза у новорожденного**
Попова Л.Ю., Воропаев И.В., Уколова Е.С., Лихограй Л.И., Дробинина А.В.
- 34–37 **Периоперационная антибиотикопрофилактика при открытых травмах кисти у детей**
Гордиенко И.И., Цап Н.А.

СИМПОЗИУМ

Антибиотикорезистентность — проблема здравоохранения или конкретного врача?

- 38 **Антибиотикорезистентность в педиатрии: проблемы и пути решения**
Солдатова И.Г.
- 38–39 **Антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций**
Козлов Р.С.
- 39–40 **Практические подходы к рациональной антибиотикотерапии и иммунопрофилактике**
Продеев А.П.
- 40 **Возможности преодоления антибиотикорезистентности в амбулаторной педиатрической практике при ведении детей с острым тонзиллитом/фарингитом**
Царькова С.А.

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- 41–46 **Характеристика микрофлоры полости рта у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом**
Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Вивтаненко Т.В., Суменко В.В., Исламгулова К.Ж.
- 47–51 **Персистирование эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы в дошкольном возрасте**
Федоров И.А., Рыбакова О.Г.
- 52–55 **Компьютерные технологии для своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей**
Файзуллина Р.М., Самигуллина Н.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

59–60 ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

INTERVIEW

- 4–5 **Professor E.N. Baybarina:** “Russian paediatrics has always been preventive”

PEDIATRICS

- 6–10 **An Innovative Approach to the Diagnosis of Bronchial Obstruction Syndrome in Children with Cystic Fibrosis**
E.B. Pavlinova, N.A. Geppé, V.S. Malyshev, I.A. Kirshina, T.I. Safonova, A.G. Mingairova
- 11–14 **Markers of Transient and Persistent Bronchial Obstruction Syndrome Phenotype in Children**
N.D. Savenkova, A.A. Djumagaziev, D.A. Bezrukova, D.V. Raiskiy
- 15–18 **Cough Treatment in Acute Respiratory Diseases in Children**
B.M. Blokhin, I.P. Lobushkova
- 19–22 **Postnasal Drip Syndrome in Children. Recommendations**
V.V. Kulagina
- 23–26 **Phagocytosis and Antibody Mediated Immunity in Children Infected with Human Herpes Virus 6**
E.N. Galich, I.L. Solovyeva, A.I. Kuselman, A.A. Solovyeva, K.A. Zakuraeva, V.A. Lankov
- 27–29 **Clinical and Epidemiological Features of Malaria in Children in Astrakhan Region**
R.S. Arakelyan, Kh.M. Galimzyanov, O.V. Konnova, G.L. Shendo, L.E. Voynova
- 30–32 **Clinical Case: Infant Arthrogyposis**
L.Yu. Popova, I.V. Voropaev, E.S. Ukolova, L.I. Likhogray, A.V. Drobinina
- 34–37 **Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Open Hand Injuries in Children**
I.I. Gordienko, N.A. Tsap

SYMPOSIUM

- Antibiotic Resistance: is it a Problem of the Healthcare System or of a Particular Physician?**
- 38 **Antibiotic Resistance in Paediatrics: Problems and Solutions**
I.G. Soldatova
- 38–39 **Antibiotic Resistance of Major Activators of Community-acquired Respiratory Infections**
R.S. Kozlov
- 39–40 **Practical Approaches to Sustainable Antibiotic Treatment and Immunologic Prophylaxis**
A.P. Prodeus
- 40 **Ways to Override Antibiotic Resistance in Outpatient Paediatrics When Following Up Children with Acute Tonsillitis / Pharyngitis**
S.A. Tsarkova

ALLERGOLOGY

- 41–46 **Characteristics of Oral Cavity Microflora in Children with Bronchial Asthma and Atopic Dermatitis**
L.Yu. Popova, G.D. Alemanova, T.V. Vityanenko, V.V. Sumenko, K.Zh. Islamgulova
- 47–51 **Persistence of the Eosinophilic Phenotype in Preschool Children with Mild Bronchial Asthma**
I.A. Fedorov, O.G. Rybakova
- 52–55 **Computer Technologies for Timely Diagnostics of Bronchial Asthma in Children**
R.M. Faizullina, N.V. Samigullina

56 LIST OF ABBREVIATIONS

59–60 MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Pediatrics
No. 5 (160), 2019

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
5-year impact factor (2017): 0.402

Editor-in-Chief
Doctor.Ru Pediatrics
N.A. Geppé, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:
O.I. Admakin, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.M. Baranova, Professor, Doctor of Medical Sciences
I.A. Dronov, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences
N.A. Ilyenkova, Professor, Doctor of Medical Sciences
V.V. Mescheryakov, Professor, Doctor of Medical Sciences
S.I. Erdes, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director
E.G. Antoniadi

Medical Counselor
O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences

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

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

Journal layout and color scheme
E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos
Front cover and page 4: Courtesy of the author
Pages 38–40: come from Doctor.Ru archive

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

■ This is paid promotional information

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

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

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

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

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

Printed by: Union Print LLC
Frequency: 12 issues a year
Circulation of the printed version: 5,000 copies
Digital distribution: approx. 3,000 emails

Full texts of our articles are available at <https://journaldoctor.ru> and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Антиониади Е.Г., г. Москва; **Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малывин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Ар्यों В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва
Вёрткин А.Л., д. м. н., профессор, г. Москва
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Фитце И., д. м. н., профессор, Германия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар

■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Тиганов А.С., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ ПЕДИАТРИЯ

Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Дронов И.А., к. м. н., доцент, г. Москва
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

E.G. Antoniadis, N.A. Geppel, Yu.A. Karpov, L.V. Luss, A.G. Mal'yavin, I.N. Pasechnik, A.N. Razumov, M.B. Khamoshina, E.I. Shmelev, P.L. Shcherbakov

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology

T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. Korotky, R.V. Petrov, V.A. Revyagina, L.P. Sizyagina

Anesthesiology and Critical Care Medicine

Medical Rehabilitation
V.V. Arkov, R.R. Gubaidullin, A.V. Kochetkov, A.M. Ovechkin, D.N. Protsenko, M.A. Rassulova, E.A. Turova

Gastroenterology

I.G. Bakulin, D.S. Bordin, V.V. Veselov, A.M. Nepochipai, M.F. Osipenko, Yu.G. Starikov,

V.V. Tsukanov, A.A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

Gynecology and Endocrinology

E.N. Andreeva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov, N.A. Petunina, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva, V.N. Serov, L.V. Suturina, I.F. Fatkullin, M.V. Shestakova

Cardiology Internal Medicine

S.N. Avdeev, V.A. Akseyonova, O.I. Boeva, O.L. Bokeria, E.Yu. Vasilieva, A.L. Vyorkin, G.P. Guens, M.M. Il'kovich, A.L. Kalinkin, E.P. Karpova, I.V. Maev, V.I. Mazurov,

A.I. Martynov, I.V. Misnikova, I.E. Stepanyan, I. Fietze, I.E. Chazova, N.E. Tchernehovskaya, M.A. Shkolnikova, L.V. Shulzhenko

Neurology and Psychiatry

E.I. Gusev, M.M. Oadinak, A.S. Tiganov, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

Pediatrics

S.V. Belmer, A.V. Gorelov, I.A. Dronov, T.V. Zabolotskih, L.V. Kozlova, E.G. Kondyurina, I.Ya. Kon', E.F. Lukushkina, A.B. Malakhov, N.S. Podtchernyaeva, V.A. Revyagina, V.M. Studenikin, V.K. Tatochenko, M.Yu. Shcherbakova

«Российская педиатрия всегда отличалась профилактической направленностью»



Байбарина Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автор 294 научных трудов, среди которых первая в России монография по перинатальному аудиту. Имеет 7 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Награждена премиями Правительства Российской Федерации в области науки и техники, лучшим врачам России «Призвание».

— Уважаемая Елена Николаевна, в 2017 году Президент Российской Федерации подписал Указ «Десятилетие детства в России». Что можно сказать о здоровье наших детей и что планируется сделать в рамках реализации Указа для сохранения здоровья юных граждан страны?

— Если говорить о состоянии здоровья юных граждан России, то этот показатель стабилен — в последние годы около 85% имеют 1-ю и 2-ю группы здоровья, то есть они практически здоровы. Отмечу, что только в нашей стране дети в зависимости от состояния здоровья делят на пять групп: к 1-й относят абсолютно здоровых несовершеннолетних без факторов риска; ко 2-й — с некоторыми функциональными и морфофункциональными нарушениями; к 3-й — с хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии; к 4-й — с хроническими заболеваниями в активной стадии; к 5-й — с тяжелыми хроническими заболеваниями, выраженным нарушением функций органов и систем организма. Российская педиатрия всегда отличалась профилактической направленностью. И такое деление на группы здоровья позволяет особое внимание уделять выявлению факторов риска и транзиторных состояний.

Важнейшее масштабное мероприятие по раннему выявлению заболеваний и факторов риска их развития — профилактические осмотры, которые помогают не только обнаруживать изменения в состоянии ребенка, но и своевременно принимать меры для предупреждения

ухудшения здоровья. В 2018 году профилактические осмотры прошли более 27 миллионов детей. С учетом особенностей физиологического развития и возраста несовершеннолетних действующим приказом Минздрава четко определено, какие специалисты проводят осмотры. Особое внимание уделяется осмотрам детей первого года жизни, которых осматривают в течение этого периода ежемесячно.

План реализации «Десятилетия детства» предусматривает далеко не только медицинские аспекты. Важными направлениями являются повышение благо-

роvanного подхода, предиктивности (Способность предвидения и предупреждения развития заболеваний. — Прим. ред.), а также партисипативности (От англ. participation — участие. — Прим. ред.). Таким образом, формируется модель, при которой не только врач отвечает за здоровье пациента, но и сам пациент начинает осознавать ответственность за собственное здоровье, приобретает навыки ведения здорового образа жизни (правильное питание, физическая активность). В случаях с детьми этого можно достичь взаимодействием педиатра с ребенком и его семьей.

«Развитие отечественной медицины идет в направлении персонифицированного подхода, предиктивности, а также партисипативности»

состояния семей с детьми, развитие современной инфраструктуры детства, всестороннее образование и культурное развитие детей и другие.

Направление «Здоровый ребенок» включает профилактику аборт, реализацию мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, развитие медицинской реабилитации детей, формирование долгосрочной комплексной программы фундаментальных и поисковых научных исследований в сфере охраны здоровья детей и профилактики детской инвалидности, расширение Национального календаря профилактических прививок и многое другое.

Развитие отечественной медицины идет в направлении персонифици-

— Во всех ли регионах России обеспечен одинаковый доступ к необходимой квалифицированной медицинской помощи?

— Россия — уникальная страна с низкой плотностью населения на огромных территориях. Понятно, что в таких условиях обеспечить одинаковый доступ к медицинской помощи крайне сложно. Благодаря трехуровневой системе оказания медицинской помощи, маршрутизации, повышению транспортной доступности выравнивается качество оказания медицинской помощи всем гражданам страны независимо от места проживания. Медицинские организации первого уровня, где оказывается первичная медико-санитарная помощь, должны быть расположены недалеко

от места проживания людей. Они оказывают помощь при наиболее частых заболеваниях, проводят профилактические осмотры, вакцинацию; медицинские организации второго уровня — это городские, центральные районные больницы, где оказывают уже более сложные виды помощи, а учреждения третьего уровня осуществляют сложную специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь. Обычно это областные, краевые, республиканские больницы, федеральные центры. Маршрутизация заключается в том,

«Если раньше считали чудом, что выжил новорожденный массой 1000 граммов., то в настоящее время в крупных перинатальных центрах третьего уровня удается сохранить жизнь, здоровье, в том числе и зрение, большинству малышей с массой менее 700 граммов»

чтобы пациенты, нуждающиеся в помощи того или иного уровня сложности, были доставлены именно в то учреждение, где им будет оказана надлежащая медицинская помощь, чтобы пациенты с различными нозологиями были вовремя госпитализированы в соответствующие лечебные учреждения. Например, беременных с выраженной патологией до родов доставляют в региональные перинатальные центры.

Для того чтобы обеспечить медицинскую помощь жителям отдаленных деревень, приобретают мобильные медицинские комплексы высокой проходимости, оснащенные необходимым оборудованием (маммографом, флюорографом, ультразвуковым аппаратом, электрокардиографом и так далее). Минимум два раза в год бригады врачей-специалистов выезжают в такие населенные пункты и проводят осмотры жителей, назначают амбулаторное лечение или направляют в стационар.

В Минздраве создана геоинформационная система, которая предоставляет данные о том, сколько людей проживает в конкретном населенном пункте, какая дорога идет туда — грунтовая или с твердым покрытием — и даже сколько потребуется времени для проезда на автомобиле или прохода пешком до ближайшего лечебного учреждения. Это позволяет регионам четко планировать потребность в дополнительном обеспечении медицинской помощью своего населения.

— Вы говорили об учреждениях третьего уровня. К ним относятся

и перинатальные центры, в которых обеспечивается выживание новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. Насколько возможности этих центров и достижения современной перинатологии позволяют снизить детскую инвалидность у этих новорожденных?

— При выхаживании недоношенных и глубоко недоношенных детей работает правило «золотого часа», в этом процессе любое действие чрезвычайно важно, ведь малейшая ошибка может стоить здоровья новорожденному. Конечно,

процент инвалидности среди глубоко недоношенных детей во всем мире гораздо выше, чем у малышей, появившихся на свет в срок. Лет двадцать назад даже в лучших клиниках до 40% детей с экстремально низкой массой тела становились инвалидами. Сегодня этот показатель составляет не более 15%. Если раньше считали чудом, что выжил новорожденный массой 1000 граммов (слепота была наиболее частым осложнением у таких детей), то в настоящее время в крупных перинатальных центрах третьего уровня удается сохранить жизнь, здоровье, в том числе и зрение, большинству малышей с массой менее 700 граммов. Это огромное достижение современной перинатологии.

«Родители должны ответственно относиться к здоровью своего ребенка... проводить профилактические процедуры, в том числе вакцинацию, формировать навыки активного и здорового образа жизни»

Безусловно, таким детям нужны развивающий уход и реабилитационные мероприятия, который начинаются с первых минут жизни. В инкубаторе новорожденных укладывают с помощью специальных валиков, обеспечивая правильное положение тела и предупреждая возникновение в последующем контрактур мышц, делают массаж. С малышом общается мама. После выписки ребенка наблюдает невролог, проводят занятия логопеды, дефектологи.

20 февраля 2019 года Президент РФ Владимир Владимирович Путин

во время выступления с ежегодным Посланием Федеральному собранию РФ дал поручение построить еще два детских федеральных реабилитационных центра, отвечающих мировым стандартам, в дополнение к уже строящемуся.

— В последнее время все больше родителей отказываются от вакцинации детей, объясняя отказ высокой степенью риска для их здоровья. Насколько важны профилактические прививки и можно ли ими пренебречь?

— Аргументы антивакцинального лобби не выдерживают никакой критики, они антинаучны и приносят вред.

Создание новых вакцин — чрезвычайно сложная и дорогостоящая процедура. Государство не будет тратить огромные средства на создание и закупку вакцин, расширять Национальный календарь прививок без крайней необходимости. Хочу подчеркнуть, что вакцинируют от болезней, представляющих серьезную угрозу жизни и здоровью человека, от заболеваний, которые могут привести к инвалидности. Отказ родителей от вакцинации — это риск того, что ребенок может тяжело заболеть, стать инвалидом и даже умереть! Сейчас в различных странах Европы наблюдаются вспышки кори, что связано прежде всего с массовым отказом родителей от прививок.

Очень часто ставят в пример состояние здравоохранения в экономически развитых странах. Во многих из них отказ от прививок, если нет медицинских противопоказаний, даже не обсуждается. Насколько я знаю, в Швейцарии,

Италии вакцинация обязательна, непривитого ребенка не возьмут ни в детский сад, ни в школу.

Родители должны ответственно относиться к здоровью своего ребенка и не только правильно кормить и одевать его, но и проводить профилактические процедуры, в том числе вакцинацию, формировать навыки активного и здорового образа жизни для того, чтобы он рос здоровым и счастливым.

Специально для *Доктор.Ру*
Шемчук И.В.



Инновационный подход к диагностике бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом

Е.Б. Павлинова¹, Н.А. Геппе², В.С. Малышев³, И.А. Киришина¹, Т.И. Сафонова⁴, А.Г. Мингаирова¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

³ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Московский энергетический институт»

⁴ БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск

Цель исследования: установить диагностическую информативность компьютерной бронхофонографии для выявления вентиляционных нарушений при муковисцидозе у детей.

Дизайн: выборочное когортное одномоментное исследование.

Материалы и методы. Обследовано 25 детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 6 до 17 лет. Пациентам проведены спирометрия, компьютерная бронхофонография, компьютерная томография; тяжесть течения заболевания оценена по шкале Швахмана — Брасфильда.

Результаты. Чувствительность компьютерной бронхофонографии в выявлении бронхиальной обструкции составила 69% при 100%-ной специфичности. Повышение акустического компонента работы дыхания в диапазоне высоких частот (АРД₂) более 0,2 мкДж было связано с неполной obturацией просвета дыхательных путей густой мокротой. При тяжелом течении заболевания на фоне выраженного мукостаза, перекрытия просвета дыхательных путей мокротой и «гашения» звуковых сигналов АРД₂ соответствовал норме.

На основании наличия отрицательной корреляции между АРД₂ и итоговым баллом по шкале Швахмана — Брасфильда разработана компьютерная программа Prognosis, позволяющая оценивать степень тяжести бронхиальной обструкции у лиц с невозможностью проведения спирометрии. При применении этой программы чувствительность компьютерной бронхофонографии повысилась до 80%.

Заключение. Компьютерная бронхофонография может быть использована для диагностики вентиляционных нарушений при муковисцидозе.

Ключевые слова: компьютерная бронхофонография, муковисцидоз.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Павлинова Е.Б., Геппе Н.А., Малышев В.С., Киришина И.А., Сафонова Т.И., Мингаирова А.Г. Инновационный подход к диагностике бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-6-10



An Innovative Approach to the Diagnosis of Bronchial Obstruction Syndrome in Children with Cystic Fibrosis

E.B. Pavlinova¹, N.A. Geppe², V.S. Malyshev³, I.A. Kirshina¹, T.I. Safonova⁴, A.G. Mingairova¹

¹ Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 12 Lenin Str., Omsk, Russian Federation 644099

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2/4 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119435

³ National Research University "Moscow Power Engineering Institute"; 17-L-502, Krasnokazarmennaya Str., Moscow, Russian Federation 111250

⁴ Omsk Regional Paediatric Hospital; 77 Kuybyshev Str., Omsk, Russian Federation 644001

Study Objective: To identify the diagnostic information capacity of computer-aided bronchophonography in diagnostics of ventilative disorders in cystic fibrosis.

Study Design: Cohort cross-sectional sampling study.

Materials and Methods: 25 children with cystic fibrosis at the age of 6 to 17 years old were examined. Patients underwent spirometry, computer-aided bronchophonography, computer-aided tomography; their condition severity was assessed using Schwachman – Brasfield scale.

Study Results: Computer-aided bronchophonography sensitivity in bronchial obstruction diagnosing was 69% with 100% specificity. Increase in the acoustic component of high-frequency breathing of over 0.2 μJ was associated with partial obstruction of air passages with

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. E-mail: geppe@mail.ru

Киришина Ирина Алексеевна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 1020-1148. E-mail: kirshina-irina@mail.ru

Малышев Владимир Серафимович — к. т. н., д. б. н., профессор кафедры инженерной экологии и охраны труда ФГБОУ ВО «НИУ «МЭИ». 111250, г. Москва, ул. Красноказарменная, д. 17, корп. Л, Л-502. E-mail: MalyshevVS@mpei.ru

Мингаирова Александра Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 2712-9566. E-mail: mingairova1@yandex.ru

Павлинова Елена Борисовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 3129-9420. E-mail: 123elena@mail.ru

Сафонова Татьяна Ивановна — заведующая пульмонологическим отделением БУЗ ОО ОДКБ. 644001, г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77. eLIBRARY.RU SPIN: 3917-6615. E-mail: tatyanasafonova66@mail.ru

thick sputum. In severe cases with marked mucostasis, air passages obstruction with sputum and acoustical signal damping, high-frequency breathing was normal.

As a result of negative correlation between the high-frequency breathing and final score according to Schwachman – Brasfield scale, Prognosis application was developed which allows assessing severity of bronchial obstruction in patients who cannot tolerate spirometry. The application resulted in increase in bronchophonography sensitivity to 80%.

Conclusion: Computer-aided bronchophonography may be used in diagnosing ventilative disorders in cystic fibrosis.

Keywords: computer-aided bronchophonography, cystic fibrosis.

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

For reference: Pavlinova E.B., Geppe N.A., Malyshev V.S., Kirshina I.A., Safonova T.I., Mingairova A.G. An Innovative Approach to the Diagnosis of Bronchial Obstruction Syndrome in Children with Cystic Fibrosis. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-6-10

В настоящее время муковисцидоз остается актуальной проблемой педиатрии. Тяжесть заболевания определяется преимущественно степенью поражения органов дыхания [1], поэтому у данной категории больных первоочередное значение приобретает мониторинг респираторной функции. Компьютерная бронхофонография способна выявлять признаки бронхиальной обструкции у детей любого возраста, в том числе у новорожденных, что является одним из основных преимуществ метода [2–4].

С помощью компьютерной бронхофонографии установлено, что акустические характеристики дыхания при муковисцидозе имеют свои особенности. Акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне (APD_2) у больных муковисцидозом при наличии бронхиальной обструкции повышается существенно меньше, чем у детей в приступном периоде бронхиальной астмы или у пациентов с обструктивным бронхитом, что обусловлено различными механизмами развития заболеваний [4, 5]. Исходя из вышеизложенного, необходимо установить, с какими структурными изменениями органов дыхания ассоциировано повышение APD_2 сверх нормальных значений. Легкое и среднетяжелое течение муковисцидоза характеризуется постепенным нарастанием APD_2 , тогда как у тяжелых больных его величины не превышают нормы [3].

В настоящий момент остается нерешенной проблема идентификации и адекватной интерпретации ложноотрицательных результатов компьютерной бронхофонографии у тяжелых больных. С другой стороны, с помощью компьютерной бронхофонографии можно провести только качественную диагностику обструктивных нарушений при муковисцидозе — оценить степень их тяжести не представляется возможным. Однако установлено наличие отрицательной корреляции между APD_2 и $ОВФ_1$ — основным маркером нарушения бронхиальной проходимости по данным спирографии [6]. Вероятно, продолжение исследований в этой области позволит решить данный вопрос.

Цель исследования: установить диагностическую информативность компьютерной бронхофонографии для выявления вентиляционных нарушений при муковисцидозе у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено выборочное когортное одномоментное исследование. Работа выполнена на базе центра муковисцидоза пульмонологического отделения Омской областной детской клинической больницы.

Критерии включения: дети с муковисцидозом обоего пола, наблюдавшиеся в центре муковисцидоза г. Омска; возраст 6–17 лет; стадия ремиссии легочного процесса; получение информированного согласия пациентов, их родителей или иных законных представителей на исследование. С учетом критериев включения, были обследованы все больные муковисцидозом данного возраста ($n = 25$).

У всех участников исследования оценивалось клинико-функциональное состояние органов дыхания с проведением спирографии, компьютерной бронхофонографии, компьютерной томографии, а также с подсчетом суммарного балла по шкале Швахмана — Брасфильда. Наличие и степень тяжести бронхиальной обструкции определяли с помощью спирографии согласно клиническим рекомендациям [7]. При качественной оценке функции легких методом компьютерной бронхофонографии обструкцию констатировали в случае повышения APD_2 более 0,2 мкДж [2]. Клиническое состояние больных характеризовала шкала Швахмана — Брасфильда, результаты интерпретировали в соответствии с известным подходом [8]. При анализе снимков и протоколов компьютерной томографии учитывали наиболее характерные для муковисцидоза изменения: наличие бронхоэктазов, мукоидных пробок, «воздушных ловушек», фиброателектазов, а также косвенных признаков бронхиолита — симптома «дерево в почках» либо Y-образных структур.

Для статистической обработки данных применялись пакеты прикладных программ Statistica (версия 6.1), NCSS 2004 и Microsoft Office Excel 2007. Количественные признаки были представлены в виде $Me [Q_L; Q_U]$, где Me — медиана, Q_L и Q_U — нижний и верхний квартили соответственно. Сравнение двух независимых переменных осуществляли с помощью критерия Манна — Уитни, при сравнении трех и более переменных использовали критерий Краскела — Уоллиса. Направление и силу связи между явлениями определяли с применением коэффициента корреляции Спирмена (r). При всех статистических расчетах критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05. Диагностическую ценность прогностической модели устанавливали посредством построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней.

Работа одобрена этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 58 от 14.11.2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое состояние у большинства детей ($n = 13$; 52,0%) было расценено как среднетяжелое, в то же время практически каждый четвертый ребенок старше 6 лет ($n = 6$; 24,0%) набрал 40 баллов и менее, что говорило о тяжелом течении заболевания. Хорошее либо удовлетворительное состояние в возрастной группе 6–17 лет регистрировалось реже: у 4 (16,0%) и 2 (8,0%) детей соответственно.

Медиана $ОВФ_1$ в исследуемой выборке составила 72,0% [56,0; 90,0]. При оценке степени выраженности вентиляционных нарушений у каждого третьего больного ($n = 9$; 36,0%) отмечено соответствие функционального состояния органов дыхания нормальным значениям. Бронхиальная обструкция легкой степени была выявлена у 4 (16,0%)

детей, по 4 человека имели комбинированную вентиляционную недостаточность с преобладанием обструкции умеренной, среднетяжелой и тяжелой степени соответственно. Снижение величины $ОФВ_1$ было наиболее ранним маркером нарушений вентиляции.

При проведении компьютерной бронхофонографии медиана $АРД_2$ составила 0,169 [0,073; 0,294] мкДж, что соответствовало норме. Была отмечена средняя чувствительность метода — 69%, в то же время он характеризовался 100%-ной специфичностью. Ложноотрицательные результаты исследования были получены в 5 случаях: у 2 пациентов с легкими и 3 детей с тяжелыми вентиляционными нарушениями.

Вследствие хронического прогрессирующего течения заболевания, по данным компьютерной томографии у больных определялись множественные признаки поражения органов дыхания. Наиболее частой находкой были бронхоэктазы, часть из них с заполненным содержимым просветом. Более чем у половины пациентов выявлялись неравномерность пневматизации как отражение бронхиальной обструкции и косвенные признаки бронхоиолита. Несмотря на полиморфность рентгенологической картины, статистически значимое повышение $АРД_2$ ассоциировалось только с регистрацией мукостаза: при сравнении с отсутствием мукостаза $p < 0,01$ (табл.). В то же время мукоидные пробки, скопление мокроты в просвете бронхоэктаза определялись более чем у половины пациентов с бронхоэктазами ($n = 10$; 55,6%) и практически в каждом третьем случае «воздушных ловушек» ($n = 9$; 64,3%).

Таблица

Изменения акустического компонента работы дыхания в диапазоне высоких частот ($АРД_2$) в зависимости от структурного поражения легких

Состояние легких	Число наблюдений	$АРД_2$, мкДж, Me [Q _L ; Q _U]	P
Пневматизация: • не изменена • повышена • неравномерная	6 5 14	0,057 [0,016; 0,101] 0,168 [0,119; 0,169] 0,282 [0,119; 0,309]	0,053*
Бронхоэктазы: • наличие • отсутствие	18 7	0,220 [0,119; 0,297] 0,073 [0,034; 0,265]	0,074**
Признаки мукостаза: • наличие • отсутствие	10 15	0,283 [0,177; 0,316] 0,088 [0,041; 0,265]	0,006**
Признаки бронхоиолита: • наличие • отсутствие	15 10	0,169 [0,101; 0,294] 0,177 [0,066; 0,297]	0,677**
Фиброателектазы: • наличие • отсутствие	4 21	0,295 [0,191; 0,337] 0,168 [0,066; 0,292]	0,103**

* Критерий Краскела — Уоллиса.

** Критерий Манна — Уитни.

Для установления взаимосвязи между основными показателями компьютерной бронхофонографии и спирографии при муковисцидозе был проведен сравнительный анализ паттернов дыхания и спирограмм в зависимости от степени тяжести вентиляционных нарушений. Отмечено, что по мере усугубления бронхиальной обструкции от легкой к средней степени тяжести происходит прогрессирующее повышение медианы интенсивности $АРД_2$, однако при тяжелой вентиляционной недостаточности регистрировались сигналы $АРД_2$, близкие к норме (рис. 1). Выявлена сильная отрицательная корреляция между значениями $ОФВ_1$ и $АРД_2$ ($r = -0,70$; $p = 0,0001$).

При анализе дополнительных параметров, способных влиять на величину $ОФВ_1$, особо отмечена сильная прямая связь между $ОФВ_1$ и итоговым баллом по шкале Швахмана — Брасфильда ($r = 0,81$; $p = 0,000001$). У больных муковисцидозом наблюдалось прогрессивное снижение суммы баллов по данной шкале по мере ухудшения функциональных возможностей органов дыхания (рис. 2), и итоговая оценка у больных с тяжелой бронхообструкцией была статистически значимо ниже, чем в других группах (критерий Краскела — Уоллиса; $p = 0,002$), ее медиана составила 37,5 балла. Обращало на себя внимание, что именно у этих больных отмечался феномен «гашения» звуковых сигналов $АРД_2$. Помимо этого, между суммой баллов по шкале Швахмана — Брасфильда и величиной $АРД_2$ выявлена отрицательная корреляция средней силы ($r = -0,50$; $p = 0,011$).

С учетом полученных данных была установлена нелинейная зависимость, которая позволяла оценить степень тяжести бронхиальной обструкции, выраженную в величине $ОФВ_1$, на основании клинической оценки состояния больного по шкале Швахмана — Брасфильда и значения $АРД_2$ по данным компьютерной бронхофонографии. Разработанная зависимость легла в основу компьютерной программы Prognosis (рис. 3), с помощью которой можно прогнозировать значение $ОФВ_1$, исходя из вели-

Рис. 1. Динамика акустического компонента работы дыхания в диапазоне высоких частот ($АРД_2$) в зависимости от степени тяжести вентиляционной недостаточности, мкДж

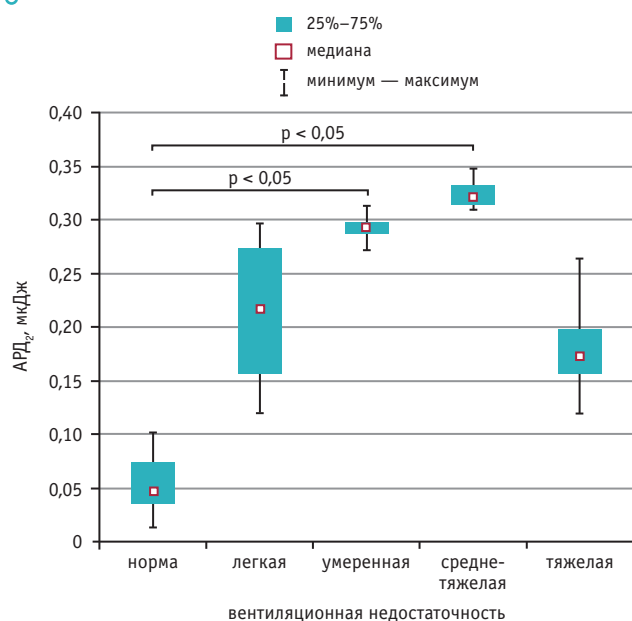


Рис. 2. Динамика итогового балла по шкале Швахмана — Брасфильда в зависимости от степени тяжести вентиляционной недостаточности

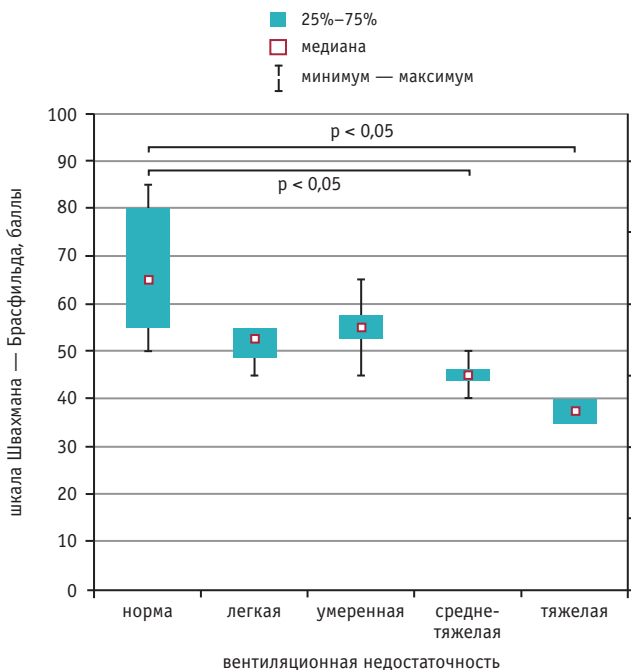
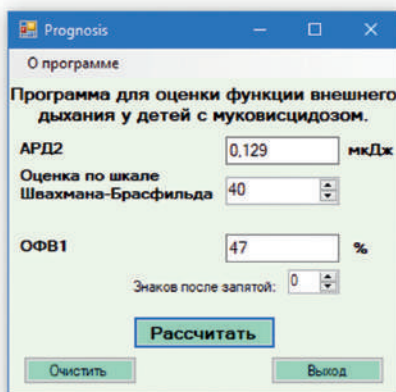


Рис. 3. Диалоговое окно программы Prognosis



чины ARD_2 и итогового балла по шкале Швахмана — Брасфильда. Операционные показатели программы: коэффициент детерминации — 0,88; средняя относительная ошибка аппроксимации — 7,3%. Это характеризует модель как хорошую.

По результатам апробации программы, проведенной на обучающей выборке из 23 больных муковисцидозом, при дополнительной обработке данных с помощью Prognosis достигнуто повышение чувствительности компьютерной бронхофонографии до 80%. Специфичности теста осталась на уровне 100%. Не зарегистрировано ни одного случая ошибочной интерпретации полученных данных у тяжелых пациентов, а основные ошибки диагностики были связаны с наличием у больных легких вентиляционных нарушений. Предсказанные значения $ОФВ_1$ позволили более точно оценивать выраженность бронхиальной обструкции с помощью компьютерной бронхофонографии. Площадь под ROC-кривой составила 0,91753, что отразило отличное качество разработанной модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование функции внешнего дыхания у детей раннего возраста, больных муковисцидозом, является актуальной задачей в педиатрии. В настоящий момент количество методов оценки функционального состояния респираторной системы у данной категории больных ограничено.

В нашем исследовании диагностическая чувствительность компьютерной бронхофонографии в выявлении бронхиальной обструкции при муковисцидозе составила 69%. Нами выделены две основные категории пациентов, у которых встречались диагностические ошибки: во-первых, это дети с легкими нарушениями вентиляции, у которых следовало предполагать незначительное ограничение экспираторного воздушного потока, не приводящее к повышению ARD_2 ; во-вторых, больные с тяжелыми вентиляционными нарушениями, у большинства из них уровень ARD_2 не превышал 0,2 мкДж.

Как известно, в патогенезе бронхиальной обструкции при муковисцидозе ведущую роль играет обтурация просвета бронхов густой мокротой [9]. Уменьшение диаметра воздухоносных путей способствует формированию турбулентных потоков воздуха, что по данным компьютерной бронхофонографии регистрируется в виде нарастания ARD_2 [2]. В настоящем исследовании при сопоставлении результатов компьютерной бронхофонографии и компьютерной томографии легких отмечено, что повышение ARD_2 более 0,2 мкДж в первую очередь связано с наличием большого количества вязкой мокроты и развитием мукостаза. С другой стороны, исходя из положений респираторной акустики, необходимым условием для распространения звуковой волны является наличие сохранного просвета дыхательных путей, в противном случае все звуковые феномены могут исчезнуть либо существенно ослабиться [10]. Вероятнее всего, тяжелая обструкция бронхов сопровождалась выраженным мукостазом, что создавало крайне высокую вероятность полной обтурации просвета густой вязкой мокротой и блокады распространения звуковых волн. Это приводило к получению ложноотрицательных результатов компьютерной бронхофонографии у данной группы больных, несмотря на наличие выраженных нарушений вентиляции.

Как косвенное отражение тяжелого поражения органов дыхания можно было рассматривать и низкую оценку клинического состояния больных по шкале Швахмана — Брасфильда. Наше исследование продемонстрировало наличие сильной прямой корреляции между состоянием ребенка и величиной $ОФВ_1$, что согласуется с данными литературы [8], при этом у половины детей, набравших 40 баллов и менее по шкале Швахмана — Брасфильда, ARD_2 не превышал нормальных значений. Таким образом, именно у клинически тяжелых пациентов следовало предполагать наличие выраженных вентиляционных нарушений, особенно при получении результатов компьютерной бронхофонографии, близких к нормальным.

Применение программного обеспечения Prognosis, учитывающего результаты клинического и функционального обследования больных, позволило избежать ошибочной интерпретации результатов компьютерной бронхофонографии у тяжелых пациентов. Помимо этого, расчетная величина $ОФВ_1$ дала возможность проводить количественную оценку выраженности бронхообструктивного синдрома у тех детей, у которых применение спирографии затруднено в силу возраста. Принимая во внимание простоту выполнения компьютерной бронхофонографии и легкость подсчета итогового балла по шкале Швахмана — Брасфильда, данный диагностический подход перспективен для оценки состоя-

ния функции внешнего дыхания у детей раннего возраста, больных муковисцидозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов компьютерной бронхофонографии в зависимости от характера структурного поражения легких установлено, что повышение акустического компонента работы дыхания в диапазоне высоких частот (АРД₂) более 0,2 мкДж в первую очередь ассоциировано с явлениями мукостаза — одного из ключевых звеньев в патогенезе муковисцидоза.

Выявлена сильная отрицательная корреляция между значениями ОФВ₁ и АРД₂, которая носит нелинейный характер.

При интерпретации результатов компьютерной бронхофонографии у детей, набравших 40 баллов и менее по шкале Швахмана — Брасфильда, следовало предполагать наличие тяжелой бронхиальной обструкции.

Разработана прогностическая модель, позволяющая оценивать степень тяжести вентиляционных нарушений при муковисцидозе с помощью компьютерной бронхофонографии и итогового балла по шкале Швахмана — Брасфильда. Данная модель была реализована в программном обеспечении Prognosis, применение которого при интерпретации результатов компьютерной бронхофонографии способствовало повышению чувствительности метода до 80%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Duncan J.A., Aurora P. Monitoring early lung disease in cystic fibrosis: where are we now? *Breathe*. 2014; 10: 34–47. DOI: 10.1183/20734735.010813
2. Герпе Н.А., Малышев В.С., ред. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. М.: Медиа Сфера; 2016. 108 с. [Gerpe N.A., Malyshev V.S., red. *Kompyuternaya bronkhofonografiya respiratornogo tsikla*. M.: Media Sfera; 2016. 108 s. (in Russian)]
3. Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Симонова О.И. Структурно-функциональное состояние легких при муковисцидозе у детей. *Рос. педиатр. журн.* 2015; 18(2): 11–7. [Smirnov I.E., Tarasova O.V., Lukina O.F., Kustova O.V., Sorokina T.E., Simonova O.I. *Strukturno-funktsional'noe sostoyaniye legkikh pri mukovistsidoze u detei*. *Ros. pediatri. zhurn.* 2015; 18(2): 11–7. (in Russian)]
4. Павлинова Е.Б., Худенко Н.Г., Сафонова Т.И. Бронхофонография как новый метод диагностики бронхообструктивного синдрома у детей. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2006; 27(4): 29–32. [Pavlinova E.B., Khudenko N.G., Safonova T.I. *Bronkhofonografiya kak novyi metod diagnostiki bronkhoobstruktivnogo sindroma u detei*. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2006; 27(4): 29–32. (in Russian)]
5. Чепурная М.М., Ягубянц Е.Т., Леликова Е.Н., Афонина Т.А., Белан Г.П. Значение бронхофонографии в контроле динамики и эффективности терапии муковисцидоза у детей. *Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза: Тезисы докладов XIII Нац. конгресса с междунар. участием. Сергиев Посад, 2017: 89–90.* [Chepurnaya M.M., Yagubyants E.T., Lelikova E.N., Afonina T.A., Belan G.P. *Znachenie bronkhofonografii v kontrole dinamiki i effektivnosti terapii mukovistsidoza u detei*. *Innovatsionnye dostizheniya v diagnostike i terapii mukovistsidoza: Tezisy dokladov XIII Nats. kongressa s mezhdunar. uchastiem. Sergiev Posad, 2017: 89–90.* (in Russian)]
6. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Куршина И.А., Корнеева Т.Ю., Шевлякова А.А. Возможности компьютерной бронхографии как метода оценки состояния функции внешнего дыхания детей с муковисцидозом. *Избранные вопросы педиатрии, детской хирургии, анестезиологии и реанимации: Сб. науч. трудов, посвящ. 80-летию БУЗ Омской обл. «Областная детская клиническая больница». Омск, 2016: 68–70.* [Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Safonova T.I., Kirshina I.A., Korneeva T.Yu., Shevlyakova A.A. *Vozmozhnosti kompyuterno bronkhografii kak metoda otsenki sostoyaniya funktsii vneshnego dykhaniya detei s mukovistsidozom*. *Izbrannyye voprosy pediatrii, detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatsii: Sb. nauch. trudov, posvyashch. 80-letiyu BUZ Omskoi obl. "Oblastnaya detskaya klinicheskaya bol'nitsa"*. Omsk, 2016: 68–70. (in Russian)]
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; 6: 11–24. [Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva po ispol'zovaniyu metoda spirometrii*. *Pul'monologiya*. 2014; 6: 11–24. (in Russian)]
8. Stollar F., Adde F.V., Cunha M.T., Leone C., Rodrigues J.C. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(6): 979–83. DOI: 10.1590/S1807-59322011000600010
9. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с. [Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., red. *Mukoviscidoz*. M.: Medpraktika-M; 2014. 672 s. (in Russian)]
10. Кайно Г. *Акустические волны: устройства, визуализация и аналоговая обработка сигналов*. М.: Мир; 1990. 656 с. [Kaino G. *Akusticheskie volny: ustroystva, vizualizatsiya i analogovaya obrabotka signalov*. M.: Mir; 1990. 656 s. (in Russian)]

Маркеры транзиторного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей

Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, Д.В. Райский

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: выявить биомаркеры транзиторного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции (СБО) у детей раннего и дошкольного возраста.

Дизайн: проспективное когортное клиническое исследование.

Материалы и методы. У 101 ребенка с рецидивирующим СБО в возрасте от 1 года до 6 лет были оценены исходные иммунограммы и концентрации интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8) в сыворотке крови. В ходе последующего 6-летнего наблюдения 18 детей были исключены из исследования. Из остальных участников на основании катamnестических данных были сформированы группы сравнения: когорта детей с транзиторным СБО, у которых не отмечалось рецидивов заболевания по истечении 6 лет наблюдения (первая группа, n = 39), и дети с персистирующим СБО с исходом в бронхиальную астму (вторая группа, n = 44). Группу контроля составили 32 условно здоровых ребенка соответствующего возраста.

Результаты исследования. Анализ концентраций цитокинов выявил статистически значимые различия между группами сравнения. Так, уровень IL-8 в первой группе составил $5,6 \pm 0,6$ пг/мл, во второй — $10,1 \pm 1,6$ пг/мл ($p = 0,004$), уровень IL-4 в первой группе был равен $4,0 \pm 0,4$ пг/мл, во второй — $9,9 \pm 1,5$ пг/мл ($p = 0,001$).

Заключение. Выявленные биомаркеры позволяют идентифицировать фенотипы рецидивирующего СБО у детей, прогнозировать исход заболевания и персонализировать терапию.

Ключевые слова: дети, бронхиальная обструкция, фенотип, цитокины.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Райский Д.В. Маркеры транзиторного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-11-14

Markers of Transient and Persistent Bronchial Obstruction Syndrome Phenotype in Children

N.D. Savenkova, A.A. Djumagaziev, D.A. Bezrukova, D.V. Raiskiy

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, Russian Federation 414000

Study Objective: To identify the markers of transient and persistent bronchial obstruction syndrome (BOS) phenotypes in preschool and primary school-aged children.

Study Design: Prospective cohort clinical study.

Materials and Methods: 101 children with recurrent BOS aged 1 to 6 years old had their initial immunograms and serum interleukin (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8) concentrations assessed. During the further follow-up for 6 years 18 children were excluded from the study. The follow-up study allowed identifying the following comparisons from the remaining children: the group of children with transient BOS who did not have any disease relapses after 6 years of follow-up (group one, n = 39) and children with persistent BOS progressing into bronchial asthma (group two, n = 44). The control group comprised 32 conditionally healthy children of the respective age.

Study Results: The cytokine concentration analysis identified statistically significant differences between groups. IL-8 level in group 1 was 5.6 ± 0.6 pg/mL, whereas in group 2 it was 10.1 ± 1.6 pg/mL ($p = 0.004$); IL-4 level was 4.0 ± 0.4 pg/mL in group 1 and 9.9 ± 1.5 pg/mL in group 2 ($p = 0.001$).

Conclusion: These biomarkers allow identifying recurrent BOS phenotypes in children, making prognosis of disease and individualising therapy.

Keywords: children, bronchial obstruction, phenotype, cytokines.

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

For reference: Savenkova N.D., Djumagaziev A.A., Bezrukova D.A., Raiskiy D.V. Markers of Transient and Persistent Bronchial Obstruction Syndrome Phenotype in Children. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-11-14

Безрукова Дина Анваровна — д. м. н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 4310-2452. E-mail: dina-bezrukova@mail.ru

Джумагазиев Анвар Абдрашитович — профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 2302-9460. E-mail: anver_d@mail.ru

Райский Дмитрий Валерьевич — к. м. н., доцент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 8369-9544. E-mail: dm_eden@mail.ru

Савенкова Наталья Дмитриевна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. E-mail: savenkova.natasha@mail.ru

Рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции (СБО) у детей раннего и дошкольного возраста в настоящее время остается наиболее актуальной проблемой педиатрии. Неослабевающий клинический и научный интерес к рецидивирующему СБО во всем мире обусловлен как высокой частотой встречаемости, так и рядом дискуссионных вопросов, касающихся возможности его трансформации в другие нозологические формы на последующих этапах жизни.

Цель исследования: выявить биомаркеры транзиторного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное клиническое исследование был включен 101 ребенок с рецидивирующим СБО — 60 мальчиков (59,4%) и 41 девочка (40,6%) в возрасте от 1 года до 6 лет, получавшие лечение в Детской городской клинической больнице № 2 г. Астрахани в период с 2010 по 2011 г.

Критериями включения детей в клиническое исследование являлись:

- возраст от 1 года до 6 лет;
- патогномичные признаки бронхиальной обструкции;
- наличие трех и более эпизодов СБО в течение года;
- информированное добровольное согласие родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ОРВИ, перенесенная в предшествующие 3 недели;
- рентгенологические признаки инфильтрации легочной ткани;
- наличие врожденных пороков развития челюстно-лицевой зоны, сердечно-сосудистой системы и респираторного тракта, бронхиальной астмы (БА), бронхолегочной дисплазии, а также генетических дефектов, сопровождающихся первичной или вторичной дыхательной недостаточностью.

Рецидивирующий СБО устанавливали на основании жалоб, анамнестических сведений и данных объективного осмотра, результатов клинико-лабораторных и рентгенологических исследований. На момент обследования прогностический астматический индекс (англ. Asthma Predictive Index) у детей был низким [1, 2].

Иммунологическое исследование включало: определение относительного количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови; исследование фагоцитарного звена иммунитета с определением процента фагоцитоза (ПФ) и индекса фагоцитоза (ИФ), оценкой функциональной активности фагоцитов с использованием спонтанного и индуцированного теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест); изучение в сыворотке крови уровней иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) иммуноэлектрофоретическим методом [3] и интерлейкинов (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8) «сэндвич»-методом твердофазного ИФА с применением коммерческих наборов производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

В ходе динамического наблюдения в течение 6 лет из группы исследования выбыли 18 детей по причине смены местожительства (переезд в другой город или страну), и/или отсутствия первичной медицинской документации, и/или отказа родителей от участия детей в исследовании. Таким образом, под наблюдением остались 83 ребенка.

На основании катamnестических данных были выделены 39 детей с благоприятным исходом заболевания (*первая группа* с транзиторным СБО, англ. transient wheeze) и 44 ребенка

с исходом в БА (*вторая группа* с персистирующим СБО, англ. persistent wheeze). Диагноз БА верифицировали в соответствии с национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [1, 2, 4].

В контрольной группе были обследованы 32 условно здоровых ребенка в возрасте от 1 года до 6 лет: 19 (59,4%) мальчиков и 13 (40,6%) девочек. Дети контрольной группы в течение 4 недель, предшествовавших обследованию, не болели вирусными и бактериальными инфекциями.

Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации в соответствии с текущей версией Хельсинкской декларации по медицинским исследованиям [5] при условии отсутствия необходимости в дополнительных заборах крови или амбулаторных посещениях.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета SPSS Statistics 17.0 for Windows (SPSS Inc., США) и Microsoft Office Excel 2007. Описательная статистика представлена в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — среднеквадратичное отклонение. В случае нормального распределения признака использовали количественные переменные. При ненормальном распределении признака и/или малом размере выборки сравнение проводили с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни (U) для двух независимых выборок и критерия Краскела — Уоллиса для трех и более независимых выборок. Качественные признаки описаны в виде относительной частоты наблюдений (%). Результаты рассматривали как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенностью иммунной системы у детей как первой, так и второй группы было изменение фагоцитарной активности. Наиболее выраженные нарушения выявлены в системе фагоцитоза. Они характеризовались снижением ПФ у 17 (43,6%) детей с транзиторным СБО (первая группа) и 18 (40,9%) детей с персистирующим СБО (вторая группа); среднее значение ПФ составило $49,6 \pm 2,7\%$ и $48,9 \pm 2,9\%$ соответственно ($p = 0,800$; критерий Краскела — Уоллиса). При этом отмечалось усиление поглотительной функции фагоцитов у детей с рецидивирующим СБО по отношению к контрольному показателю. Так, ИФ был повышен у 33 (84,6%) детей с транзиторным СБО и 36 (81,8%) детей с персистирующим СБО; среднее значение ИФ в первой группе составило $17,5 \pm 1,1$ усл. ед., во второй группе — $16,2 \pm 1,2$ усл. ед. (в обоих случаях различия с контролем статистически значимы: $p = 0,002$ и $p = 0,020$ соответственно; критерий Манна — Уитни).

Снижение поглотительной функции нейтрофилов, способствующее рецидивированию респираторных инфекций, фиксировано только у 7 (15,9%) пациентов с персистирующим СБО.

Изменения в иммунограмме у детей с рецидивирующим СБО характеризовались усилением функциональных особенностей фагоцитов путем активации кислородозависимых механизмов киллинга у 20 (51,3%) пациентов первой группы и 22 (50,0%) — второй группы. Спонтанный НСТ-тест: $45,2 \pm 5,5$ усл. ед. (при сравнении с контролем $p = 0,003$; критерий Манна — Уитни) и $45,4 \pm 5,9$ усл. ед. (при сравнении с контролем $p = 0,020$; критерий Манна — Уитни) в первой и второй группах соответственно. Недостаточность кислородозависимого метаболизма фагоцитов определена у 2 (5,1%) пациентов с транзиторным СБО и 5 (11,4%) — с персистирующим СБО.

У детей сравниваемых групп выявлено повышение резервных возможностей фагоцитов в сравнении с контролем. Так, показатель индуцированного НСТ-теста у детей с транзиторным СБО составил $69,6 \pm 5,0$ усл. ед. ($p = 0,040$; критерий Манна — Уитни), у детей с персистирующим СБО — $77,9 \pm 5,2$ усл. ед. ($p = 0,009$; критерий Манна — Уитни). Интересно отметить снижение результатов индуцированного НСТ-теста у 4 (10,3%) пациентов первой группы и 8 (18,2%) — второй группы.

Изучение показателей активности Т- и В-клеточного звена иммунитета у детей с рецидивирующим СБО показало отсутствие статистически значимых отличий обеих основных групп от контроля. Выявленные с помощью рутинных методов диагностики изменения иммунологической реактивности у детей с рецидивирующим СБО не имели межгрупповых различий. Поэтому чрезвычайно важным представлялось исследовать цитокиновую регуляцию врожденного и адаптивного иммунитета с целью изучения цитокинового профиля у детей с транзиторным и персистирующим СБО.

Концентрации IL-4, IL-6, IL-8 в сыворотке крови у обследованных детей статистически значимо различались между группами ($p < 0,05$; критерий Краскела — Уоллиса). Обращает на себя внимание, что у детей с персистирующим СБО показатели IL-4, IL-6, IL-8 были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$; критерий Манна — Уитни), в отличие от пациентов с транзиторным СБО, у которых из трех названных цитокинов статистически значимые различия обнаружены только по уровню IL-6 (рис. 1–3). Показатель IL-1 β в обеих группах исследования был близок к контроль-

ному ($p > 0,05$; критерий Манна — Уитни) (рис. 4). При парном сравнении между первой и второй группами выявлены статистически значимые различия по показателям IL-4, IL-6 и IL-8 ($p < 0,05$; критерий Манна — Уитни): уровень IL-4 в первой группе составил $4,1 \pm 0,4$ пг/мл, во второй — $9,9 \pm 1,5$ пг/мл ($p = 0,001$); уровень IL-6 у детей с транзиторным и персистирующим СБО был равен $11,7 \pm 1,4$ пг/мл и $15,5 \pm 1,4$ пг/мл соответственно ($p = 0,025$); уровень IL-8 у детей первой и второй групп составил $5,6 \pm 0,6$ пг/мл и $10,1 \pm 1,6$ пг/мл соответственно ($p = 0,004$) (см. рис. 1–3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что у детей с персистирующим фенотипом бронхиальной обструкции вне зависимости от пола и возраста статистически значимо повышаются концентрации как провоспалительных (IL-6, IL-8), так и противовоспалительных цитокинов (IL-4). Клинические данные свидетельствуют о значимости Th2-цитокина IL-4 в поддержании воспаления и формировании бронхиальной гиперреактивности [6–10]. Вместе с тем в ряде исследований показано, что повышение уровней провоспалительных цитокинов является особенностью созревания иммунной системы в раннем возрасте; появляется все больше доказательств того, что экспрессия Th1-цитокинов (IL-1 β , IL-8) имеет существенное значение в патогенезе рецидивирующего СБО у детей [10, 11].

В литературе имеются данные, что у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом после купирования обструкции сохраняются умеренно высокие уровни

Рис. 1. Уровень IL-4 у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции, пг/мл

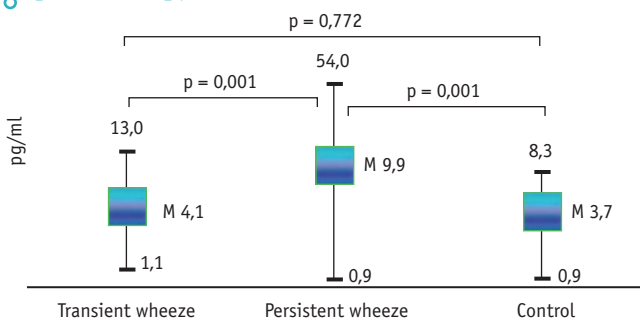


Рис. 3. Уровень IL-8 у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции, пг/мл

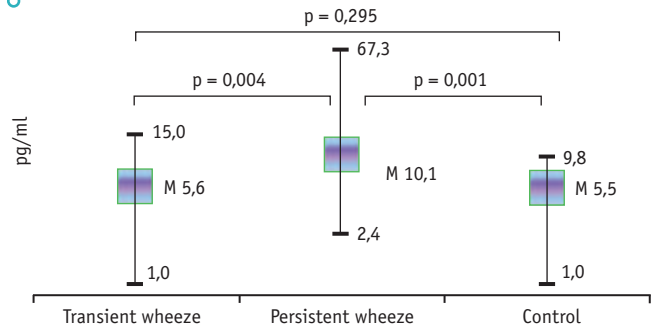


Рис. 2. Уровень IL-6 у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции, пг/мл

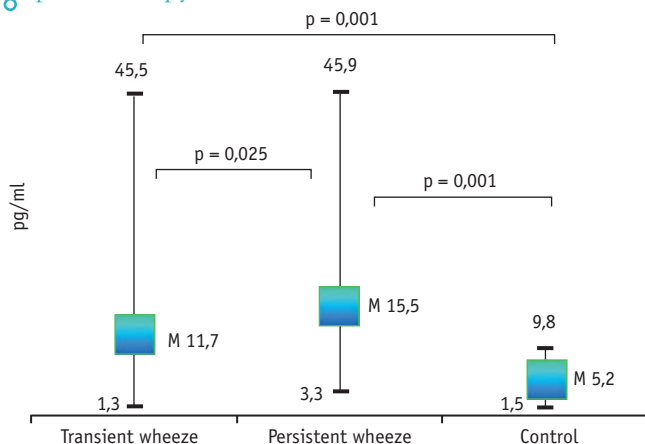
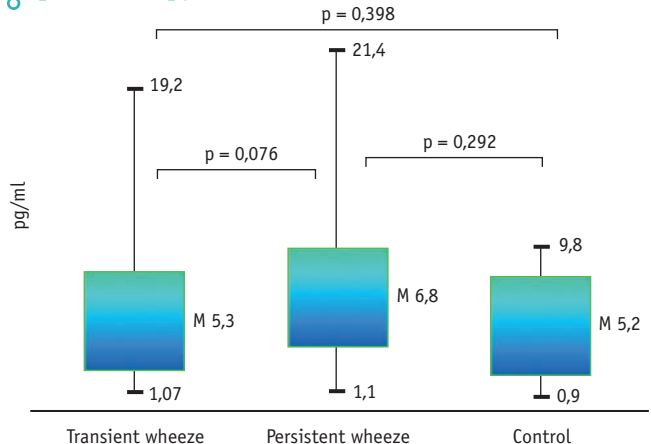


Рис. 4. Уровень IL-1 β у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции, пг/мл



провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, способные стимулировать активность моноцитарно-фагоцитарного звена, и адаптивный иммунитет, который, с одной стороны, направлен на потенцирование бактерицидности, а с другой — способствует поддержанию воспаления, приводя к гиперреактивности дыхательных путей [12].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с персистирующим фенотипом бронхообструкции отмечается экспрессия медиаторов воспаления, инициирующих как Th2-, так и Th1-иммунный ответ. По-видимому,

это объясняется вовлечением в патологический процесс более одного иммунного механизма, запускающего каскад патологических событий, которые направлены на поддержание воспалительных реакций, приводящих к рецидивам бронхообструктивного синдрома.

Высокие уровни IL-4, IL-8 могут быть биомаркерами для исходного фенотипирования рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста с последующим прогнозированием риска развития бронхиальной астмы, что нацелит на персонализированную профилактику заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2015. 148 с. [Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noi astmy (peresmotr 2014 g.). Per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo; 2015. 148 s. (in Russian)]
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 5-e izd., pererab. i dop. M.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
3. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Мед; 2013. 640 с. [Khaitov R.M., Il'ina N.I. Allergologiya i immunologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Med; 2013. 640 s. (in Russian)]
4. Савенкова Н.Д., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А. Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы. Астраханский мед. журн. 2014; 9(1): 29–37. [Savenkova N.D., Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A. Retsidiviruyushchii bronkhit u detei: sostoyanie problemy. Astrakhanskii med. zhurn. 2014; 9(1): 29–37. (in Russian)]
5. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (дата обращения — 10.10.2018).
6. Landgraf-Rauf K., Anselm B., Schaub B. The puzzle of immune phenotypes of childhood asthma. Mol. Cell. Pediatr. 2016; 3(1): 27. DOI: 10.1186/s40348-016-0057-3
7. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. Nat. Rev. Immunol. 2015; 15(1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786
8. Kim H., Ellis A.K., Fischer D., Noseworthy M., Olivenstein R., Chapman K.R. et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2017; 13: 48. DOI: 10.1186/s13223-017-0219-4
9. Malmström K., Lehto M., Majuri M.L., Paavonen T., Sarna S., Pelkonen A.S. et al. Bronchoalveolar lavage in infants with recurrent lower respiratory symptoms. Clin. Transl. Allergy. 2014; 4: 35. DOI: 10.1186/2045-7022-4-35
10. Селиверстова Е.Н., Башкина О.А. Инновационные подходы к разработке дифференциально-диагностических и прогностических критериев различных клинико-патогенетических вариантов бронхообструктивных заболеваний у детей. Сб.: Исследования молодых ученых — вклад в инновационное развитие России: доклады молодых ученых в рамках программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («У.М.Н.И.К.»), г. Астрахань, 14–16 мая 2014 г. Астрахань: 92–3. [Seliverstova E.N., Bashkina O.A. Innovatsionnye podkhody k razrabotke differentsial'no-diaagnosticheskikh i prognosticheskikh kriteriev razlichnykh kliniko-patogeneticheskikh variantov bronkhoobstruktivnykh zabolevanii u detei. Sb.: Issledovaniya molodykh uchenykh — vklad v innovatsionnoe razvitie Rossii: doklady molodykh uchenykh v ramkakh programmy "Uchastnik molodezhnogo nauchno-innovatsionnogo konkursa" ("U.M.N.I.K."), g. Astrakhan', 14–16 maya 2014 g. Astrakhan': 92–3. (in Russian)]
11. Van de Kant K.D., Klaassen E.M., Jöbsis Q., Koers K., Rijkers G.T., van der Grinten C.P. et al. Wheezing in preschool children is associated with increased levels of cytokines/chemokines in exhaled breath condensate. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 26(3): 669–71. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.013
12. Романцев М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. Настольный справочник врача. М.: ГЭОТАР-Мед; 2017. 160 с. [Romantsev M.G., Mel'nikova I.Yu., Ershov F.I. Respiratornye zabolevaniya u chasto boleyushchikh detei. Nastol'nyi spravochnik vracha. M.: GEOTAR-Med; 2017. 160 s. (in Russian)] 

Лечение кашля при острых респираторных заболеваниях у детей

Б.М. Блохин, И.П. Лобушкова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



Обзор

Цель статьи: обзор наиболее популярных средств для лечения кашля у детей.

Основные положения. Около 90% инфекционной патологии детского возраста составляют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), при которых доминируют лихорадка, насморк и кашель.

Неправильное лечение кашля может приводить к бронхиту и пневмонии, у ряда популярных противокашлевых препаратов имеются побочные эффекты. Стодал (в форме сиропа) — препарат на основе природных компонентов, эффективность и безопасность которого в комплексной терапии кашля доказаны зарубежными и российскими клиническими исследованиями. Стодал обладает комплексным противовоспалительным, противомикробным и противокашлевым действием и разрешен к применению с рождения.

Заключение. При необоснованном лечении кашля при ОРВИ замедляются естественные процессы выздоровления. Стодал, при назначении в первые дни заболевания, сокращает длительность лечения кашля при ОРВИ с 3 до 1 недели.

Ключевые слова: кашель, острая респираторная вирусная инфекция, патогенез кашля, лечение кашля.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Блохин Б.М., Лобушкова И.П. Лечение кашля при острых респираторных заболеваниях у детей // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 15–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-15-18

Cough Treatment in Acute Respiratory Diseases in Children

B.M. Blokhin, I.P. Lobushkova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Public Health of Russia; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation 117997



Review

Objective of the Paper: To analyse the most commonly used treatments of cough in children.

Key Points: Approximately 90% of infectious pathologies in children are acute respiratory viral infections (ARVI) accompanied by fever, runny nose and cough.

Inappropriate cough treatment may result in bronchitis and pneumonia; a number of commonly used anti-tussive medications have side effects. Stodal (syrup) is a herbal medication, the efficiency and safety of which in the complex cough therapy were confirmed both by foreign and Russian clinical studies. The syrup has anti-inflammatory effect and may be used from the very birth.

Conclusion: Inappropriate ARVI therapy may inhibit natural recovery processes. Stodal indicated from the very first days of life reduces the cough therapy duration from 3 weeks to 1 week.

Keywords: cough, acute respiratory viral infection, cough pathogenesis, cough treatment.

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

For reference: Blokhin B.M., Lobushkova I.P. Cough Treatment in Acute Respiratory Diseases in Children. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 15–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-15-18

В структуре детской заболеваемости родителями и врачам чаще всего приходится сталкиваться с ОРВИ, составляющими примерно 90% всей инфекционной патологии детского возраста [1, 2].

При ОРВИ доминируют три симптома: лихорадка, насморк и кашель. Неправильное лечение кашля может приводить к опасным осложнениям — бронхиту и пневмонии [2]. Главными задачами лечения кашля на фоне ОРВИ — его ликвидация и активное терапевтическое влияние на причины, вызвавшие кашель.

Кашель многолик, его интенсивность, характер и продолжительность разнообразны и зависят от стадии респираторного заболевания, а также от индивидуальных особенностей ребенка. При типичном течении ОРВИ кашель про-

ходит различные стадии, эволюция кашля подразделяется на несколько этапов.

В дебюте ОРВИ кашель сухой и носит навязчивый, изнуряющий характер. В этот период полноценного очищения дыхательных путей не происходит, что значительно утяжеляет течение заболевания. Приступы сухого кашля ухудшают общее состояние, приводят к нарушению сна и тяжело переносятся ребенком и родителями.

На 3–4-й день заболевания происходит увлажнение кашля — появляется мокрота. Сначала мокроты немного, ее эвакуация затруднена вследствие нарушения функционирования слизистой оболочки дыхательных путей — в этот период имеет место так называемый малопродуктивный кашель. Через 2–3 дня объем мокроты постепенно увели-

Блохин Борис Моисеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: blokhinb@gmail.com
Лобушкова Ирина Павловна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: blokhinb@gmail.com

чивается, она начинает выделяться из дыхательных путей. Выделение мокроты продолжается 3–4 дня, постепенно ее количество уменьшается и кашель проходит.

Однако часто бывает так, что кашель становится затяжным и его продолжительность от начала заболевания увеличивается до 3 недель и более. При затяжном кашле мокрота почти не выделяется, кашель вновь принимает малопродуктивный характер. Такой остаточный затяжной кашель иногда называют «кашлевым шлейфом».

На начальных этапах ключевой причиной развития кашля является воспаление [2]. Противокашлевая терапия при этом направлена в первую очередь на борьбу с воспалением, снижение выраженности кашля и облегчение состояния ребенка.

Важно понимать, какие препараты будут наиболее эффективными на каждом этапе развития кашля.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

На начальном этапе и в случае остаточных явлений можно подавлять кашель при помощи противокашлевых препаратов центрального действия. Такие препараты тормозят кашлевой рефлекс, угнетая кашлевой центр, который находится в головном мозге. Однако они не действуют на патогенез заболевания — это симптоматическое лечение. Наиболее безопасны препараты, действующим веществом которых является бутамирата цитрат (капли разрешены к применению с 2 месяцев, сиропы — с 3 лет).

Побочные эффекты при применении бутамирата возникают редко, но могут наблюдаться:

- головокружение;
- диарея;
- головная боль;
- тошнота;
- сонливость;
- аллергические реакции.

Если у ребенка имеется обильный вязкий секрет (мокрота), использование противокашлевых препаратов центрального действия может значительно ухудшать дренажную функцию бронхов, повышая вероятность вторичного инфицирования с развитием дыхательной недостаточности [3–5].

При наличии мокроты применяют муколитики — препараты, разжижающие мокроту. Типичным муколитиком является ацетилцистеин. Препараты на основе ацетилцистеина противопоказаны детям до 2 лет, поскольку они могут вызвать обильное выделение мокроты при кашле, а кашлевой рефлекс у маленьких детей развит недостаточно. Другие побочные эффекты ацетилцистеина: тошнота, рвота, диарея. Ацетилцистеин следует с осторожностью назначать пациентам с бронхообструктивным синдромом, так как при его применении часто происходит усиление бронхоспазма.

Существуют муколитики с отхаркивающим действием (помимо разжижения мокроты, они стимулируют выделение слизи в дыхательных путях, что способствует лучшему выведению мокроты). К таким муколитикам относятся препараты на основе амброксола, а также на основе бромгексина. Некоторые формы амброксола можно применять с рождения, однако у данного вещества нет противовоспалительного действия. Европейское медицинское агентство (англ. European Medicines Agency) повторно оценило терапевтический индекс (соотношение польза/риск) бромгексина и его метаболита амброксола в педиатрии и предупредило о возможном развитии при их применении реакции гиперчувствительности, которая может проявляться со стороны кожных

покровов (редко, но иногда в тяжелой форме). Бромгексин в форме сиропа противопоказан детям до 2 лет, в форме таблеток — до 3 лет.

Есть различные виды отхаркивающих препаратов: только с отхаркивающим действием — гвайфенезин, а также бронхолитик сальбутамол (в качестве побочного эффекта может вызывать тахикардию); с отхаркивающим и противомикробным действием — миртол (содержит масла эвкалипта, мирта, сладкого апельсина и лимона; разрешен к применению с 6 лет); с отхаркивающим и бронхолитическим действием — препараты на основе плюща (сиропа разрешены с рождения, капли — с 1 года). Используется также карбоцистеин, оказывающий отхаркивающее и муколитическое действие, который разрешен к применению с 2 лет. У детей кашель и сила кашлевого толчка намного слабее, чем у взрослых, поэтому после приема отхаркивающих и муколитических средств дети зачастую не в состоянии откашлять увеличившееся количество мокроты. Она накапливается в нижних дыхательных путях, и это может приводить к развитию обструктивного бронхита и пневмонии.

Существует большое количество противокашлевых препаратов на основе компонентов растительного происхождения. Они выпускаются в форме сиропов, капель, таблеток, а также в виде сборов. Растительное происхождение компонентов еще не означает их полной безопасности, особенно для детей раннего возраста. Например, трава термопсиса усиливает рвотный и кашлевой рефлекс; анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом, поэтому их не следует назначать при наличии у ребенка диареи, неустойчивого стула, сопутствующей лактазной недостаточности и др.

Ароматические органические производные растительных противокашлевых препаратов (эфирные масла сосны, чабреца, эвкалипта, камфоры, ментола) могут вызывать кожные проявления, неврологические симптомы — судороги и др., ларингоспазм (ментол и эвкалипт). Типичным растительным препаратом для лечения кашля является Доктор МОМ, который производится в Индии. Он разрешен к применению у детей с 3 лет.

В последнее время выделяют особый класс препаратов — релиз-активные лекарственные средства. К ним относится Ренгалин, который обладает противокашлевым, противовоспалительным, противоотечным, спазмолитическим действием. Разрешен к применению с 3 лет.

Важно помнить о возможности возникновения различных, и нередко отсроченных, побочных действий весьма популярных препаратов для лечения кашля. В недавно проведенных неклинических исследованиях показано, что Эреспал (фенспирид), обладающий выраженным противовоспалительным действием и широко применяющийся в лечении кашля, может вызвать опасную для жизни аритмию — желудочковую тахикардию типа «пируэт». С учетом возможности его замены другими препаратами Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения Франции (фр. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) приняло решение отозвать регистрационное удостоверение Эреспала (сиропа 2 мг/мл и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 80 мг). В свете данного решения и в связи с неблагоприятным соотношением между пользой и риском компания-производитель прекратила производство Эреспала в феврале 2019 г. В тот же период Роскомнадзор отозвал его регистрационное удостоверение в РФ.

Альтернативой Эреспалу при лечении кашля может быть сироп Стодаль (Лаборатория Буарон, Франция). Стодаль — единственный препарат с комплексным противовоспалительным, противомикробным и противокашлевым действием без возрастных ограничений [6]. Воздействие на воспаление позволяет устранить ключевую причину возникновения кашля при ОРВИ на ранних этапах заболевания и в сочетании с противомикробным эффектом способствует более быстрому купированию кашля, а противокашлевое действие облегчает состояние больного.

У 30% детей кашель при ОРВИ длится 3 недели и более [2]. При назначении в первые дни заболевания Стодаль обеспечивает излечение кашля при ОРВИ в течение 1 недели [7].

Клиническая эффективность и безопасность препарата Стодаль в комплексной терапии кашля доказаны зарубежными и российскими клиническими исследованиями. Стодаль сочетается с другими препаратами и характеризуется высоким профилем безопасности [6–9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необоснованно назначенное лечение кашля часто становится причиной замедления естественных процессов выздоровления при ОРВИ, а также развития побочных эффектов лекарственных препаратов. Лечение кашля при ОРВИ у детей является актуальной, но непростой задачей, которая требует рационального использования фармакологических средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь — декабрь 2016. Роспотребнадзор. <http://www.rosпотребнадзор.ru> [Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh za yanvar' — dekabr' 2016. Rosпотребнадzor. (in Russian)]
2. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Чугунова О.Л., Каражас Н.В., Усенко Д.В., Музыка А.Д. Тактика ведения детей с затяжным кашлевым синдромом после острой инфекции: методическое пособие для врачей. М., 2015. 40 с. [Melekhina E.V., Gorelov A.V., Chugunova O.L., Karazhas N.V., Usenko D.V., Muzyka A.D. Taktika vedeniya detei s zatyazhnym kashlevym sindromom posle ostroi infektsii: metodicheskoe posobie dlya vrachei. M., 2015. 40 s. (in Russian)]
3. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I.; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006; 61(Suppl. 1): i1–24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144
4. Jones B.F., Stewart M.A. Duration of cough in acute upper respiratory tract infections. *Aust. Fam. Physician*. 2002; 31(10): 971–3.
5. Niimi A., Matsumoto H., Ueda T., Takemura M., Suzuki K., Tanaka E. et al. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. *Thorax*. 2003; 58(2): 152–3.
6. Zanasì A., Mazzolini M., Tursi F., Morselli-Labate A.M., Paccapelo A., Lecchi M. Homeopathic medicine for acute cough in upper respiratory tract infections and acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 27(1): 102–8. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.05.007
7. Селькова Е.П., Лапицкая А.С., Гудова Н.В., Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В. Тактика лечения непродуктивного кашля у детей при заболеваниях респираторного тракта вирусной этиологии. *Лечащий врач*. 2013; 8: 99–103. [Sel'kova E.P., Lapitskaya A.S., Gudova N.V., Radtsig E.Yu., Ermilova N.V. Taktika lecheniya neproduktivnogo kashlya u detei pri zabolevaniyakh respiratornogo trakta virusnoi etiologii. *Lechashchii vrach*. 2013; 8: 99–103. (in Russian)]
8. Генне Н.А., Фарбер И.М., Великорецкая М.Д., Кондюрина Е.Г., Кожевникова Т.Н., Сорока Н.Д. и др. Новое в терапии кашля при острых респираторных заболеваниях в педиатрической практике. *Лечащий врач*. 2017; 9: 86–90. [Genne N.A., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Kondyurina E.G., Kozhevnikova T.N., Soroka N.D. i dr. Novoe v terapii kashlya pri ostrykh respiratornykh zabolevaniyakh v pediatricheskoi praktike. *Lechashchii vrach*. 2017; 9: 86–90. (in Russian)]
9. Короид Н.В., Заплатников А.Л., Мингалимова Г.А., Глухарева Н.С. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение. *Рус. мед. журн*. 2011; 22: 1365–70. [Koroid N.V., Zaplatnikov A.L., Mingalimova G.A., Glukhareva N.S. Vnebol'nichnye pnevmonii u detei: diagnostika i lechenie. *Rus. med. zhurn*. 2011; 22: 1365–70. (in Russian)] ■

Синдром постназального затекания слизи у детей: что рекомендовать?

В.В. Кулагина

ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара

Точка зрения

Цель обзора: анализ современных возможностей терапии кашля у детей с синдромом постназального затекания слизи (СПНЗ) в клинической практике.

Основные положения. У пациентов с острыми респираторными инфекциями и хроническими заболеваниями респираторного тракта важно как можно быстрее разжижать и выводить мокроту. Препаратами выбора для терапии кашля у детей, в том числе при СПНЗ, являются муколитики.

Ацетилцистеин не подавляет местную иммунную защиту и не нарушает синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима, оказывает антиоксидантное действие и, будучи предшественником глутатиона, способен уменьшать воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и защищать ее от повреждающего действия свободных радикалов.

Заключение. Препараты выбора при СПНЗ — муколитики. Ацетилцистеин является мукоактивным препаратом комплексного действия с благоприятным профилем безопасности, хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных и российских исследований.

Ключевые слова: кашель, острые респираторные инфекции, постназальное затекание слизи, мукоактивный препарат.

Статья опубликована при поддержке ЗАО «Сандоз».

Автор статьи получала гонорары за выступления в качестве спикера от ЗАО «Сандоз».

Для цитирования: Кулагина В.В. Синдром постназального затекания слизи у детей: что рекомендовать? // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-19-22

Postnasal Drip Syndrome in Children. Recommendations

V.V. Kulagina

Reaviz Medical University, 159 Tashkentskaya Str., Samara, Russian Federation 443095

Point of View

Objective of the Review: To analyse modern cough therapy in children with postnasal drip syndrome (PDS) in clinical practice.

Key Points: In patients with acute respiratory infections and chronic respiratory conditions it is extremely important to promptly thin and remove sputum. Treatment of choice for children including those with PDS is mucolytics.

Acetylcysteine does not inhibit local immune response and does not interfere with the synthesis of secretory immunoglobulin A and lysozyme; it possesses antioxidant activity and, being a glutathione precursor, it may reduce inflammation of respiratory mucosa and protect it from damage by free radicals.

Conclusion: Treatment of choice in PDS is mucolytics. Acetylcysteine is a combined effect mucolytic possessing favourable safety profile, well-studied in numerous international and Russian clinical trials.

Keywords: cough, acute respiratory infections, postnasal drip, mucoactive drug.

The article is financed by Sandoz.

The author was paid for being a speaker on behalf of Sandoz.

For reference: Kulagina V.V. Postnasal Drip Syndrome in Children. Recommendations. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-19-22

Кашель — одно из самых частых проявлений заболеваний респираторного тракта, хорошо известный, но весьма сложный по своему механизму рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Кашель является самым продолжительным симптомом острых респираторных инфекций у детей: по данным эпидемиологических исследований, его продолжительность может достигать 10 дней у 35% детей школьного возраста и продолжаться 25 дней у 10% детей дошкольного возраста [1]. Однако известны состояния, когда кашель теряет свою физиологическую целесообразность и не только не способствует разрешению патологического процесса в респираторной системе, но и приводит к развитию осложнений [2].

Цель обзора: анализ современных возможностей терапии кашля у детей с синдромом постназального затекания слизи в клинической практике.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Кашель — один из самых частых симптомов, с которыми родители ребенка обращаются к педиатру. Многообразие факторов, приводящих к возникновению кашля в детском возрасте, создает в некоторых случаях трудности в дифференциальной диагностике [3].

В настоящее время выделяют более 50 различных заболеваний и патологических состояний, протекающих с возникновением кашля [4–6].

Кулагина Вера Викторовна — к. м. н., доцент кафедры клинической медицины ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», главный детский пульмонолог Самарской области. 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159. eLIBRARY.RU SPIN: 2227-0994. E-mail: vvkam@mail.ru

Г.А. Самсыгина выделяет пять групп факторов, вызывающих кашель у детей: 1) инфекционно-воспалительные или аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей, 2) обструкция и 3) аспирация дыхательных путей, 4) раздражение рецепторов костальной и париетальной плевры, сдавление дыхательных путей извне, 5) внелегочные заболевания (патология желудочно-кишечного тракта и нервной системы, пороки развития сердечно-сосудистой системы) [7].

Острые заболевания органов дыхания являются наиболее частой причиной кашля. Так, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заболеваемость острыми респираторными инфекциями стабильно занимала первое место в структуре заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями в 2017 г., при этом она возросла на 9,3%. За 2017 г. острыми респираторными инфекциями переболело 21,66% совокупного населения страны, 79% заболевших были детьми и подростками в возрасте от 0 до 17 лет. В целом заболеваемость среди детей в 3,7 раза выше, чем среди совокупного населения [8].

ЭТИОЛОГИЯ

Наиболее важным критерием, позволяющим уточнить основные причины кашля, является его длительность. Выделяют острый (кратковременный) кашель продолжительностью менее 3 недель и хронический (длительный) кашель, наблюдающийся более 8 недель. В случае кашля длительностью от 3 до 8 недель принято говорить о подостром (затяжном), или постинфекционном, кашле [9]. Если кашель полностью не проходит в течение 6–8 недель, необходимо провести обследование для установления его причины [10].

Чаще всего кашель является симптомом острых инфекционных заболеваний дыхательных путей и развивается в течение первых 48 часов от начала болезни. При патологии верхних дыхательных путей частыми причинами кашля у детей бывают ринит, риносинусит, синдром постназального затека, фарингит, аденоидные разрастания и аденоидиты.

Синдром постназального затекания слизи (англ. post-nasal drip syndrome), или синдром воспаления верхних дыхательных путей (англ. upper airway cough syndrome), является нередкой причиной затяжного и хронического кашля у детей. Данная патология выявляется у 19–30% детей с жалобами на затяжной кашель [11]. Но надо помнить, что это не самостоятельная нозологическая форма [12].

Постназальный синдром развивается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением нормальной продукции и транспорта слизи из полости носа и околоносовых пазух [6]. При этом избыток назальной слизи стекает по задней стенке глотки в нижележащие отделы трахеобронхиального дерева, раздражая кашлевые рецепторы, локализуясь преимущественно в задней стенке глотки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Известно, что при острых респираторных инфекциях кашель возникает из-за катарального воспаления слизистых оболочек верхних дыхательных путей: происходит накопление слизи и раздражение рецепторов [13]. В настоящее время считается, что практически любая ОРВИ в той или иной степени сопровождается воспалением околоносовых пазух и ринологическими симптомами. Признаки риносинусита, по данным исследований с использованием компьютерной томографии, выявляются в 95% случаев ОРВИ [14].

Затяжной кашель с вязким секретом, причиной которого является постназальный синдром, обычно ночной и утренний после сна. Отмечаются затруднение носового дыхания, выделения из носовых ходов, зернистость задней стенки глотки и стекание слизи по ней. Среди частых причин синдрома постназального затекания слизи — хронические риниты различной этиологии, риносинуситы, носовые полипы, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, анатомические аномалии полости носа, цилиарная дисфункция, иммунодефицитные состояния [15].

ЛЕЧЕНИЕ

Ежедневно терапевты, педиатры, пульмонологи сталкиваются с такой задачей, как выбор лекарственной тактики при сочетанной терапии респираторных инфекций и хронических болезней респираторного тракта, ввиду высокой сезонной заболеваемости вирусными инфекциями и широкой распространенности хронических респираторных заболеваний [16].

Главное при постназальном синдроме — лечение его причины. В случае если кашель мучает ребенка, не дает ему заснуть или спокойно спать, проводят противокашлевую терапию. Большое значение в лечении синуситов имеют расплавление, или размягчение, и разжижение густого вязкого секрета. Это достигается назначением муколитических препаратов, в первую очередь ацетилцистеина и карбоцистеина — препаратов с дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшающих вязкость и восстанавливающих нарушенный мукоцилиарный транспорт. В случае доказанной бактериальной инфекции необходимо подобрать адекватную антибиотикотерапию [16, 17].

Медикаментозное лечение

Подобрать правильную терапию для лечения кашля — не всегда простая задача. Существует огромное количество препаратов, отличающихся друг от друга по показаниям к применению и фармакологическим свойствам. Не стоит забывать, что густой назальный секрет, как и густая мокрота, — прекрасная среда для развития бактериальных агентов. Ввиду этого при воспалительных заболеваниях респираторного тракта противокашлевые препараты применять нецелесообразно, так как они подавляют кашлевой рефлекс и увеличивают вязкость мокроты за счет замедления мукоцилиарного транспорта, значительно увеличивая риск развития бактериального воспаления. Противокашлевые средства могут быть назначены только в случае мучительного кашля, значительно снижающего качество жизни ребенка.

Ацетилцистеин (АЦЦ®, ЗАО «Сандоз») — «классический» муколитик прямого действия, обусловленного способностью его свободной сульфгидрильной группы расщеплять внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеинов и уменьшению вязкости слизи. По своей природе ацетилцистеин является производным естественной для организма человека условно незаменимой аминокислоты цистеина, которая входит в состав белков и пептидов, является предшественником глутатиона и имеет большое значение для детоксикационных процессов [18]. Ацетилцистеин обладает мукорегуляторной активностью благодаря увеличению секреции бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов, снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, уменьшает вязкость мокроты и улучшает мукоцилиарный клиренс [19, 20].

Разрушая дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, ацетилцистеин снижает вязкость слизи и облегчает ее выведение из дыхательных путей, не вызывая при этом значительного увеличения количества мокроты. В практике педиатра крайне важно, что, обладая таким механизмом действия, ацетилцистеин разжижает не только бронхиальный секрет, но и вязкий назальный секрет, поэтому его можно применять при заболеваниях как нижних, так и верхних дыхательных путей (например, при риносинуситах) [21].

Немаловажное значение в терапии кашля при острых респираторных инфекциях имеют и дополнительные свойства ацетилцистеина — антиоксидантное и противовоспалительное. Установлено, что ацетилцистеин — мощный антиоксидант, оказывающий как прямое, так и не прямое действие [22]. Влияние на антиоксидантные системы достигается благодаря наличию нуклеотидной тиоловой сульфгидрильной группы, участвующей в синтезе глутатиона [23, 24].

Многочисленными исследованиями доказано, что ацетилцистеин уменьшает адгезию патогенных бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных путей, вследствие этого снижается колонизация дыхательных путей патогенными микроорганизмами [25–28]. Кроме того, ацетилцистеин приводит к уменьшению образования биопленок грамположительными и грамотрицательными бактериями и грибами, а также уменьшает продукцию экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, что способствует разрушению зрелых биопленок [27–29].

Ацетилцистеин способен разрушать дисульфидные связи бактериальных энзимов, воздействуя на главный компонент матрикса биопленки — экзополисахариды, участвующие в их образовании или экскреции, и может нарушать функционирование адгезивных протеинов бактерий благодаря антиоксидантным свойствам, влиянию на метаболизм бактериальных клеток [30, 31].

Такие свойства делают ацетилцистеин универсальным лекарственным средством, включенным во все утвержденные Минздравом России стандарты первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи детям при гриппе, острых респираторных инфекциях различной степени тяжести и при респираторных осложнениях любой локализации от синусита до пневмонии [32].

В 2013 г. был опубликован обновленный Кокрановский систематический обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина и карбоцистеина при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний [33]. Метаанализ включал данные клинических исследований и системы фармаконадзора. При изучении эффективности

препаратов в большей части работ (шесть рандомизированных контролируемых исследований с участием 497 больных) проводилась оценка ацетилцистеина. Анализ продемонстрировал эффективность ацетилцистеина и карбоцистеина при лечении респираторных инфекций, в частности статистически значимое сокращение продолжительности кашля у детей и положительное воздействие на качество жизни пациентов. Безопасность ацетилцистеина и карбоцистеина была проанализирована по результатам 34 исследований с участием более 2 тысяч пациентов. Показано, что в целом профиль безопасности этих препаратов при использовании у детей является высоким. Возможность усиления бронхореи и, следовательно, необходимость приема препаратов с осторожностью продемонстрированы лишь при использовании муколитиков у детей до 2 лет.

В нашей стране также проводились исследования по оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина у детей [34, 35]. По заключению отечественных экспертов, ацетилцистеин является мукоактивным препаратом комплексного действия с благоприятным профилем безопасности, хорошо изученным в ходе клинических исследований. Ацетилцистеин не подавляет местную иммунную защиту, не нарушает синтез секреторного IgA и лизоцима, оказывает антиоксидантное действие и, будучи предшественником глутатиона, способен уменьшать воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и защищать ее от повреждающего действия свободных радикалов. При этом нет известных ограничений по длительности его приема. Препарат рекомендован для терапии кашля у детей старше 2 лет [21, 36–38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препаратами выбора для терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей, в том числе при постназальном затекании, являются муколитики. У пациентов с острыми респираторными инфекциями и хроническими заболеваниями респираторного тракта важно не подавлять кашлевой рефлекс, а, наоборот, как можно быстрее разжижать и выводить мокроту.

Ацетилцистеин является мукоактивным препаратом комплексного действия с благоприятным профилем безопасности, хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных и российских исследований. Он не подавляет местную иммунную защиту и не нарушает синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима, оказывает антиоксидантное действие, а также, будучи предшественником глутатиона, способен уменьшать воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и защищать ее от повреждающего действия свободных радикалов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goldsobel A.B., Chipps B.E. Cough in the pediatric population. *J. Pediatr.* 2010;156(3): 352–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004
2. Генне Н.А., Снегоцкая М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин для лечения кашля у детей. *Consilium Medicum. Прил.: Педиатрия.* 2007; 2: 43–7. [Genne N.A., Snegotskaya M.N., Nikitenko A.A. *Atsetilsistein dlya lecheniya kashlya u detei.* *Consilium Medicum. Прил.: Peditriya.* 2007; 2: 43–7. (in Russian)]
3. Колосова Н.Г., Шаталина С.И. Диагностика и лечение кашля у детей. *Лечащий врач.* 2015; 10. <https://www.lvrach.ru/2015/10/15436314/> [Kolosova N.G., Shatalina S.I. *Diagnostika i lechenie kashlya u detei.* *Lechashchii vrach.* 2015; 10. (in Russian)]
4. Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо; 2012. 128 с. [Chuchalin A.G., Ambrosimov V.N. *Kashel'.* М.: Ekho; 2012. 128 s. (in Russian)]

5. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I.; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax.* 2006; 61(Suppl. 1): i1–24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144
6. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. М.: МИА; 2013. 168 с. [Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. *Kashel'.* М.: MIA; 2013. 168 s. (in Russian)]
7. Самсыгина Г.А. Кашель у детей: клиническое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 176 с. [Samsygina G.A. *Kashel' u detei: klinicheskoe rukovodstvo.* М.: GEOTAR-Media; 2017. 176 s. (in Russian)]
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Роспотребнадзор; 2018. 268 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2017 godu: Gosudarstvennyi doklad. М.: Rospotrebnadzor; 2018. 268 s. (in Russian)]

9. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S. et al.: CICADA. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med. J. Aust.* 2010; 192(5): 265–71.
10. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей. *Consilium Medicum.* 2017; 11.1: 7–16. [Mizernitskii Yu.L., Mel'nikova I.M., Udaltsova E.V. *Differentsial'naya diagnostika zatyazhnogo i khronicheskogo kashlya u detei.* *Consilium Medicum.* 2017; 11.1: 7–16. (in Russian)]
11. Мизерницкий Ю.Л., Цыленкова С.Э. Бронхиальная гиперреактивность. В кн.: Царегородцев А.Д., Длин В.В., ред. Функциональные состояния и заболевания в педиатрии. М.: Оверлей; 2011: 332–53. [Mizernitskii Yu.L., Tsyplenkova S.E. *Bronkhial'naya giperreaktivnost'.* V kn.: Tsaregorodtsev A.D., Dlin V.V., red. *Funktsional'nye sostoyaniya i zabolevaniya v pediatrii.* М.: Overlei; 2011: 332–53. (in Russian)]
12. Yuta A., Baraniuk J.N. Therapeutic approaches to mucus hypersecretion. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005; 5(3): 243–51.
13. Баранов А.А. Синдромная диагностика в педиатрии. М.: Медицина; 1997. 320 с. [Baranov A.A. *Sindromnaya diagnostika v pediatrii.* М.: Meditsina; 1997. 320 s. (in Russian)]
14. Карпова Е.П. Риносинусит или банальная «простуда» у детей. Лечащий врач. 2016; 12: 42. [Karpova E.P. *Rinosinusit ili banal'naya "prostuda" u detei.* *Lechashchii vrach.* 2016; 12: 42. (in Russian)]
15. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного кашля у детей. В кн.: Мизерницкий Ю.Л., ред. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: Медпрактика-М; 2017: 61–80. [Mizernitskii Yu.L., Mel'nikova I.M., Udaltsova E.V. *Differentsial'naya diagnostika zatyazhnogo kashlya u detei.* V kn.: Mizernitskii Yu.L., red. *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya.* М.: Medpraktika-M; 2017: 61–80. (in Russian)]
16. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Терапия острых респираторных инфекций с позиции доказательной медицины. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2016; 15(6): 19. [Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V. *Terapiya ostrykh respiratornykh infektsii s pozitsii dokazatel'noi meditsiny.* *Vopr. sovrem. pediatrii.* 2016; 15(6): 19. (in Russian)]
17. Волков И.К. Медикаментозная терапия кашля у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2011; 90(6): 71–6. [Volkov I.K. *Medikamentoznaya terapiya kashlya u detei.* *Pediatriya. Zhurn. im. G.N. Speranskogo.* 2011; 90(6): 71–6. (in Russian)]
18. Северин Е.С., ред. Биохимия: учебник для вузов. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 768 с. [Severin E.S., red. *Biokhimiya: uchebnik dlya vuzov.* 5-e izd. М.: GEOTAR-Media; 2012. 768 s. (in Russian)]
19. Дронов И.А., Геппе Н.А., Фролкина Е.В. Антибактериальные свойства ацетилцистеина: пришло время воспользоваться? *Доктор.Ру.* 2018; 5(149): 9–13. [Dronov I.A., Geppe N.A., Frolova E.V. *Antibakterial'nye svoystva atsetiltsisteina: prishlo vremya vospol'zovatsya?* *Doktor.Ru.* 2018; 5(149): 9–13. (in Russian)]
20. Симонова О.И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2012; 11(3): 34–42. [Simonova O.I. *Detskii kashel': osobennosti patogeneza i terapii.* *Vopr. sovrem. pediatrii.* 2012; 11(3): 34–42. (in Russian)]
21. Геппе Н.А., Дронов И.А., Баяндина Г.Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей. *Доктор.Ру.* 2017; 4(133): 14–8. [Geppe N.A., Dronov I.A., Bayandina G.N. *Terapevticheskaya taktika pri ostrykh respiratornykh infektsiyakh u detei.* *Doktor.Ru.* 2017; 4(133): 14–8. (in Russian)]
22. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830(8): 4117–29. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016
23. Геппе Н.А., Снеговская М.Н., Пенкина М.В. Алгоритм лечения кашля у детей. *Фарматека.* 2014; 1: 71–5. [Geppe N.A., Snegotskaya M.N., Penkina M.V. *Algoritm lecheniya kashlya u detei.* *Farmateka.* 2014; 1: 71–5. (in Russian)]
24. Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2015; 14(4): 509–13. [Simonova O.I. *Prostye otvety na slozhnye voprosy o mukolitikakh dlya detei.* *Vopr. sovrem. pediatrii.* 2015; 14(4): 509–13. (in Russian)]
25. Singh M., Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6: CD001728. DOI: 10.1002/14651858.CD001728.pub5
26. Smith S.M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 11: CD001831. DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5
27. Riise G.C., Qvarfordt I., Larsson S., Eliasson V., Andersson B.A. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration.* 2000; 67(5): 552–8. DOI: 10.1159/000067473
28. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int. J. Artif. Organs.* 2011; 34(9): 752–8. DOI: 10.5301/ijao.5000024
29. Rubin B.K. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir. Care.* 2007; 52(7): 859–65.
30. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 140. DOI: 10.1186/1471-2180-10-140
31. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14(8): 683–90.
32. Стандарты первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи. Класс X. Болезни органов дыхания (J00–J99). <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standardy-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi/klass-x-bolezni-organov-dyhaniya-j00-j99> [Standarty pervichnoi mediko-sanitarnoi i spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi. Klass X. Bolezni organov dykhanija (J00–J99). (in Russian)]
33. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 5: CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4
34. Пикуза О.И., Закирова А.М. Роль ацетилцистеина в лечении бронхолегочной патологии у детей. *Рус. мед. журн.* 2009; 2: 82–4. [Pikuza O.I., Zakirova A.M. *Rol' atsetiltsisteina v lechenii bronkholegochnoi patologii u detei.* *Rus. med. zhurn.* 2009; 2: 82–4. (in Russian)]
35. Лошкина Э.Э., Зайцева С.В., Зайцева О.В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопр. практ. педиатрии.* 2011; 6(1): 67–72. [Lokshina E.E., Zaitseva S.V., Zaitseva O.V. *Novye vozmozhnosti mukoliticheskoj terapii u detei s ostrymi respiratornymi zabolevaniyami.* *Vopr. prakt. pediatrii.* 2011; 6(1): 67–72. (in Russian)]
36. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В., Дегтярева М.В., Ильенкова Н.А., Калюжин О.В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Consilium Medicum. Прил.: Педиатрия.* 2017; 4: 40–5. [Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaitseva O.V., Degtyareva M.V., Il'enkova N.A., Kalyuzhin O.V. i dr. *Spornye i nereshennyye voprosy v terapii kashlya u detei v ambulatornoi praktike.* *Consilium Medicum. Pril.: Pediatriya.* 2017; 4: 40–5. (in Russian)]
37. Mokhtari V., Afsharian P., Shahhoseini M., Kalantar S.M., Moini A. A Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine. *Cell J.* 2017; 19(1): 11–7.
38. Лошкина Э.Э., Зайцева О.В. Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике. *Consilium Medicum. Прил.: Педиатрия.* 2012; 1: 72–6. [Lokshina E.E., Zaitseva O.V. *Effektivnost' i bezopasnost' atsetiltsisteina v pediatricheskoj praktike.* *Consilium Medicum. Pril.: Pediatriya.* 2012; 1: 72–6. (in Russian)] ■

Фагоцитоз и гуморальный иммунитет у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа

Е.Н. Галич, И.Л. Соловьева, А.И. Кусельман, А.А. Соловьева, К.А. Закураева, В.А. Ланков

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»



Оригинальная
статья

Цель исследования: определить особенности фагоцитоза и гуморального иммунитета у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV-6); изучить частоту встречаемости и клинические проявления инфекции у детей.

Дизайн: рандомизированное сравнительное групповое исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 91 ребенок: группы 1 и 2 (контрольные) — дети без признаков инфицирования герпес-вирусами в возрасте от 1 года до 7 лет и от 8 до 17 лет соответственно; группы 3 и 4 (основные) — дети с признаками инфицирования HHV-6, но без острых проявлений инфекции в возрасте от 1 года до 7 лет и от 8 до 17 лет соответственно.

Применяли методы верификации возбудителя, иммуноферментный анализ для определения уровней иммуноглобулинов А, G, M, проточную цитофлуориметрию для оценки фагоцитарной системы.

Результаты. В группах 3 и 4 выявлены экзантема (52,9% и 25,0%), интоксикационный (35,3% и 16,7%) и лимфопролиферативный (47,1% и 33,3%) синдромы. Первичное инфицирование HHV-6 чаще отмечалось в группе 3. В основных группах уровни иммуноглобулинов не отличались от контрольных, фагоцитарное число и фагоцитарный индекс были статистически значимо ($p < 0,05$) снижены.

Заключение. Первичное инфицирование HHV-6 чаще происходит в возрасте от 1 года до 7 лет, оно не влияет на уровни иммуноглобулинов А, G, M, но приводит к снижению фагоцитоза. Клинические особенности инфекции зависят от возраста.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа, иммуноглобулины, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Галич Е.Н., Соловьева И.Л., Кусельман А.И., Соловьева А.А., Закураева К.А., Ланков В.А. Фагоцитоз и гуморальный иммунитет у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 23–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-23-26

Phagocytosis and Antibody Mediated Immunity in Children Infected with Human Herpes Virus 6

E.N. Galich, I.L. Solovyeva, A.I. Kuselman, A.A. Solovyeva, K.A. Zakuraeva, V.A. Lankov

Ulyanovsk State University; 42 L. Tolstoy Str., Ulyanovsk, Russian Federation 432002



Original
Paper

Study Objective: To identify the characteristics of phagocytosis and antibody mediated immunity in children infected with human herpes virus 6 (HHV-6); to study the prevalence and clinical signs of infection in children.

Study Design: Randomised comparative cohort study.

Materials and Methods: The observation enrolled 91 children: groups 1 and 2 (controls) – children without any signs of herpes virus infection aged 1 to 7 years and 8 to 17 years; groups 3 and 4 (test groups) – children with signs of HHV-6 infection (not acute) aged 1 to 7 years and 8 to 17 years.

Pathogen verification, enzyme immunoassay for IgM, IgA, IgG identification, flow cytofluorometry to assess the phagocytic system were used.

Study Results: Groups 3 and 4 had exanthema (52.9% and 25.0%), toxic (35.3% and 16.7%) and lymphoproliferative (47.1% and 33.3%) syndromes. Primary infection with HHV-6 is more common in group 3. In test groups, Ig levels did not differ from control values; phagocytic number and phagocytic index were statistically lower ($p < 0.05$).

Conclusion: Primary infection with HHV-6 is more common at the age of 1 to 7 years; it does not affect IgA, IgM, IgG concentration, but causes decreased phagocytosis. Clinical features are age-dependant.

Keywords: human herpes virus 6, immunoglobulins, phagocytic index, phagocytic number.

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

For reference: Galich E.N., Solovyeva I.L., Kuselman A.I., Solovyeva A.A., Zakuraeva K.A., Lankov V.A. Phagocytosis and Antibody Mediated Immunity in Children Infected with Human Herpes Virus 6. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 23–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-23-26

Галич Екатерина Николаевна — аспирант кафедры педиатрии ФГБОУ ВО УлГУ. 432002, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. eLIBRARY.RU SPIN: 1764-6188. E-mail: kate-reznikova@mail.ru

Закураева Карина Анзоровна — студентка 6-го курса педиатрического отделения ФГБОУ ВО УлГУ. 432002, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. eLIBRARY.RU SPIN: 5215-7869. E-mail: kate-reznikova@mail.ru

Кусельман Алексей Исаевич — профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО УлГУ, д. м. н., профессор. 432002, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: kate-reznikova@mail.ru

Ланков Владислав Анатольевич — студент 6-го курса педиатрического отделения ФГБОУ ВО УлГУ. 432002, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: kate-reznikova@mail.ru

Соловьева Анна Анатольевна — студентка 6-го курса педиатрического отделения ФГБОУ ВО УлГУ. 432002, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: kate-reznikova@mail.ru

Соловьева Ирина Леонидовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО УлГУ. 432002, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. eLIBRARY.RU SPIN: 7163-2382. E-mail: kate-reznikova@mail.ru

Вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6) играет существенную роль в возникновении рецидивирующих заболеваний и может вызывать изменения в иммунном статусе. В настоящее время значимость герпетических инфекций возрастает. В связи с инфицированием в первые годы жизни увеличилось количество заболеваний ЦНС, лор-органов; одно из частых клинических проявлений инфицированности HHV-6 — фебрильные судороги у детей. Вирусы семейства *Herpesviridae* имеют способность к латенции и персистенции, и их репродукция происходит в клетках как иммунной, так и нервной системы [1, 2].

Клинические проявления герпетической инфекции зависят от реактивности организма, а именно от его иммунного статуса [3, 4]. Геном вируса способен к интеграции в геном клетки-хозяина, что обуславливает патогенетические сдвиги в метаболизме последней. Вирусы семейства *Herpesviridae* также имеют тропность к форменным элементам крови [5–7].

Патологическое действие вируса ярко представлено в изменениях клеток: в разрыхлении пласта эпителия; изменении формы ядра (ядро становится похожим на боб, песочные часы) и перемещении его к одному полюсу; утолщении кариолеммы (очаговые редупликации); маргинации хроматина и скоплении его в глыбки; полном лизисе ядерных веществ; во внутриядерных включениях; в вакуолизации цитоплазмы, которая даже может исчезнуть (остаются «голые» ядра). Внутриядерные включения могут состоять из гранулярного материала с пучками фибриллярных структур, вирусных частиц, мембранных осколков [8]. Морфологические изменения клеток, а следовательно, микро- и макроизменения органов, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), имеют свои характерные проявления и могут частично сохраняться в течение нескольких месяцев после выздоровления [9–11]. В ряде исследований показано, что при герпетической инфекции сокращается общее количество CD3⁺-клеток (общие Т-лимфоциты), Т-клеток фенотипа CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы), уменьшается иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), снижаются активность естественных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, а также угнетается способность лейкоцитов к синтезу эндогенного интерферона [5–7]. В одном из исследований выявлено снижение фагоцитарной функции нейтрофилов, как поглотительной, так и переваривающей [8]. Перечисленные изменения характерны для взрослых больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Сведения о распространенности HHV-6-инфекции, в том числе в детской популяции, разнятся, данные по отдельным регионам России малочисленны. Особенности системы фагоцитоза и гуморального ответа у детей разного возраста вне острого периода заболевания изучены недостаточно. Эти обстоятельства послужили поводом для представляемой работы.

Цель исследования: определить особенности фагоцитоза и гуморального иммунитета у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа, а также изучить частоту встречаемости и клинические проявления этой инфекции у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета — в Ульяновской ОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева под руководством профессора кафедры педиатрии д. м. н. И.Л. Соловьевой.

Под наблюдением находился 91 ребенок в возрасте от 1 года до 17 лет. Для сравнительного исследования фагоцитоза и гуморального иммунитета были сформированы четыре группы:

- *первая группа* (контрольная) — дети в возрасте от 1 года до 7 лет без признаков инфицирования герпетическими вирусами (n = 30);
- *вторая группа* (контрольная) — дети в возрасте от 8 до 17 лет без признаков инфицирования герпетическими вирусами (n = 15);
- *третья группа* (основная) — дети в возрасте от 1 года до 7 лет с признаками инфицирования HHV-6 (n = 34);
- *четвертая группа* (основная) — дети в возрасте от 8 до 17 лет с признаками инфицирования HHV-6 (n = 12).

Критерием включения в основные группы являлось наличие признаков инфицирования HHV-6, критериями исключения были острые проявления инфекции и наличие сочетанного инфицирования герпетическими вирусами.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (решение № 12 от 07.12.2016). Участники исследования или их законные представители подписывали информированное согласие на обследование.

Первичную инфицированность HHV-6 определяли в ходе общего клинического осмотра, с помощью специально разработанного опросника, а также методом ПЦР в режиме реального времени и по уровням иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови, установленным методом ИФА.

Специфические IgM и IgG к герпес-вирусам выявляли методом ИФА с применением тест-систем «ВектоВПГ-1,2-IgM-стрип», «ВектоВПГ-1,2-IgG-стрип», «Векто-HHV-6,7,8-IgG-стрип», «Векто-ЦМВ-IgM-стрип», «Векто-ЦМВ-IgG-стрип», «ВектоВЭБ-NA-IgG-стрип», «ВектоВЭБ-EA-IgG-стрип», «ВектоВЭБ-VCA-IgM-стрип» (Вектор-Бест, Россия).

Для обнаружения ДНК вирусов герпес-группы использовали метод ПЦР в режиме реального времени, для определения уровней сывороточных иммуноглобулинов А, G, М — метод ИФА. Показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) в основных и контрольных группах устанавливали посредством проточной цитофлуориметрии.

Данные исследования проводились на базе Ульяновской ОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева заведующей иммунологической лабораторией А.А. Гущиной.

Для обработки собранных данных статистические показатели были сгруппированы по однородным качественным и количественным учетным признакам. Полученные результаты подвергались компьютерной обработке с использованием программ Statistica Base 10, Microsoft Office Excel. Свойства статистической совокупности представлены с использованием закона нормального распределения (распределение Гаусса), поскольку он позволяет обосновать выбор конкретных методов статистического анализа. Проверку нормальности распределения данных выполняли визуально по графикам Histograms и Normal probability plots, а также с применением критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро — Уилка. Проверку гипотез о равенстве двух средних производили с использованием U-критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинических проявлений инфицирования HHV-6 в основных группах показало, что в каждой из них преобладают определенные симптомы.

У 16 (47,1%) и 4 (33,3%) детей младшего и старшего возраста соответственно, инфицированных HHV-6, имел место лимфопролиферативный синдром, который характеризовался увеличением лимфатических узлов, иногда печени и селезенки. При этом увеличение регионарных лимфатических узлов статистически значимо чаще регистрировалось в третьей группе, а увеличение печени — в четвертой группе (в обоих случаях $p < 0,05$); рост селезенки обнаружен только у пациентов в возрасте 8–17 лет (рис. 1).

Заложенность носа — один из компонентов патогенеза и следствие лимфотропности патогенного вируса. Соответствующие жалобы в третьей группе предъявляли 5 (14,7%) детей, в четвертой группе — 3 ребенка (25,0%). Большая частота аденоидных вегетаций также наблюдалась у детей четвертой группы: 25,0% ($n = 3$) против 20,6% ($n = 7$) в третьей группе. Возможно, это связано с увеличением количества случаев инфекционных заболеваний у детей старшего возраста.

Интоксикационный синдром, включавший в себя повышенную утомляемость, субфебрильную температуру без видимого очага инфекции и снижение аппетита, в младшей группе отмечался в 2 раза чаще, чем в старшей: у 35,3% ($n = 12$) и 16,7% ($n = 2$) детей соответственно. При рассмотрении этого синдрома общая закономерность не выделена: в третьей группе преобладали жалобы на снижение аппетита, у каждого 8-го ребенка происходило повышение температуры до субфебрильных цифр без видимого очага инфекции, у каждого 11-го наблюдалась повышенная утомляемость, а в четвертой группе предъявлялись жалобы только на повышенную утомляемость, но их частота была выше, чем у младших детей (рис. 2).

Синдром экзантемы выявлен у 52,9% ($n = 18$) детей третьей группы: макулопапулезная сыпь регистрировалась у 18, мелкопятнистая — у 10 (29,4%), пятнистопапулезная

или другая — у 8 (23,5%) исследуемых, зуд кожи наблюдался в 12 случаях (35,3%). В четвертой группе отмечена лишь пятнистопапулезная сыпь ($n = 3$; 25,0%).

Первичная инфицированность HHV-6 в третьей группе составила 41,2% ($n = 14$), в четвертой группе — 25,0% ($n = 3$). Таким образом, инфекция чаще манифестировала в младшей группе, что, вероятнее всего, связано с началом социализации: дети начинают посещать детский сад, школы раннего развития, спортивные секции, подготовительные занятия.

При определении уровней иммуноглобулинов А, G, M в объединенной основной и объединенной контрольной группах статистически значимых различий исследуемых показателей у инфицированных пациентов вне заболевания и у детей без признаков инфицирования не выявлено (табл. 1).

При оценке значений фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа обнаружено статистически значимое снижение обоих показателей в объединенной основной группе по сравнению с объединенной контрольной группой (табл. 2).

Одним из механизмов формирования вирусной персистенции могут быть изменения в фагоцитарном звене: снижение количества активных фагоцитов у инфицированных HHV-6 в сравнении с таковым у неинфицированных. Это может свидетельствовать об ингибирующем воздействии

Рис. 1. Лимфопролиферативный синдром у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа, %.

Примечание. По всем показателям различия между группами статистически значимы: $p < 0,05$ (U-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни)

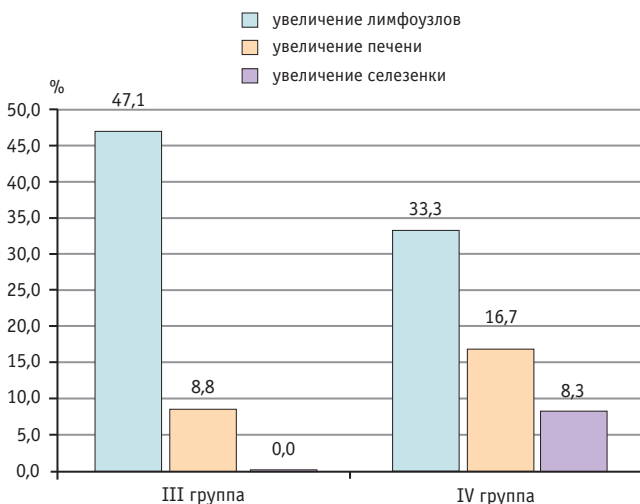


Рис. 2. Интоксикационный синдром у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа, %.

Примечание. По всем показателям различия между группами статистически значимы: $p < 0,05$ (U-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни)

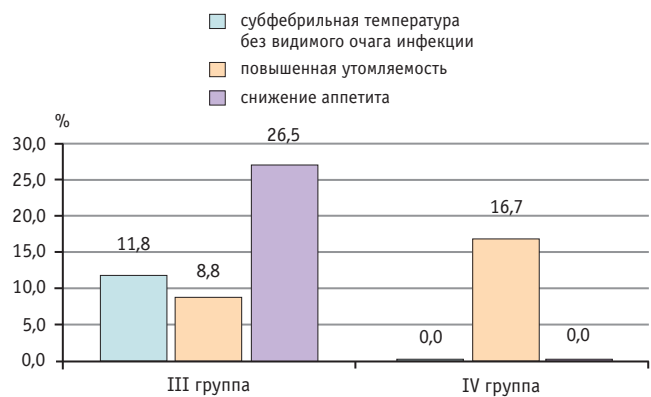


Таблица 1

Уровни иммуноглобулинов А, G, M у испытуемых без признаков инфицирования герпетическими вирусами и детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа, вне заболевания, Ед/мл (M ± m)

Группы	IgA	IgG	IgM
Неинфицированные дети ($n = 45$)	1,80 ± 0,19	12,85 ± 0,15	1,79 ± 0,41
Дети, инфицированные HHV-6 ($n = 46$)	2,04 ± 0,33	10,67 ± 1,26	1,74 ± 0,20

Таблица 2

Система фагоцитоза у испытуемых без признаков инфицирования герпетическими вирусами и детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа, вне заболевания ($M \pm m$)

Группы	Фагоцитарное число	Фагоцитарный индекс, %
Неинфицированные дети (n = 45)	1,85 ± 0,04	83,64 ± 1,21
Дети, инфицированные HHV-6 (n = 46)	1,72 ± 0,03*	68,62 ± 1,84*

* Различия с группой неинфицированных детей статистически значимы: $p < 0,05$ (U-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни).

персистирующих инфекций, что подтверждается также угнетением переваривающей функции фагоцитов по полученным результатам (показатель завершенности фагоцитоза в объединенной основной группе практически на 22% ниже, чем в контрольной).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что первичное инфицирование HHV-6 наиболее часто происходит в возрасте от 1 года до 7 лет. Это согласуется с данными литературы [12, 13] и, вероятно, связано с тем, что именно в указанном возрастном интервале начинается социализация детей, которая способствует расширению контактов и росту риска инфицирования различными возбудителями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П.; Кусельман А.И., ред. Герпесвирусные инфекции у детей: Руководство для врачей. Ульяновск: изд-во УлГУ; 2017. 280 с. [Kusel'man A.I., Solov'eva I.L., Cherdantsev A.P.; Kusel'man A.I., red. *Herpesvirusnye infektsii u detei: Rukovodstvo dlya vrachei*. Ulyanovsk: izd-vo UUGU; 2017. 280 s. (in Russian)]
2. Соловьева И.Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита В, кори, эпидемического паротита у детей с измененным преморбидным фоном: Дис. ... докт. мед. наук. Ульяновск — М., 2006: 72–86. [Solov'eva I.L. *Osobennosti vaktsinal'nogo protsesssa i sposoby povysheniya effektivnosti vaktsinatsii protiv gepatita V, kori, epidemicheskogo parotita u detei s izmenennym premorbidnym fonom: Dis. ... dokt. med. nauk*. Ulyanovsk — M., 2006: 72–86. (in Russian)]
3. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Бощьян Р.Е., Кистенева Л.Б. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Методические рекомендации. М.; 2013: 15–8. [Karazhas N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N., Kalugina M.Yu., Bosh'yan R.E., Kisteneva L.B. i dr. *Sovremennyye aspekty herpesvirusnoi infektsii. Epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika: Metodicheskie rekomendatsii*. M.; 2013: 15–8. (in Russian)]
4. Галич Е.Н., Соловьева И.Л., Соловьева А.А., Закураева К.А., Ланков В.А., Васильева А.М. Особенности системы фагоцитоза и гуморального ответа у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа. Журн. инфектологии. 2017; 9(2): 37. [Galich E.N., Solov'eva I.L., Solov'eva A.A., Zakuraeva K.A., Lankov V.A., Vasil'eva A.M. *Osobennosti sistemy fagotsitoza i gumoral'nogo otveta u detei, infitsirovannykh virusom herpesa cheloveka 6-go tipa. Zhurn. infektologii*. 2017; 9(2): 37. (in Russian)]
5. Никитская Е.А., Гривель Ж.-Ш., Марюкнич Е.В., Лебедева А.М., Иванова О.И., Саввинова П.П. и др. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом. Acta Naturae. 2016; 8(2): 114–9. [Nikitskaya E.A., Grivel' Zh.-Sh., Maryukhnich E.V., Lebedeva A.M., Ivanova O.I., Savvinova P.P. i dr. *Tsitomegalovirus v plazme bol'nykh ostrym koronarnym sindromom*. Acta Naturae. 2016; 8(2): 114–9. (in Russian)]
6. Мелёхина Е.В., Чугунова О.Л., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Аюкян А.С., Любезнова И.Г. и др. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей: Методические рекомендации. М.; 2014. 50 с. [Melekhina E.V., Chugunova O.L., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Ayokyan A.S., Lyubeznova I.G. i dr. *Rol' herpesvirusnykh infektsiy v formirovaniy patologii u detei: Metodicheskie rekomendatsii*. M.; 2014. 50 s. (in Russian)]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлены особенности клинической картины, а также преобладание определенных симптомов в зависимости от возраста. Так, у детей от 1 года до 7 лет ведущее место занимали синдром экзантемы, лимфаденопатия и интоксикационный синдром, а в возрасте от 8 до 17 лет чаще всего встречались лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром и аденоидные вегетации. Специфику клинической картины у детей разного возраста можно объяснить различиями в реактивности организма, его иммунном статусе, а также способностью герпес-вирусов к длительной латенции и персистенции [1], в связи с чем предположительно могут изменяться некоторые иммунологические параметры.

Однако при оценке гуморального звена иммунитета, а именно уровней иммуноглобулинов А, G, М, у инфицированных детей не выявлено статистически значимых отличий от контрольных показателей. Полученные результаты позволяют предположить, что у детей, инфицированных вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV-6), не имеющих острых проявлений герпетической инфекции, устанавливается определенное равновесие между синтезом и распадом иммуноглобулинов А, G, М.

С другой стороны, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число у детей, инфицированных HHV-6, оказались статистически значимо ниже, чем в объединенной контрольной группе. Аналогичные изменения фагоцитарного звена выявлены в остром периоде герпетической инфекции у взрослых пациентов [8]. Это позволяет предположить, что у детей, инфицированных HHV-6, даже вне острого периода заболевания возможны патофизиологические изменения.

7. Мелёхина Е.В., Чугунова О.Л., Николич А.Д., Шумилов П.В., Аюкян А.С., Калугина М.Ю. Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей. Дет. больницы. 2013; 4: 3–8. [Melekhina E.V., Chugunova O.L., Nikolich A.D., Shumilov P.V., Ayokyan A.S., Kalugina M.Yu. *Techenie infektsii, assotsirovannoi s virusom herpesa cheloveka 6-go tipa, u detei. Det. bol'nitsa*. 2013; 4: 3–8. (in Russian)]
8. Хитрик Н.М. Функциональная активность фагоцитов у больных с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 28 с. [Khitrik N.M. *Funktsional'naya aktivnost' fagotsitov u bol'nykh s infektsiei, vyzvannoi virusom prostogo herpesa: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. M., 2007. 28 s. (in Russian)]
9. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.; Исаков В.А., ред. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2013. 670 с. [Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V.; Isakov V.A., red. *Herpesvirusnye infektsii cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachei*. SPb.: SpetsLit; 2013. 670 s. (in Russian)]
10. Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). Эффектив. фармакотерапия. 2017; 23: 6–9. [Vashura L.V., Savenkova M.S. *Herpes 6-go tipa (epidemiologiya, diagnostika, klinika). Effektiv. farmakoterapiya*. 2017; 23: 6–9. (in Russian)]
11. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Егорова Н.Ю. Поражение ЦНС при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95(2): 22–9. [Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Drozdova I.M., Egorova N.Yu. *Porazhenie TsNS pri herpesvirusnoi mono- i mikst-infektsii 6-go tipa u detei. Peditriya. Zhurn. im. G.N. Speranskogo*. 2016; 95(2): 22–9. (in Russian)]
12. Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Архив внутренней медицины. 2016; 1(27): 13–9. [Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Gorelov A.V., Chugunova O.L. *Sovremennyye predstavleniya ob infektsii, vyzvannoi virusom herpesa cheloveka 6 tipa. Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016; 1(27): 13–9. (in Russian)]
13. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K., Long C.E., D'Heron N. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. J. Pediatr. 1998; 133(3): 386–9. [D]

Клинические и эпидемиологические особенности малярии у детей в Астраханской области

Р.С. Аракельян¹, Х.М. Галимзянов¹, О.В. Коннова¹, Г.Л. Шендо², Л.Е. Войнова¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области»



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: анализ клинико-эпидемиологической ситуации по малярии среди детей в Астраханской области.

Дизайн: одномоментное ретроспективное исследование.

Материалы и методы. В статье представлен ретроспективный анализ 41 случая заболевания малярией среди 40 детей в течение 1998–2008 гг.

Результаты. Малярию диагностировали у детей в возрасте от 5 месяцев до 17 лет, наиболее часто (75,6% случаев) у лиц школьного возраста. Среди заболевших преобладали мальчики (65,9% случаев). В 87,8% случаев дети были из организованных коллективов: обучались в средних общеобразовательных школах (73,2%) или посещали детские дошкольные учреждения (14,6%). В 97,6% случаев была выявлена трехдневная малярия, у одного ребенка (2,4%) отмечена четырехдневная малярия. У всех детей регистрировали завозную малярию, завоз заболевания осуществлялся в основном из Азербайджана (87,8% случаев).

Заключение. Завозные случаи малярии не привели к эпидемическим последствиям. Примененные противомалярийные меры оказались эффективными и достаточными для предупреждения и элиминации местной передачи через переносчиков — комаров рода *Anopheles*.

Ключевые слова: трехдневная малярия, завозные случаи, вторичные от завозных случаев, «толстая» капля, тонкий мазок.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Аракельян Р.С., Галимзянов Х.М., Коннова О.В., Шендо Г.Л., Войнова Л.Е. Клинические и эпидемиологические особенности малярии у детей в Астраханской области // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 27–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-27-29

Clinical and Epidemiological Features of Malaria in Children in Astrakhan Region

R.S. Arakelyan¹, Kh.M. Galimzyanov¹, O.V. Konnova¹, G.L. Shendo², L.E. Voynova¹

¹ Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, Russian Federation 414000

² Centre for Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region; 89 Kirov Str., Astrakhan, Russian Federation 414000

Study Objective: To analyse the clinical and epidemiological situation with malaria in children in Astrakhan Region.

Study Design: Retrospective cross-sectional study.

Materials and Methods: The article describes a retrospective analysis of 41 cases of malaria in 40 children in 1998–2008.

Study Results: Malaria was diagnosed in children aged 5 months to 17 years, most frequently in school children (75.6%). Boys had the disease more frequently (65.9%). In 87.8% children came from organised groups: they attended secondary schools (73.2%) or kindergartens (14.6%). 97.6% cases were tertian malaria; one child (2.4%) had quartan malaria. All children had imported malaria; the disease was imported mostly from Azerbaijan (87.8%).

Conclusion: Imported malaria did not result in epidemics. Antimalarial measures taken were efficient and adequate for prevention and elimination of local contamination by *Anopheles* mosquitoes.

Keywords: tertian malaria, imported disease, secondary cases, thick-blood film, thin smear.

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

For reference: Arakelyan R.S., Galimzyanov Kh.M., Konnova O.V., Shendo G.L., Voynova L.E. Clinical and Epidemiological Features of Malaria in Children in Astrakhan Region. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 27–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-27-29

Лечение инфекционных и паразитарных заболеваний до сих пор остается одной из основных задач здравоохранения в эндемичных странах. Важная роль принадлежит трансмиссивным заболеваниям — малярии, геморрагическим лихорадкам, астраханской риккетсиоз-

ной лихорадке, коксидиозу, дирофиляриозам и др., — переносчиками которых являются кровососущие насекомые (клещи, комары, мошки, блохи, вши и т. д.).

Малярия — одно из древнейших заболеваний, возбудителей которого передают комары рода *Anopheles*, подрода

Аракельян Рудольф Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 9245-8543. E-mail: rudolf_astra@rambler.ru

Войнова Людмила Евгеньевна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. E-mail: rudolf_astra@rambler.ru

Галимзянов Халил Мингалиевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 6520-0076. E-mail: agma@astranet.ru

Коннова Ольга Викторовна — к. ф. н., доцент кафедры иностранных языков ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. eLIBRARY.RU SPIN: 3880-9402. E-mail: vip.konnova@bk.ru

Шендо Геннадий Леонидович — главный врач ФБУЗ «ЦГиЭ в Астраханской области». 414000, г. Астрахань, ул. Кирова, д. 89. eLIBRARY.RU SPIN: 3880-9402. E-mail: astrfguz@yandex.ru

Anopheles Meigen, 1818. Она относится к группе антропонозов, однако известны случаи заражения человека от обезьян в странах Юго-Восточной Азии [1].

В европейском регионе малярия была элиминирована ВОЗ в 2016 г. после 20-летнего существования в странах СНГ и в Грузии [2, 3]. В России заболевание остается актуальной проблемой в связи с ростом числа выезжающих за рубеж туристов, специалистов по контрактам, экипажей судов и самолетов, ограниченных контингентов военнослужащих. В настоящее время более половины завозных случаев в нашей стране составляет тропическая малярия, меньшую часть — трехдневная малярия (*Plasmodium vivax*) [4, 5].

Цель исследования: ретроспективный анализ клинико-эпидемиологической ситуации по малярии среди детей в Астраханской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы статистические данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области».

На территории Астраханской области с 1996 по 2019 г. зарегистрировано 163 случая малярии человека (заболевших 162 человека; в 2017 г. один пациент переболел микст-инфекцией: тропической малярией и овале-малярией). Заболевание отмечали у лиц в возрасте от 5 месяцев до 70 лет.

На долю детей в возрасте от 5 месяцев до 17 лет пришлось 25,2% наблюдений (41 случай, 40 человек). Заболевание малярией у детей на территории Астраханской области в 1996–1997 и 2009–2019 гг. не фиксировали, все случаи выявляли в период с 1998 по 2008 г.

В диагностике малярии применяли «золотой стандарт» — микроскопическое исследование с использованием тонкого мазка и «толстой» капли. Обработку данных выполняли статистическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наибольшее число случаев малярии у детей пришлось на 1999 г. — 39,0%. В предыдущем 1998 г. было зарегистрировано всего 9,8%, в последующем 2000 г. — 19,5%. С 2001 г. отмечалась тенденция к снижению заболеваемости детей малярией: в 2001 г. было зарегистрировано 9,8%, в 2002 г. — 4,9%, в 2003 и 2005 гг. — по 7,3% и в 2008 г. — 2,4%. В 2004, 2006 и 2007 гг. случаи малярии у детей отсутствовали.

Притом что малярией заболевали дети в возрасте от 5 месяцев до 17 лет, наиболее часто ее диагностировали у лиц школьного возраста — 75,6% (31 случай; 30 человек). В том числе чаще всего заболевание отмечали у детей в возрасте 7, 13 и 15 лет: 9,8%, 17,1% и 12,2% (4, 7 и 5 случаев) соответственно. В меньшей степени малярию регистрировали у детей в возрасте 8, 11 и 14 лет — по 7,3% (по 3 случая), 9 и 17 лет — по 4,9% (по 2 случая), 10 и 16 лет — по 2,4% (по 1 случаю).

На долю детей дошкольного возраста приходилось 24,4% наблюдений (10 случаев; 10 человек): в возрасте 2 лет — 12,2% (5 человек), 6 лет — 4,9% (2 человека), 5 месяцев, 3 и 5 лет — по 2,4% (по 1 человеку).

В половом соотношении преобладали мальчики (более мобильная группа): у них отмечено 27 случаев заболевания (65,9%), тогда как у девочек — 14 (34,1%).

Большинство заболевших (35 человек) были из организованных коллективов. У этих детей отмечены 36 (87,8%) случаев малярии, в том числе у учеников средних общеобразовательных школ — 73,2% (30 случаев; 29 человек), у воспитанников детских садов — 14,6% (6 случаев; 6 человек). Остальные 5 (12,2%) случаев заболевания зарегистрированы у 4 детей, находившихся дома с родителями или иными родственниками (группа неорганизованных детей), и у одного ребенка в возрасте 16 лет, который не посещал никакого учебного заведения и находился дома (безработный).

Случаи малярии у детей регистрировали как в городской (30 случаев; 73,2%), так и в сельской местности (10 случаев; 24,4%). В городе заболевание диагностировали у детей, проживающих в Советском (29,3%), Кировском и Ленинском районах (по 22,0%). В сельских районах Астраханской области малярию наиболее часто выявляли у детей, проживающих в Наримановском районе (12,2%), реже заболевание отмечалось в Красноярском и Приволжском районах (по 4,9%) и ЗАТО г. Знаменска Харабалинского района (2,4%). Один ребенок (2,4%) находился в Астрахани проездом из Баку в Москву.

В 40 (97,6%) случаев наблюдали трехдневную малярию, и только однократно (2,4%) была зарегистрирована четырехдневная малярия.

У всех детей констатировали завозную малярию. Завоз заболевания в Астраханскую область осуществлялся из южных стран СНГ: из Азербайджана (87,8%; 35 случаев трехдневной и один случай четырехдневной малярии), из Таджикистана (3 случая; 7,3%) и в единичных случаях — из Армении и Узбекистана (по 2,4%).

Малярию у детей регистрировали в разные годы с марта по сентябрь. Как видно из *таблицы 1*, большинство завозных случаев заболевания (53,6%) приходилось на март — май. Весенние проявления до начала сезона передачи возбудителей малярии комарами были связаны с длительной инкубацией возбудителей трехдневной малярии (гипнозоиты в гепатоцитах) после заражения заболевших в предыдущем году. Это подтверждает известные данные о том, что в организме зараженного трехдневной малярией человека после длительной инкубации сохраняется около половины возбудителей (Азербайджан — 45%, Таджикистан — 55%) [6].

Во всех описанных нами случаях малярия была выявлена в ходе подворных и поквартирных обходов населения, семейные случаи заболевания отсутствовали.

Уровень паразитемии в препаратах крови больных малярией, по данным Центра гигиены и эпидемиологии

Таблица 1

Месяцы регистрации случаев малярии у детей в Астраханской области в период 1998–2008 гг. (n = 41)

Месяц регистрации	Количество случаев		Вид малярии
	абс.	%	
Март	7	17,1	<i>P. vivax</i>
Апрель	9	21,9	<i>P. vivax</i>
Май	6	14,6	<i>P. vivax</i>
Июнь	7	17,1	<i>P. vivax</i> — 6 случаев; <i>P. malariae</i> — 1 случай
Июль	7	17,1	<i>P. vivax</i>
Август	4	9,8	<i>P. vivax</i>
Сентябрь	1	2,4	<i>P. vivax</i>

Таблица 2

Уровни паразитемии у детей в Астраханской области в период 1998–2008 гг. (n = 41)*

Вид малярии	Число крестов	Количество случаев	
		абс.	%
Четырехдневная	1	1	2,4
Трехдневная	1	14	34,2
	2	6	14,6
	3	9	21,9
	4	11	26,9

* По данным лабораторных исследований, выполненных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области».

в Астраханской области, колебался в различных пределах (табл. 2).

В большинстве (34,2%) наблюдений при лабораторном исследовании препаратов крови («толстая» капля и тонкий мазок) уровень паразитемии при трехдневной малярии был минимальным (один крест), в 26,9% случаев — максимальным (четыре креста). Во всех препаратах были обнаружены зрелые трофозоиты и гаметоциты.

Лечение детей, заболевших малярией, осуществлялось в инфекционном стационаре с применением хлорохина и примахина.

Противоэпидемические мероприятия в очагах малярии проводили согласно методическим указаниям МУ 3.2.1756-03 «Эпидемиологический надзор за паразитарными болезнями». Ларвицидным обработкам экологически безопасными бактериальными препаратами были подвержены все анофелогенные водные объекты, расположенные на территории Астраханской области.

Лицам, проживающим на территориях с близко расположенными водоемами, для защиты от комаров было рекомендовано использовать репеллентные препараты, электрофумигаторы (внутри помещений), инсектицидные спирали (снаружи).

Выводы

В большинстве (34,2%) случаев при лабораторном исследовании препаратов крови («толстая» капля и тонкий мазок) уровень паразитемии при трехдневной малярии был минимальным. Наибольшее количество завозных случаев маля-

рии среди детей (53,6%) регистрировали в марте — мае. Весенние проявления до начала сезона передачи возбудителей малярии комарами связаны с длительной инкубацией возбудителей трехдневной малярии (гипнозоиты в гепатоцитах) после заражения заболевших в предыдущем году.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завозные случаи малярии не привели к эпидемическим последствиям, примененные противомаларийные меры оказались эффективными и достаточными для предупреждения и элиминации местной передачи заболевания через переносчиков — комаров рода *Anopheles*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коровина Н.А., Горяйнова А.Н., Ваджих Абдулла Ф.А. Поражение почек у детей с тропической малярией. *Дет. инфекции.* 2010; 9(2): 28–31. [Korovina N.A., Goryainova A.N., Vazhikh Abdulla F.A. Porazhenie почек u detei s tropicheskoi malyariiei. *Det. infektsii.* 2010; 9(2): 28–31. (in Russian)]
2. Сергиев В.П., Баранова А.М. Изменения характеристики проявлений трехдневной малярии на территории СНГ. *Мед. паразитология и паразитар. болезни.* 1995; 1: 10–2. [Sergiev V.P., Baranova A.M. Izmeneniya kharakteristiki proyavlenii trekhdnevnoi malyarii na territorii SNG. *Med. parazitologiya i parazitar. bolezni* 1995; 1: 10–2. (in Russian)]
3. Трихлеб В.И. Лабораторные показатели у больных малярией. *Вестн. Витебского гос. мед. ун-та.* 2013; 12(3): 95–105. [Trikhleb V.I. Laboratornye pokazateli u bol'nykh malyariiei. *Vestn. Vitebskogo gos. med. un-ta.* 2013; 12(3): 95–105. (in Russian)]

4. Адрианов А.П. Малярия в Тверской области. *Тверской мед. журн.* 2014; 4: 74–81. [Adrianov A.P. Malyariya v Tverskoi oblasti. *Tverskoi med. zhurn.* 2014; 4: 74–81. (in Russian)]
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М., Половинкина Н.А., Ходжаева Н.М., Рабинович С.А., Ченцов Н.М. Малярия: современное состояние диагностики и лечения. *Вестн. РУДН. Сер.: Медицина.* 2011; 3: 82–8. [Tokmalaev A.K., Kozhevnikova G.M., Polovinkina N.A., Khodzhaeva N.M., Rabinovich S.A., Chentsov N.M. Malyariya: sovremennoe sostoyanie diagnostiki i lecheniya. *Vestn. RUDN. Ser.: Meditsina.* 2011; 3: 82–8. (in Russian)]
6. Ходжаева Н.М., Бабаева Л.А. Особенности иммунных сдвигов при малярии у детей. *Вестн. Авиценны.* 2011; 1(46): 60–5. [Khodzhaeva N.M., Babaeva L.A. Osobennosti immunnykh sdvigov pri malyarii u detei. *Vestn. Avitsenny.* 2011; 1(46): 60–5. (in Russian)]



Клинический случай артрогрипоза у новорожденного

Л.Ю. Попова¹, И.В. Воропаев², Е.С. Уколова¹, Л.И. Лихограй¹, А.В. Дробинина¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2»

Цель статьи: актуализировать сведения об артрогрипозе, описать клинический случай этого редкого заболевания.

Основные положения. Распространенность артрогрипоза варьирует от 1/12 000 до 1/3000 живорожденных детей. В целях пренатальной диагностики может проводиться ультразвуковое исследование с объемной реконструкцией: в первом триместре беременности на развитие заболевания указывают утолщения воротникового пространства, после 16-й недели возможно определение контрактур суставов конечностей плода. Лечение симптоматическое, многолетнее. Больные нуждаются в ортопедической и реабилитационной терапии. При генерализованном варианте прогноз неблагоприятный.

В работе представлено собственное наблюдение, отражающее особенности множественного артрогрипоза.

Заключение. Качество жизни и прогноз ребенка с врожденным артрогрипозом во многом зависят от адекватности ортопедической помощи, многоэтапных операций и многолетней реабилитации.

Ключевые слова: артрогрипоз, врожденные контрактуры, дети.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Попова Л.Ю., Воропаев И.В., Уколова Е.С., Лихограй Л.И., Дробинина А.В. Клинический случай артрогрипоза у новорожденного // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 30–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-30-32



Clinical Case: Infant Arthrogyposis

L.Yu. Popova¹, I.V. Voropaev², E.S. Ukolova¹, L.I. Likhogray¹, A.V. Drobinina¹

¹ Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460000

² Orenburg Regional Clinical Hospital No.2; 24 Nevelskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460000

Objective of the Paper: To update the information on arthrogyposis, to describe a clinical case.

Key Points: Arthrogyposis prevalence varies from 1/12,000 to 1/3,000 live-born children. For prenatal diagnosing, an ultrasound examination with volumetric reconstruction can be performed: in trimester 1 of pregnancy the disease manifests itself through increased nuchal fold thickness; after week 16, contractions can be seen in foetus' extremities joints. Treatment is symptomatic, long-lasting. Patients need orthopaedic and rehabilitation therapy. In generalised disease the prognosis is unfavourable.

The article describes an observation of features of multiple arthrogyposis.

Conclusion: The quality of life and prognosis for a child with congenital arthrogyposis depends on the orthopaedic support adequacy, staged procedures and long-lasting rehabilitation.

Keywords: arthrogyposis, congenital contractions, children.

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

For reference: Popova L.Yu., Voropaev I.V., Ukolova E.S., Likhogray L.I., Drobinina A.V. Clinical Case: Infant Arthrogyposis. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 30–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-30-32

Артрогрипоз является одним из наиболее тяжелых заболеваний опорно-двигательного аппарата. Он характеризуется врожденными контрактурами двух и более суставов в сочетании с мышечной гипотрофией или атрофией, поражением мотонейронов спинного мозга при исключении остальных известных системных заболеваний. Распространенность артрогрипоза варьирует от 1/12 000 до 1/3000 живорожденных детей [1]. Перинатальная смертность при поздней диагностике заболевания составляет 32%, поэтому установление диагноза имеет большое значение для прогноза и генетического консультирования.

Этиология и патогенез артрогрипоза изучены мало. Его причинами являются задержка и нарушение эмбриогенеза на 6–10-й неделе беременности [1, 2]. В настоящее время предложено пять основных теорий возникновения артрогрипоза: механическая, инфекционная, наследственная, миогенная и нейрогенная. В целях пренатальной диагностики может проводиться УЗИ с объемной реконструкцией. В первом триместре беременности на развитие заболевания указывают утолщения воротникового пространства, после 16-й недели возможно определение контрактур суставов конечностей плода.

Воропаев Игорь Викторович — заместитель главного врача по детству ГАУЗ «ООКБ № 2». 460000, г. Оренбург, ул. Невельская, д. 24. E-mail: voropaev.i@mail.ru

Дробинина Анна Владимировна — студентка 5-го курса ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: anna_drobinina@mail.ru

Лихограй Лазарь Игоревич — студент 5-го курса ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: lhlz1995@gmail.com

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

Уколова Елена Сергеевна — студентка 5-го курса ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: lena_s.u@mail.ru

Различают четыре клинические формы артрогрипоза: генерализованный артрогрипоз, заболевание с поражением нижних конечностей, с поражением верхних конечностей и дистальный артрогрипоз [1, 3]. Оценку клинических форм заболевания проводят по степени распространенности, характеру и выраженности контрактур, степени поражения мышц. Дистальный артрогрипоз характеризуется врожденными контрактурами и деформациями кистей и стоп, лицевыми аномалиями, тип наследования — аутосомно-доминантный [1, 2]. Для генерализованного артрогрипоза характерны мышечная гипотония или атония, поражение плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных суставов, деформация кистей и стоп, лицевого скелета; встречаются сочетания с деформацией позвоночника. Деформации сегментов конечностей обычно симметричны [2].

Больным артрогрипозом показано консервативное лечение с первых недель жизни с целью устранения порочного положения конечности: этапные коррекции деформаций с наложением гипсовых повязок, массаж, лечебная физкультура, физио- и тепловые процедуры, Войта-терапия. С первых дней жизни проводится нейростимуляция по периферическому типу, что предупреждает вторичную дегенерацию нервной и мышечной ткани [2, 4]. В случае отсутствия эффекта от консервативного лечения требуется раннее оперативное вмешательство: на верхних конечностях — с 6–8-месячного возраста, на нижних — с возраста 3–4 месяцев [1, 2].

В специализированных детских учреждениях детям с патологией опорно-двигательного аппарата уделяется достаточно большое внимание, пациенты находятся под динамическим наблюдением педиатра и ортопеда.

В Областном перинатальном центре Оренбургской областной клинической больницы № 2 установлены четыре случая артрогрипоза у детей, один из них представлен в данной статье.

Цель статьи: актуализировать сведения об артрогрипозе, описать клинический случай этого редкого заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок Г., родился 31 августа 2018 года.

Диагноз. Артрогрипоз: двухсторонняя косолапость, двухсторонний вывих бедра, множественные контрактуры суставов. Перелом средней трети левой лучевой кости.

Из анамнеза: мать ребенка 1980 года рождения. Состояла на учете с 20-й недели беременности с ожирением 1-й степени, анемией легкой степени тяжести, варикозным расширением вен нижних конечностей. Первый триместр без особенностей. Во втором триместре, на 20–21-й неделе, проведено УЗИ, на котором выявлены ультразвуковые признаки внутренней косолапости кистей и стоп, умеренное многоводие; заключение: нельзя исключить артрогрипоз. Проведен консилиум, беременная консультирована детским ортопедом в Центре детской хирургии Городской клинической больницы № 5 г. Оренбурга. Прогноз для жизни новорожденного определен как благоприятный, прогноз для здоровья — как сомнительный. Пациентка была информирована о характере выявленных нарушений и прогнозе для плода, настаивала на пролонгировании беременности.

На роды поступила в Областной перинатальный центр Оренбургской областной клинической больницы № 2 с диагнозом: «Срочные оперативные роды (врожденный порок развития плода — абсолютное показание к кесареву сечению). Рубец на матке. Варикозное расширение вен нижних

конечностей. Ожирение 1-й степени. Анемия легкой степени тяжести». У пациентки девятая беременность. Акушерский анамнез отягощен: четыре медицинских аборта.

31 августа 2018 года было произведено кесарево сечение со стерилизацией.

Состояние ребенка крайне тяжелое за счет дыхательной недостаточности, пороков развития. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей ребенок помещен под источник лучистого тепла, взят на неинвазивную вентиляцию легких через назальные канюли. Сознание сохранено. На осмотр реагирует прикрыванием глаз, плачем средней силы. Синдром угнетения ЦНС. Голова округлой формы, лобный шов до 1 см, большой родничок размерами 3,5 × 3,5 см, на уровне костей черепа, не выбухает, не напряжен, расхождение по сагиттальному шву — 0,5 см. Фотореакция зрачков определяется, симметричная. Физиологические рефлексы с верхних и нижних конечностей не вызываются. Диффузная мышечная гипотония/атония. Спонтанная двигательная активность в верхних и нижних конечностях резко ослаблена. Выраженная деформация верхних и нижних конечностей в области суставов, множественные контрактуры. Движение в левой руке ограничено (перелом левой плечевой кости со смещением). Судороги нет. Парезов и параличей нет. Кожа розовой окраски, со следами первородной смазки в складках кожи, на ощупь влажная, теплая. Конечности теплые, подкожно-жировой слой развит достаточно. Умеренная пастозность мягких тканей. Периферических отеков не наблюдается.

Лечение: охранительный режим, респираторная поддержка, венозный доступ, энтеральное питание, инфузионная терапия по физической потребности, профилактика геморрагической болезни, стимуляция дыхательного центра, симптоматическая терапия, мониторинг и динамическое наблюдение.

4 сентября 2018 года ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПН и НД) с диагнозом: «Артрогрипоз: двухсторонняя косолапость, двухсторонний вывих бедра, множественные контрактуры суставов. Перелом средней трети левой лучевой кости».

При поступлении в ОПН и НД: состояние ребенка средней степени тяжести, с положительной динамикой. На осмотр реагирует спокойно, в весовой кривой стабильная прибавка (+ 65 грамм), крик эмоциональный. Тяжесть за счет сочетанной патологии нарушений опорно-двигательного аппарата, желтушного синдрома, неврологической симптоматики. Выхаживается в кроватке в режиме совместного пребывания с матерью, прикладывается к груди, докармливается смесью. Температура тела в пределах нормы. Лицо симметричное, глаза открывает, веки пастозные, глазная симптоматика отрицательная. Зрачки: OD = 2,0 мм, OS = 2,0 мм. Фотореакция сохранена, симметрична. Большой родничок размерами 4,0 × 5,0 см, с расхождением в области лба на 3 см, не выбухает, не напряжен. Имеются множественные контрактуры суставов рук и ног, движения ограничены из-за выраженной деформации конечностей. Перелом левой плечевой кости со смещением, рука иммобилизована мягкой повязкой. Мышечный тонус дистоничный. Физиологические рефлексы новорожденного вызываются ослабленно (сосательный-хватательный: +/-; рефлекс Бабкина: +; защитный: +/-; опоры: -; ползанья: -; автоматической ходьбы: -).

Кожа иктеричная, чистая, желтуха не нарастает, перiorальный цианоз в покое. Тургор тканей достаточный, ткани пастозные. Подкожно-жировой слой развит достаточно.

Дыхание самостоятельное, регулярное, ритмичное, через нос свободное. Грудная клетка широкая, обе половины участвуют в акте дыхания равномерно, с вовлечением вспомогательной мускулатуры. Аускультативно: дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, не вздут, пальпация доступна во всех отделах. Пупочная рана сухая, чистая. Стул за сутки 4 раза переходного характера. Половые органы без особенностей. Мочится свободно.

Получал лечение: питание смесью «Нестожен»; внутривенно раствор глюкозы 10%, магния сульфата 25%, кальция глюконата 10%, глюкозы 5%; внутримышечно 1%-й раствор менадиона натрия бисульфита, антибиотики — ампициллин, гентамицин.

Лечение, проведенное в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей: катетеризация центральных вен (неинвазивная искусственная вентиляция легких — 10 часов; назальная вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях — 3 часа; венозный катетер, пупочный катетер с 31.08.18 по 04.09.18, удалены без осложнений), антибактериальная терапия, с нейрометаболической целью — гопантевая кислота (50 мг/кг/сут в 2 приема), ректально — суппозитории интерферона альфа-2b. Имобилизация левой руки.

Рентгенограмма от 1 сентября 2018 г.: косопоперечный перелом со смещением на 0,2 см в дистальном отделе диафиза левой плечевой кости (рис. 1, 2).

После выписки рекомендованы: консультация ортопеда (корректирующее гипсование стоп), иммобилизация перелома повязкой Дезо в течение 3 недель, лечение у травматолога по месту жительства. В возрасте 5 месяцев ребенок должен быть направлен в Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество жизни и прогноз ребенка с врожденным артрогрипозом во многом зависят от адекватности ортопедической помощи, многоэтапных операций и многолетней реабилитации. Лечение должно начинаться с первых недель жизни. Новорожденный нуждается в осмотре ортопеда. С 5-х суток осуществляется лечение гипсованием, специальными укладками. После адаптации кожных покровов к внешним раздражителям (со 2–3-й недели жизни ребенка) показаны массаж и лечебная физическая культура. Параллельно проводится

Рис. 1. Ребенок Г. Косопоперечный перелом в дистальном отделе диафиза левой плечевой кости. Боковой снимок. Иллюстрация И.А. Артюшева, врача-рентгенолога Оренбургской областной клинической больницы № 2



Рис. 2. Ребенок Г. Косопоперечный перелом со смещением на 0,2 см в дистальном отделе диафиза левой плечевой кости. Снимок в прямой проекции. Иллюстрация И.А. Артюшева, врача-рентгенолога Оренбургской областной клинической больницы № 2



активная физиотерапия (парафинолечение, электростимуляция, магнитотерапия).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баиндурашвили А.Г., Агранович О.Е., Конюхов М.П. Современные тенденции лечения деформаций верхних и нижних конечностей у детей с артрогрипозом первого года жизни. *Ортопедия, травматология и восстанов. хирургия дет. возраста.* 2014; 2(3): 1–13. [Baindurashvili A.G., Agranovich O.E., Konyukhov M.P. *Sovremennye tendentsii lecheniya deformatsii verkhnikh i nizhnikh konechnostei u detei s artrogripozom pervogo goda zhizni.* *Ortopediya, travmatologiya i vosstanov. khirurgiya det. vozrasta.* 2014; 2(3): 1–13. (in Russian)]
2. Ассоциация травматологов-ортопедов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденного множественного артрогрипоза. М., 2016. 33 с. [Assotsiatsiya travmatologov-ortopedov Rossii. *Klinicheskie rekomendatsii*

po diagnostike i lecheniyu vrozhdenного множественного артрогрипоза. М., 2016. 33 с. (in Russian)]

3. Артрогрипоз. Портал ортопедии и травматологии turner.ru. http://www.turner.ru/sys_artogrip.html (дата обращения — 15.09.2018). [Artrogripoz. Portal ortopedii i travmatologii turner.ru. (in Russian)]
4. Баткин С.Ф., Агранович О.Е., Барсуков Д.Б., Камоско М.М. Рентгеноанатомические особенности строения тазобедренного сустава у детей с тератогенным вывихом бедра при артрогрипозе. *Журн. клин. и эксперим. ортопедии им. Г.А. Илизарова.* 2015; 3: 60–70. [Bat'kin S.F., Agranovich O.E., Barsukov D.B., Kamosko M.M. *Rentgenoanatomicheskie osobennosti stroeniya tazobedrennogo sustava u detei s teratogennym vyvihom bedra pri artrogripoze.* *Zhurn. klin. i eksperim. ortopedii im. G.A. Ilizarova.* 2015; 3: 60–70. (in Russian)]



Периоперационная антибиотикопрофилактика при открытых травмах кисти у детей

И.И. Гордиенко^{1, 2}, Н.А. Цап^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

² МАУ «Детская городская клиническая больница № 9», г. Екатеринбург

Цель исследования: сравнение эффективности различных курсов периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) при хирургическом лечении открытых травм кисти у детей.

Дизайн: смешанное ретро- и проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. У 40 детей, получивших хирургическое лечение по поводу открытых травм кисти, проводили ПАП цефуроксимом в максимальной разовой дозировке: препарат вводили за 30 минут до оперативного вмешательства и в течение 24 часов (группа 1, n = 20) или 72 часов (группа 2, n = 20) после операции.

Методы исследования включали общий анализ крови (ОАК), ежедневную термометрию, оценку общих показателей (уровень лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов на третьи сутки после операции, температура тела) и местных проявлений воспаления (гиперемия и болезненность раневых краев, количество и качество патологического отделяемого из раны).

Результаты. При суточном введении антибиотика на 10,0% чаще встречалась субфебрильная гипертермия, а при трехсуточном введении на 5,0% чаще отмечался лейкоцитоз в ОАК. В группе 1 гиперемия и болезненность краев раны наблюдались у 5,0% пациентов, а в группе 2 — у 15,0%. Все различия не имели статистической значимости (p > 0,05).

Заключение. При хирургическом лечении открытых повреждений кисти у детей эффективна ПАП цефалоспорины 2-го поколения; 72-часовое применение антибиотика после операции не имеет преимуществ перед 24-часовым применением.

Ключевые слова: травма, кисть, периоперационная антибиотикопрофилактика, дети.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гордиенко И.И., Цап Н.А. Периоперационная антибиотикопрофилактика при открытых травмах кисти у детей // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 34–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-34-37



Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Open Hand Injuries in Children

I.I. Gordienko^{1, 2}, N.A. Tsap^{1, 2}

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 3 Repin Str., Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

² Children's City Clinical Hospital No.9; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

Study Objective: To compare the efficiency of various perioperative antibiotic prophylaxes (PAP) in surgery of open hand injuries in children.

Study Design: Mixed retrospective and prospective comparative study.

Materials and Methods: 40 children who underwent surgery for open hand injuries had PAP with the highest single dose of cefuroxime: the drug was administered 30 minutes prior to surgery and within 24 hours (group 1, n = 20) or 72 hours (group 2, n = 20) after surgery.

The test methods included clinical blood analysis, daily temperature measurements, general parameters assessment (WBS and sedimentation rate on post-surgery day 3, body temperature) and local signs of inflammation (hyperaemia and pain in wound borders, amount and characteristics of pathologic discharges from the wound).

Study Results: Drug administration on day 1 caused subfebrile hyperthermia increase by 10.0%; when it was administered on day 3, blood leucocytosis was 5.0% more frequent. 5.0% of patients in group 1 and 15.0% of patients in group 2 had hyperaemia and painful wound borders. Differences were not statistically significant (p > 0.05).

Conclusion: In surgery of open hand injuries in children, PAP with generation 2 cephalosporins proves to be efficient; 72-hour use of antibiotics after surgery is not beneficial vs. 24-use administration.

Keywords: injury, hand, perioperative antibiotic prophylaxis, children.

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

For reference: Gordienko I.I., Tsap N.A. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Open Hand Injuries in Children. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 34–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-34-37

Травматологии детского возраста особое место занимают повреждения кисти, на долю которых, по разным источникам, приходится 35–57% всех травм опорно-двигательного аппарата. Наиболее часто в клинической практике встречаются открытые повреждения кисти, составляющие от 46% до 65% от общего числа травм сегмента [1, 2].

Хорошо известно, что любые открытые травмы сопровождаются контаминацией раны различными микроорганизмами внешней среды и условно-патогенной микрофлорой кожных покровов, что значительно увеличивает риск развития нагноения мягких тканей и посттравматического остеомиелита и закономерно замедляет костную консоли-

Гордиенко Иван Иванович — ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, врач — травматолог-ортопед МАУ ДГКБ № 9. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 5368-0964. E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

Цап Наталья Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, врач — детский хирург МАУ ДГКБ № 9. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7466-8731. E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

дацию. Для предупреждения инфекционных осложнений при открытых повреждениях кисти у детей, помимо хирургической санации очага, применяется антибиотикопрофилактика, которая, согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, является одним из компонентов оказания высококачественной хирургической помощи [3].

Антибиотикопрофилактика направлена в первую очередь на снижение микробной контаминации тканей до уровня, не позволяющего бактериям преодолеть защитные механизмы макроорганизма. Несоблюдение принципов проведения антибактериальной профилактики ведет к значительному снижению ее эффективности, повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций, увеличению затрат на лечение. Необоснованное применение антибиотиков может способствовать росту устойчивости микроорганизмов [3, 4].

Эффективность периперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) устанавливают путем определения в динамике лабораторных и клинических показателей: оценивают признаки воспаления в общем анализе крови (ОАК), а также локальные проявления в области раны [4].

В связи с большим клиническим и экономическим значением ПАП, в настоящее время во многих странах мира серьезное внимание уделяется разработке национальных рекомендаций по оптимальному выбору и применению антибактериальных средств при различных видах хирургических вмешательств. Но, как свидетельствуют фармакоэпидемиологические исследования, посвященные качеству ПАП, врачи в недостаточной мере выполняют эти рекомендации. В нашей стране проблема адекватного проведения ПАП является особенно актуальной, так как в большинстве случаев «антибиотикопрофилактика» начинается после окончания операции, продолжается 5–7 дней и включает в себя антимикробные препараты, имеющиеся в данный момент в отделении. Протоколы ПАП с введением первой дозы препарата до начала операции используют лишь в отдельных стационарах [5].

Распространенное ранее мнение о том, что длительное профилактическое применение антибиотиков уменьшает риск инфекционных осложнений при травмах кисти, в частности при отчленениях дистальных фаланг пальцев, опровергнуто рандомизированными исследованиями, показавшими, что адекватная первичная хирургическая обработка (ПХО) достаточна для профилактики инфекций при травмах без сильного загрязнения раны. Эта тема остается дискуссионной [6].

Алгоритм использования ПАП в детской хирургии основан на данных, которые были получены в ходе исследований, проведенных во взрослых популяциях. В связи с этим оценка эффективности ПАП в детской хирургии приобретает особое значение [7, 8].

Целью исследования была сравнительная оценка эффективности различных курсов периперационной антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении открытых травм кисти у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научная работа проводилась на базе Детской городской клинической больницы № 9 г. Екатеринбурга (главный врач — к. м. н. Карлов А.А.) с января 2015 г. по декабрь 2017 г.

В смешанное ретро- (35%) и проспективное (65%) сравнительное исследование вошли 40 детей (29 мальчиков и 11 девочек), получивших в указанный период хирургическое

лечение по поводу открытых травм кисти. Средний возраст пациентов составлял $8,1 \pm 2,4$ года при возрастном диапазоне от 3 до 17 лет.

Критерии включения в выборку:

- изолированные резаные, рваные, ушибленные, рубленые раны кисти;
- локализация раны дистальнее лучезапястного сустава;
- класс чистоты раны II;
- внутримышечное введение цефалоспоринов 2-го поколения.

Критериями исключения из исследования служили:

- взрывные, укушенные раны;
- классы чистоты раны III и IV;
- сочетанная травма;
- наличие сопутствующих соматических заболеваний;
- антибактериальная терапия по поводу соматических заболеваний в течение 1 месяца до госпитализации или во время госпитализации, получение ребенком цефалоспоринов 1, 3 и 4-го поколений.

Всем госпитализированным проводилось неотложное оперативное лечение в объеме ПХО раны. Помимо этого, у 7 (17,5%) детей был выполнен шов сухожилия, у 4 (10,0%) — остеосинтез переломов фаланг пальцев спицами Киршнера, в 11 (27,5%) случаях была проведена кожная пластика местными тканями.

Детей распределили на две исследуемые группы в зависимости от объема ПАП. В первой группе ($n = 20$) антибактериальный препарат вводился за 30 минут до оперативного вмешательства и в течение 24 часов послеоперационного периода через каждые 8 часов, во второй ($n = 20$) — за 30 минут до оперативного вмешательства и в течение 72 часов послеоперационного периода через каждые 8 часов. В обеих группах препарат применяли в максимальной разовой дозировке.

В качестве антибактериального средства все пациенты получали цефуроксим (цефалоспорин 2-го поколения, действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизма). Цефуроксим высокоактивен в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, включая штаммы, устойчивые к пеницилинам), которые являются основными представителями микрофлоры кожных покровов, что обуславливает актуальность его применения при открытых травмах. Препарат вводился внутримышечно из расчета 60 мг/кг/сут.

Помимо антибиотика, в комплексе лекарственной терапии все дети получали обезболивание в виде 50%-го раствора анальгина в возрастной дозировке внутримышечно.

Оперированным детям обеих групп проводили клинико-лабораторное обследование, включавшее ОАК, ежедневную термометрию утром и вечером. Эффективность ПАП оценивали по наличию общих и местных признаков воспалительного процесса. К общим признакам относились указания на воспаление в ОАК на третьи послеоперационные сутки (увеличение количества лейкоцитов и СОЭ), а также повышение температуры тела. При изучении местных проявлений воспалительного процесса в области послеоперационной раны учитывались степень гиперемии и болезненности раневых краев, количество и качество патологического отделяемого из раны.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с учетом точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ОАК, проведенного на третьи сутки после хирургического лечения, все пациенты с антибиотикопрофилактикой в течение 24 часов (первая группа) имели нормальные показатели лейкоцитарной формулы и СОЭ. У 2 (10,0%) детей отмечалось однократное повышение температуры тела до субфебрильных цифр в первые 24 часа после операции, что могло явиться неспецифической реакцией организма на стрессовый фактор — травму.

Признаков местного воспаления в первые сутки после хирургического лечения у большинства (n = 19; 95,0%) пациентов первой группы не наблюдалось. У одного ребенка (5,0%) на перевязке были обнаружены гиперемия краев раны и болезненность при пальпации, однако выделения из раны отсутствовали. Этому пациенту инъекции цефуроксима были продолжены до купирования местных признаков воспаления, которое произошло на третьи послеоперационные сутки.

У детей с 72-часовой антибиотикопрофилактикой (вторая группа) на третьи сутки после операции в одном случае (5,0%) отмечался незначительный лейкоцитоз — до $15,3 \times 10^9/\text{л}$ (референтные значения анализатора:

$4,31\text{--}13,18 \times 10^9/\text{л}$). При повторном ОАК через трое суток (на 6-е послеоперационные сутки) уровень лейкоцитов у этого пациента соответствовал норме. СОЭ во всех исследуемых случаях была в пределах возрастных норм. Гипертермии не наблюдалось.

При оценке местного статуса в первый день после операции у 3 (15,0%) детей второй группы фиксировались гиперемия и болезненность краев раны без экссудативного отделяемого. На третий день послеоперационного периода воспалительные признаки у этих детей обнаружены не были.

Результаты обследования пациентов обеих групп и сравнение полученных данных представлены в *таблице*.

При изучении общих воспалительных проявлений у детей с хирургическим лечением открытых травм кисти выявлено, что в первой группе (с суточным введением антибиотика с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений) на 10,0% чаще встречается субфебрильная гипертермия, а во второй группе (с трехсуточной антибиотикотерапией) на 5,0% чаще наблюдается лейкоцитоз в ОАК. Данные различия не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица

Проявления воспалительного процесса у пациентов с суточным и трехсуточным введением антибиотика после операции

№	Возраст, лет		Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		СОЭ, мм/час		Температура тела, °С		Гиперемия, болезненность, +/-		Экссудат, +/-		
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	
1	3	3	9,60	6,20	2	4	37,0	36,9	-	-	-	-	
2	3	4	12,24	4,19	2	8	37,9	36,7	+	-	-	-	
3	3	4	11,09	6,34	9	5	36,6	36,7	-	-	-	-	
4	5	4	5,13	6,48	7	10	36,5	36,9	-	-	-	-	
5	6	5	6,89	15,30	3	2	36,9	36,2	-	+	-	-	
6	7	5	11,04	12,04	7	2	37,3	36,6	-	+	-	-	
7	7	5	8,80	9,70	9	3	36,6	36,4	-	-	-	-	
8	7	6	12,27	7,74	2	3	36,8	36,5	-	-	-	-	
9	8	6	5,57	7,60	5	9	36,9	36,1	-	-	-	-	
10	8	6	9,07	7,90	6	4	36,0	36,8	-	-	-	-	
11	9	6	9,63	5,40	3	5	36,5	36,6	-	-	-	-	
12	9	7	10,98	5,23	5	3	36,9	36,6	-	-	-	-	
13	9	8	8,80	8,63	3	1	36,2	36,8	-	-	-	-	
14	11	9	9,90	8,60	5	7	36,8	36,2	-	-	-	-	
15	12	9	9,50	11,02	9	8	36,1	36,9	-	+	-	-	
16	12	9	6,40	10,20	2	1	36,0	36,1	-	-	-	-	
17	13	10	4,50	8,70	8	3	36,2	36,4	-	-	-	-	
18	13	11	6,90	4,96	7	4	36,6	36,0	-	-	-	-	
19	14	15	7,70	5,90	10	9	36,1	36,0	-	-	-	-	
20	16	17	8,72	7,60	8	5	35,9	36,3	-	-	-	-	
Итого	Средние показатели											Частота, n (%)	
	8,75	7,45	8,74	7,99	5,60	4,80	36,6	36,5	1 (5,0)	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
P	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05		-		

Примечание. Группы 1 и 2 — с суточным и трехсуточным введением антибиотика соответственно.

При оценке частоты признаков местного воспалительного процесса гиперемия и болезненность краев послеоперационной раны в первой группе отмечены в 5,0% случаев, а во второй группе — у 15,0% пациентов. Эти различия также не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Патологических выделений из раны не встретилось ни у одного пациента исследуемых групп.

Отсутствие единого алгоритма введения антибактериальных препаратов при открытых травмах кисти у детей привело к их неоправданно длительному назначению с целью профилактики возникновения инфекционно-воспалительных осложнений со стороны операционной раны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


1. Екамасова Е.А., Войновский А.Е., Ковалёв А.С., Юсупов И.Е., Колтович П.И., Ильин В.А. и др. Антибиотикопрофилактика основных инфекций в хирургии: Методические рекомендации. М.: Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России; 2009. 24 с. [Ekamasova E.A., Voynovskii A.E., Kovalev A.S., Yusupov I.E., Koltovich P.I., Il'in V.A. i dr. Antibiotikoprofilaktika osnovnykh infektsii v khirurgii: Metodicheskie rekomendatsii. M.: Glavnyi voennyi klinicheskii gosptal' vnutrennikh voisk MVD Rossii; 2009. 24 s. (in Russian)]
2. Родоманова Л.А., Кутянов Д.И., Мелихов К.С., Наконечный Д.Г., Рябов В.А. Современная структура тяжелых повреждений кисти, вызванных действием тупой травмирующей силы. Травматология и ортопедия России. 2011; 4(62): 5–10. [Rodomanova L.A., Kutyanov D.I., Melikhov K.S., Nakonechnyi D.G., Ryabov V.A. Sovremennaya struktura tyazhelykh povrezhdenii kisti, vyzvannykh deistviem tupoi travmiruyushchei sily. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2011; 4(62): 5–10. (in Russian)]
3. Захарова И.Н., Бережная И.В., Мумладзе Э.Б. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: как выявить, что делать и как лечить? Мед. совет, 2016; 1: 78–87. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Mumladze E.B. Antibiotik-assotsiirovannye diarei u detei: kak vyyavit', chto delat' i kak lechit'? Med. sovet, 2016; 1: 78–87. (in Russian)]
4. Дьяконова Е.Ю., Лобань Н.В., Поддубный И.В., Бекин А.А., Гусев А.А., Прудникова Т.А. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в практике детского хирурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактическое применение антибиотиков в течение 72 часов не имеет преимуществ перед 24-часовой периоперационной антибиотикопрофилактикой в составе комплексного лечения открытых повреждений кисти с классом чистоты раны II.

При открытых повреждениях кисти у детей разных возрастных групп для предотвращения гнойно-воспалительных осложнений, существенно ухудшающих ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения, эффективно использование цефалоспоринов 2-го поколения в течение 24 часов.

Педиатр. фармакология. 2015; 12(4): 481–4. [D'yakonova E.Yu., Loban' N.V., Poddubnyi I.V., Bekin A.A., Gusev A.A., Prudnikova T.A. Antibakterial'naya profilaktika infektsionnykh oslozhenii v praktike detskogo khirurga. Pediatr. farmakologiya. 2015; 12(4): 481–4. (in Russian)]

5. Дорфман И.П. Периоперационная антибиотикопрофилактика у детей (фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.25). Волгоград, 2007. 27 с. [Dorfman I.P. Perioperatsionnaya antibiotikoprofilaktika u detei (farmakoepidemiologicheskie i farmakoekonomicheskie aspekty): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk (14.00.25). Volgograd, 2007. 27 s. (in Russian)]
6. Рациональная антибиотикопрофилактика в травматологии и ортопедии: Информационное пособие для врачей. Новосибирск: АБОЛмед; 2009. 16 с. [Ratsional'naya antibiotikoprofilaktika v travmatologii i ortopedii: Informatsionnoe posobie dlya vrachei. Novosibirsk: ABOLmed; 2009. 16 s. (in Russian)]
7. Малашенко А.А., Асланов Б.И., Детков В.Ю. Инфекции в детской хирургии и актуальность антимикробной профилактики. Профилактикт. и клин. медицина. 2016; 4(61): 32–6. [Malashenko A.A., Aslanov B.I., Detkov V.Yu. Infektsii v detskoj khirurgii i aktual'nost' antimikrobnoi profilaktiki. Profilakt. i klin. meditsina. 2016; 4(61): 32–6. (in Russian)]
8. Khoshbin A., So J.P., Aleem I.S., Stephens D., Matlow A.G., Wright J.G.; SickKids Surgical Site Infection Task Force. Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Children: A Prospective Cohort Study. Ann. Surg. 2015; 262(2): 397–402. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000938 



Антибиотикорезистентность — проблема здравоохранения или конкретного врача?

11 апреля 2019 года в рамках II Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Неонатология и педиатрия» состоялось пленарное заседание «Антибиотикорезистентность — проблема здравоохранения или конкретного врача?». Эксперты обсудили причины возникновения антибиотикорезистентности, а также возможности ее преодоления.

Антибиотикорезистентность в педиатрии: проблемы и пути решения

Солдатова Ирина Геннадьевна — д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Московской области, заведующая кафедрой неонатологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.



По данным статистики, в последнее время наблюдается рост распространенности резистентности к антибиотикам среди пациентов. Связано это прежде всего с тем, что врачи амбулаторного звена в 90% случаев неоправданно назначают антибиотики, в том числе и при ОРВИ, ориентируясь на наличие высокой (39°C) температуры. Но ведь для назначения антибиотиков необходимы четкие показания, подтвержденные результатами анализов крови, а также теста бактериальной флоры. Кроме того, родители без назначения врача дают своим детям антибиотики, чему способствует продажа препаратов этой группы в аптеках без рецептов.

Поиску путей решения проблемы роста антимикробной резистентности в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» и Указа Президента Российской Федерации «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» было посвящено заседание круглого стола, состоявшегося 14 февраля 2019 года в Совете Федерации. Его участники — сенаторы, ведущие эксперты врачебных сообществ, представители органов государственной власти 25 регионов РФ — обсудили рекомендации и предложения по сдерживанию распространенности антимикробной резистентности, в том числе необходимость разработки клинических рекомендаций

по нозологиям, требующим проведения антибактериальной терапии, а также возможности инновационных методов этиологической диагностики и их внедрение в рутинную практику врача. Подчеркивалась необходимость создания единого регламента оснащения неотложной помощи и единого документа во всех регионах по оказанию медицинской помощи.

Были рассмотрены и способы внедрения в клиническую практику методов экспресс-диагностики с высокими показателями чувствительности и специфичности (например, Стрептатеста), а также альтернативные методы лечения, способствующие снижению антибиотикорезистентности (например, бактериальные лизаты, поливалентный механический бактериальный лизат).

Выработаны рекомендации по включению в образование врачей обучения высокотехнологичным методам этиологической экспресс-диагностики, а также альтернативным методам лечения и профилактики инфекций.

Особое внимание следует уделять просвещению населения по вопросам правильного употребления антибиотиков, пропаганде вакцинации, повышению уровня знаний медицинских работников, введению ограничений бесконтрольного применения антибиотиков. ■

Антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций

Козлов Роман Сергеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель Научно-методического центра по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.



Ежегодно ВОЗ проводит неделю правильного использования антибиотиков, ведь только эта группа препаратов способна обеспечить эффективную антибактериальную терапию. Одним из основных бактериальных возбудителей тонзиллофарингита, отита, синусита, обострения хронической обструктивной болезни легких, а также внебольничной пневмонии является *Streptococcus pyogenes*. При назначе-

нии лечения необходимо учитывать, что именно эти возбудители чаще всего резистентны к пенициллину и другим препаратам класса β-лактамов антибиотиков. Изучать и учитывать фактор резистентности к антибиотикам группы β-лактамазы нужно при наличии *Haemophilus influenzae*. Отметим, что резистентность не играет существенной роли при выборе терапии при наличии атипичных возбудите-

лей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*).

Серьезной проблемой организации эпидемнадзора за резистентностью респираторных патогенов является то, что они относятся к так называемым прихотливым макроорганизмам, которые после взятия должны помещаться в специальные среды, быстро доставляться в лаборатории, выращиваться в обогащенных питательных средах в особых условиях культивации. Методические тонкости имеет определение чувствительности *S. pyogenes*, *H. influenzae*. Микробиологические исследования возбудителей респираторных инфекций — процесс трудоемкий и финансово затратный, и в клинической практике должное внимание их проведению не уделяется.

На протяжении последних нескольких лет отмечаются тенденция к росту резистентности пневмококков к макролидам почти на 20%, распространение штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину — около 30%.

Для сдерживания распространения антибиотикорезистентности каждый практикующий врач должен назначать антибиотики строго по показаниям, при необходимости проводить микробиологические исследования, отдавать предпочтение качественным препаратам, применять методы профилактики с доказанной эффективностью (например, вакцинацию против пневмококковой инфекции) и обязательно предупреждать пациентов о недопустимости бесконтрольного приема антибиотиков. ■

Практические подходы к рациональной антибиотикотерапии и иммунопрофилактике



Продеус Андрей Петрович — д. м. н., профессор, заведующий курсом иммунологии, аллергологии и иммунотерапии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Минздрава Московской области, главный специалист по педиатрии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы».

В настоящее время действуют стандарты оказания медицинской и специализированной помощи детям при респираторных заболеваниях различной степени тяжести. При назначении практикующие врачи руководствуются

перечнем лекарственных препаратов, зарегистрированных для применения на территории Российской Федерации.

Необходимо отметить, что бактериальные осложнения ОРВИ возникают достаточно редко — у 3–8% заболевших.

Как правило, они наблюдаются на 1–2-й день болезни, в более поздние сроки они возникают чаще всего вследствие суперинфекции. Однако на практике восьми из десяти пациентов назначается антибиотикотерапия.

Для подтверждения наличия бактериальной инфекции требуются микробиологические лабораторные исследования, что подразумевает затраты не только бюджетных средств, но и времени для уточнения диагноза (ожидание результатов может затянуться на несколько дней). Однако провести экспресс-анализ можно с использованием Стрептатеста. Преимущество его в том, что результат будет

получен спустя 5 минут, даже бледная полоска на тесте трактуется как наличие специфического антигена стрептококка группы А.

По различным данным, в 50% случаев антибиотики назначаются нерационально, 50% пациентов не соблюдают режим приема и дозировку. Использование Стрептатеста даст возможность практикующим врачам назначать адекватную антибиотикотерапию. Однако для снижения резистентности в будущем уже сегодня необходимо объяснять пациентам неприемлемость самолечения и формировать навыки строгого соблюдения режима приема антибиотиков. ■

Возможности преодоления антибиотикорезистентности в амбулаторной педиатрической практике при ведении детей с острым тонзиллитом/фарингитом

Царькова Софья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург).



При остром тонзиллите β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) обнаруживают у 15–30% детей, т. е. только один из 4 детей с острой болью в горле имеет серологически подтвержденный стрептококковый фарингит. При этом антибактериальную терапию получают 90–100% детей с налетами в зеве, что приводит к повышению антибактериальной нагрузки на популяцию микроорганизмов и усилению устойчивости этой популяции к терапии, увеличению риска побочных реакций на антибиотики. В амбулаторной практике при лечении острого тонзиллита необоснованно отдается предпочтение защищенным амипенициллинам и цефалоспорином без учета антибиотического анамнеза и аллергического фона пациента.

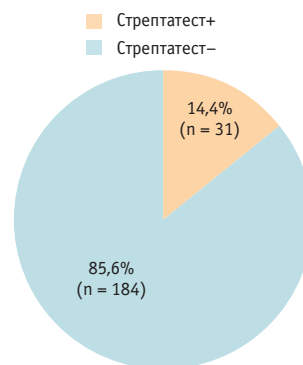
Для оценки качества ведения детей с острым тонзиллитом/фарингитом в соответствии с клиническими рекомендациями в 6 центрах г. Екатеринбурга было проведено проспективное нерандомизированное многоцентровое когортное исследование, в которое вошли 215 пациентов.

Критерии включения: дети старше одного года, обратившиеся за медицинской помощью к участковому педиатру, в отделение неотложной помощи и госпитализированные в стационар с налетами в зеве и болью в горле, за которыми после проведения Стрептатеста было возможно динамическое наблюдение до выздоровления. Критерии исключения: дети в возрасте до одного года, за которыми невозможно динамическое наблюдение до выздоровления.

Независимо от возраста ($p > 0,05$) у детей с острым тонзиллитом/фарингитом в дебюте заболевания регистрировались фебрильная лихорадка (70%), гипертрофия миндалин до II степени (60%), кашель (35%), боль в ушах (4%), что не исключает БГСА-тонзиллит/фарингит. Экспресс-диагностику для подтверждения диагноза проводили с помощью Стрептатеста (рис.). Среди детей младше 3 лет БГСА найден у 8,9%, среди больных старше 3 лет — у 15,9% ($p > 0,05$).

Из 184 (85,6%) пациентов с БГСА⁻ и тонзиллитом 48 (26,1%) были назначены антибактериальные препараты (АБП). Особо необходимо отметить, что 26% врачей не учиты-

Рис. Результаты экспресс-диагностики острого тонзиллита/фарингита (Стрептатеста) у детей (n = 215)



вали результаты Стрептатеста при лечении детей с налетами в зеве, назначая АБП при отрицательном тесте на БГСА.

Кроме того, была проведена оценка эффективности эрадикационной антимикробной терапии на основании результатов Стрептатеста в динамике заболевания: из 31 пациента с положительным результатом на БГСА проведено повторное исследование у 26 (83,9%) после окончания курса антибактериальной терапии. В 100% случаев результат отрицательный.

Применение экспресс-теста (Стрептатеста) при остром тонзиллите/фарингите у детей позволило сократить назначение АБП на 74%, что вносит существенный вклад в преодоление антибиотикорезистентности в амбулаторной практике. Эффективность эрадикационной антимикробной терапии (на основании результатов Стрептатеста) в динамике заболевания составила 100%.

Таким образом, использование экспресс-теста (Стрептатеста) для определения наличия БГСА при тонзиллите является важным аспектом снижения роста антибиотикорезистентности, так как значительно сокращает долю необоснованного назначения АБП при остром тонзиллофарингите. ■

Характеристика микрофлоры полости рта у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом

Л.Ю. Попова, Г.Д. Алеманова, Т.В. Вивтаненко, В.В. Суменко, К.Ж. Исламгулова

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России



Оригинальная
статья

Цель исследования: изучить микробиологический состав зубного налета у детей с бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АтД).

Дизайн: открытое проспективное клиническое исследование.

Материалы и методы. Из 66 детей в возрасте от 3 до 15 лет сформированы три группы по 22 ребенка: с БА, с АтД и без аллергических заболеваний (группа сравнения). Проведено клиническое и стоматологическое обследование, выполнено исследование биотопов налета с контактной поверхности зубов бактериологическими методами.

Результаты. У пациентов основных групп статистически значимо чаще выявлялся кариес: у детей с БА его частота составила 68,2%, с АтД — 90,9% против 40,9% в группе сравнения ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). С увеличением возраста отмечалось нарастание распространенности и интенсивности кариозного процесса. Так, кариес был обнаружен у 50,0% больных БА в возрасте 3–6 лет и у 100% — в возрасте 7–15 лет. У детей с АтД распространенность кариеса выросла с 66,7% в подгруппе 3–6 лет до 100% в подгруппе 7–15 лет. Во всех исследуемых группах установлена высокая обсемененность кариесогенной микрофлорой (*Streptococcus mutans*).

Заключение. Полученные данные обосновывают необходимость своевременной диагностики хронических очагов инфекции (кариес, патология периодонта) у детей с БА и АтД. С трехлетнего возраста детям с аллергопатологией необходимо ежегодно проходить осмотр у стоматолога.

Ключевые слова: микрофлора полости рта, дети, бронхиальная астма, атопический дерматит.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Вивтаненко Т.В., Суменко В.В., Исламгулова К.Ж. Характеристика микрофлоры полости рта у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // Доктор.Ру. 2019. № 11 (155). С. 41–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-41-46

Characteristics of Oral Cavity Microflora in Children with Bronchial Asthma and Atopic Dermatitis

L.Yu. Popova, G.D. Alemanova, T.V. Vivtanenko, V.V. Sumenko, K.Zh. Islamgulova

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460000



Original
Paper

Study Objective: To analyse the microbiological composition of oral plaque in children with bronchial asthma (BA) and atopic dermatitis (AD).

Study Design: Open perspective clinical trial.

Materials and Methods: 66 children aged 3 to 15 years old were divided into 3 groups of 22 children each: BA group, AD group and no allergies group (controls). Subjects underwent clinical and dental examination, plaque biotope from the contact surface was analysed using bacteriological methods.

Study Results: Patients in test groups had caries more often (statistically significant): frequency in children with BA was 68.2%, in AD group — 90.9% vs. 40.9% in controls ($p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively). Cariesity became more common and intense as children grew older. 50.0% of BA patients aged 3–6 years old and 100% aged 7–15 years old had caries. In AD group, caries was registered in 66.7% of children aged 3–6 years old and in 100% at the age of 7–15 years. All test groups demonstrated high cariogenic bacterial content (*Streptococcus mutans*).

Conclusion: The data obtained point to the need in timely diagnostics of chronic sites of infection (caries, periodontic pathologies) in children with BA and AD. Children with allergies should be followed up by the dentist from the age of 3 years old.

Keywords: oral cavity microflora, children, bronchial asthma, atopic dermatitis.

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

For reference: Popova L.Yu., Alemanova G.D., Vivtanenko T.V., Sumenko V.V., Islamgul K.Zh. Characteristics of Oral Cavity Microflora in Children with Bronchial Asthma and Atopic Dermatitis. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 41–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-41-46

Аллергические заболевания респираторного тракта и кожи являются важной проблемой практической аллергологии. Эпидемиологические исследования подтверждают высокую распространенность бронхиальной астмы (БА) у детей, которая варьирует в среднем от 5% до 10% [1–3]. В основе БА лежит хроническое воспаление

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

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

Исламгулова Карина Жмагазиевна — аспирант кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: carinapa@yandex.ru

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

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

ние слизистой оболочки бронхов, протекающее как фаза IgE-зависимых аллергических реакций и поддерживаемое периодическим антигенным раздражением в сложных взаимодействиях клеток и гуморальных факторов [4].

Установлено, что проявления патологического процесса выходят за рамки респираторного тракта и могут быть зафиксированы в различных системах организма [5]. У значительной части детей раннего возраста самым ранним и частым проявлением атопии (80–85% всех случаев) является атопический дерматит (АтД) [6]. АтД — первое проявление «атопического марша» и значимый фактор риска развития БА у детей, что связано с системным иммунным ответом [7].

Роль респираторной инфекции в патогенезе БА как фактора, определяющего фенотипическую реализацию заболевания и затем — его течение, а порой и исходы, многогранна, и это обуславливает актуальность изучения роли инфекционного агента при БА у детей. Имеются данные, что некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять на иммунный ответ ребенка, способствуя вторичному инфицированию дыхательных путей, повышению бронхиальной гиперреактивности и развитию бронхоспазма [8–10]. Кроме того, больные с атопической формой БА генетически предрасположены к персистирующему течению некоторых вирусных и атипичных (внутриклеточных) инфекций [11].

Установлено, что очаги хронической инфекции способствуют развитию бактериальной сенсибилизации организма, усугубляя течение заболевания у детей с атопией [12]. Повторные заболевания органов дыхания и обострение очагов хронической инфекции снижают барьерную функцию слизистых оболочек респираторного тракта и облегчают процесс сенсибилизации многими неинфекционными аллергенами, чем обуславливается поливалентность аллергии [13]. По данным ряда авторов, в период от 1 года до 5 лет после санации очагов инфекции снижается уровень бактериальной сенсибилизации (в динамике достигался отрицательный результат или уменьшалась интенсивность кожных проб) и урежаются обострения очагов хронического воспаления и БА. Однако при атопической БА лечебный эффект от санации очагов хронической инфекции бывает неполным [13].

Микрофлора полости рта разнообразна и имеет как аутохтонную (резидентную, постоянную), так и аллохтонную (транзиторную, временную) составляющую. Спектр микрофлоры включает стафилококки, стрептококки, вейлонеллы, нейссерии, а также палочковидные формы бактерий, обитающие в полости рта (лактобациллы, коринебактерии и др.) [14].

Ряд патогенных стафилококков синтезируют и секретируют высокоактивные экзотоксины и ферменты, которые могут способствовать развитию заболеваний, в том числе аллергических [15].

Доказано, что этиологическое значение в развитии такого хронического очага инфекции, как кариес, имеет *Streptococcus mutans* [16]. У детей 9–12 лет, страдающих БА, распространенность кариозного процесса наиболее выражена при тяжелой степени заболевания [17]. Тяжесть кариеса зубов и заболеваний пародонта находится в прямой зависимости от степени тяжести БА и АтД [18–21]. Исследования показали, что распространенность кариеса у детей и подростков с аллергической патологией достигает 90–100% [22, 23].

Установлено, что распространенность кариеса зубов среди детей, больных АтД, составляет 87,5%, а среди детей, страдающих сочетанной аллергической патологией, этот показатель равен 92,0%. Для сравнения, у здоровых детей кариес постоянных зубов встречался в 76,0% случаев [17].

В свою очередь, наличие одонтогенных очагов инфекции может вызывать дополнительную сенсибилизацию организма [22], что обуславливает необходимость тщательной санации полости рта и своевременной профилактики стоматологических заболеваний у детей.

Цель исследования: изучить микробиологический состав зубного налета у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное клиническое исследование проводилось на базе Оренбургского государственного медицинского университета и Оренбургской областной клинической больницы № 2 (детского пульмонологического и детского аллергологического отделений) в период с 2015 по 2016 г.

Обследовано 66 детей в возрасте от 3 до 15 лет, отобранных методом случайной выборки. В *первую группу* были включены дети с БА (n = 22), во *вторую* — дети с АтД (n = 22), в *третью группу* (или *группу сравнения*) — дети без аллергических заболеваний (n = 22).

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании; возраст детей от 3 до 15 лет; дети с БА и АтД различной степени тяжести и условно здоровые дети без аллергических заболеваний.

Критерии исключения: отказ родителей от участия в клиническом исследовании; наличие у детей острой соматической патологии в стадии декомпенсации; осложненное течение БА и АтД.

Состояние пациентов изучали с применением разработанной нами специальной анкеты, включавшей оценку генеалогического, аллергологического анамнеза и характера вскармливания на первом году жизни. Всем детям выполняли клиническое и лабораторно-инструментальное обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, копрологическое исследование, рентгенография органов грудной клетки), ИФА с определением уровней общего IgE и типоспецифических IgE в сыворотке крови. По показаниям проводили спирометрию, консультации дерматолога. Степень тяжести АтД была оценена с помощью шкалы SCORAD (англ. Scoring Atopic Dermatitis). Диагноз БА выставлен согласно протоколу GINA (англ. Global Initiative for Asthma) [24].

Стоматологическое обследование проводилось детским врачом-стоматологом. Определялись показатели распространенности (%) и интенсивности кариеса зубов по индексу КПУ (К — кариозный зуб; П — пломбированный зуб; У — зуб, удаленный в результате развития кариеса), а также уровень гигиены полости рта с использованием гигиенического индекса Федорова — Володкиной и степень тяжести гингивита по индексу РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) [25].

Для определения степени обсемененности зубного налета и идентификации возбудителей применяли бактериологический метод. Материала для посева с контактной поверхности зубов забирали натошак до чистки зубов. Посев проводили на питательные среды: желточно-солевой агар, кровяной агар, среду Эндо, сахарный бульон, кандиселект. В даль-

нейшем была выполнена видовая идентификация колоний с использованием диагностических наборов «СТАФИтест-16», «СТРЕПТОтест-16», «ЭН-КОККУСтест» (ПЛИВА-Лажема, Чехия). Результаты учитывали с помощью бактериологического анализатора Multiskan-Ascent (THERMO-Labsystems, Финляндия) и компьютерной программы «Микроб-автомат», автоматически считывающей коммерческие идентификационные тест-системы. Идентификация вида микроорганизма осуществлялась фенотипически. Критерием бактериальной обсемененности являлось наличие роста условно-патогенной флоры в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

Для статистической обработки данных определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней арифметической (m). С целью выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни [19]. Распределение качественных признаков в группах оценивали с помощью частотного анализа, межгрупповые различия при сравнении частот выявляли по угловому критерию Фишера и критерию «хи-квадрат» Пирсона (χ^2). Вероятность ошибки первого рода (α) равнялась 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аллергоанамнез по атопии у детей первой группы был отягощен в 81,8% случаев (n = 18), при этом наследственная отягощенность по линии родителей составила 72,7% (n = 16), по линии остальных родственников — 27,3% (n = 6).

Характеристика детей с БА и АтД представлена в таблице 1. Как следует из таблицы, в первой группе пищевая сенсibilизация встречалась статистически значимо чаще, чем пыльцевая: 36,4% (n = 8) против 27,3% (n = 6) (p < 0,05).

По анамнестическим данным, в первой группе гестоз встречался в 22,7% случаев (n = 5), угроза прерывания беременности — в 13,6% (n = 3). У детей с БА имела место атопическая форма заболевания, преобладала тяжелая астма, которая отмечалась в 36,4% случаев (n = 8), в основном у мальчиков в возрасте 7–15 лет (n = 6) (см. табл. 1).

Во второй группе как детская, так и подростковая форма АтД встречалась с частотой 50,0% (n = 11), средняя степень тяжести заболевания (SCORAD 20–40) преобладала над тяжелой (SCORAD > 40): 81,8% случаев (n = 18) и 18,2% (n = 4) соответственно (см. табл. 1). У 36,4% детей (n = 8) АтД обострялся в весенне-летний период. У 77,3% больных (n = 17) отмечался ранний перевод на искусственное вскармливание.

Результаты клинического обследования показали, что у детей первой и второй групп имеются сопутствующие заболевания (табл. 2). Как видно из таблицы, у пациентов с БА в сравнении с группой детей с АтД статистически значимо чаще выявлялись круглогодичный аллергический ринит (p < 0,001), аденоидные разрастания носоглотки (p < 0,01) и персистирующая инфекция верхних дыхательных путей (p < 0,05), а в группе детей с АтД статистически значимо чаще, чем у больных БА, устанавливались ультразвуковые признаки реактивных изменений поджелудочной железы (p < 0,001), аномалии формы желчного пузыря (p < 0,01) и электрокардиографические изменения, соответствовавшие дисфункции синусового узла (p < 0,05).

В ходе аллергологического обследования у детей первой и второй групп установлен высокий уровень общего IgE: средняя величина этого показателя в первой группе составила $437,1 \pm 12,7$ МЕ/мл, во второй — $185,5 \pm 8,4$ МЕ/мл (p < 0,001). У детей без аллергических заболеваний данный показатель был статистически значимо ниже, чем в двух основных группах, — $42,75 \pm 4,5$ МЕ/мл (p < 0,001).

В стоматологическом статусе детей с аллергопатологией выявлена высокая распространенность кариозного процесса, статистически значимо превосходящая таковую у детей без аллергических заболеваний (табл. 3). Средние показатели интенсивности кариеса зубов в группах БА и АтД также были статистически значимо выше, чем в группе сравнения: $2,6 + 0,79$ и $2,4 + 0,82$ соответственно против $0,9 + 0,21$ (в обоих случаях p < 0,001).

Распространенность и интенсивность кариозного процесса во всех группах нарастали с возрастом. В сравнении

Таблица 1

Характеристика групп исследования, n (%)

Показатель			Возраст			
			3 года — 6 лет		7–15 лет	
			девочки	мальчики	девочки	мальчики
Группа 1 (n = 22)	степень тяжести БА	легкая	0	2 (9,1%)	0	0
		средняя	2 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	0
		тяжелая	0	2 (9,1%)	0	6 (27,3%)
	впервые уточненная БА	2 (9,1%)	4 (18,2%)	0	0	
Группа 2 (n = 22)	степень тяжести АтД	легкая	0	0	0	0
		средняя	2 (9,1%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)	8 (36,4%)
		тяжелая	0	0	0	4 (18,2%)
Группа 3 (n = 22)			8 (36,4%)	10 (45,4%)	4 (18,2%)	0
Аллергическая сенсibilизация (БА) (n = 22)	пищевая	4 (18,2%)		4 (18,2%)		
	пыльцевая	4 (18,2%)		2 (9,1%)		
	лекарственная	2 (9,1%)		0		

Примечания.

1. АтД — атопический дерматит; БА — бронхиальная астма.
2. В таблицах 1–4: группа 1 — дети с бронхиальной астмой; группа 2 — дети с атопическим дерматитом; группа 3 — дети без аллергических заболеваний.

Структура сопутствующей патологии у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом

Показатель	Группа 1						Группа 2					
	3 года — 6 лет (n = 14)		7–15 лет (n = 8)		всего (n = 22)		3 года — 6 лет (n = 6)		7–15 лет (n = 16)		всего (n = 22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сезонный аллергический риноконъюнктивит	4	28,6	4	50,0	8	36,4	2	33,3	2	12,5	4	18,2
Круглогодичный аллергический ринит	6	42,9	6	75,0	12	54,5***	0	0	0	0	0	0
Нарушение колонизации микрофлоры кишечника	2	14,3	0	0	2	9,1	2	33,3	2	12,5	4	18,2
Дисфункция синусового узла	2	14,3	0	0	2	9,1*	2	33,3	6	37,5	8	36,4
Персистирующая инфекция верхних дыхательных путей	6	42,9	6	75,0	12	54,5*	2	33,3	2	12,5	4	18,2
Аномальная форма желчного пузыря	0	0	0	0	0	0**	4	66,7	4	25,0	8	36,4
Лекарственная аллергия	0	0	0	0	0	0	0	0	4	25,0	4	18,2
Лямблиоз	2	14,3	0	0	2	9,1	0	0	2	12,5	2	9,1
Аденоиды	6	42,9	2	25,0	8	36,4**	0	0	0	0	0	0
Ожирение	0	0	4	50,0	4	18,2	0	0	0	0	0	0
Ультразвуковые признаки изменений поджелудочной железы	2	14,3	0	0	2	9,1***	6	100,0	16	100,0	22	100,0

Примечание: знаком (*) отмечены статистически значимые различия со второй группой: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,01$; (***) — $p < 0,001$.

с детьми 3–6 лет у детей 7–15 лет распространенность кариеса зубов в группах БА и АтД выросла в 2,0 и 1,5 раза соответственно и достигла 100%, в третьей группе — в 2,2 раза и составила 75,0% (см. табл. 3). Интенсивность кариеса у пациентов с БА увеличилась с $1,3 \pm 0,31$ до $4,8 \pm 1,72$; с АтД — с $1,5 \pm 0,34$ до $4,1 \pm 1,05$; у детей без аллергических заболеваний — с $0,3 \pm 0,04$ до $2,6 \pm 0,58$.

В структуре зубочелюстных аномалий статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, встречалась только короткая уздечка языка и верхней губы у детей с БА ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

При оценке гигиенического состояния полости рта обнаружено, что у детей с БА и АтД уровень гигиены был значительно хуже, чем у детей без аллергопатологии (см. табл. 3).

Проведенный анализ показал, что в группе БА изменения в состоянии тканей пародонта были более выраженными и характеризовались присоединением воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта. Среди воспалительных заболеваний ротовой полости у детей с БА статистически значимо выше, чем в группе сравнения, была распространенность гингивита ($p < 0,01$) и чаще встречался гингивит средней степени тяжести ($p < 0,05$); статистически значимых различий по другим воспалительным заболеваниям выявлено не было (см. табл. 3).

В ходе бактериологического анализа микрофлоры слизистой оболочки полости рта выявлена высокая плотность КОЕ стафилококков и стрептококков в посевах

у детей с БА и АтД. Высокая плотность КОЕ стрептококков и стафилококков в биоматериале, взятом с поверхностей зубов и слизистой оболочки десны, сохранялась до разведения 10^{-5} .

Как показано в таблице 4, в микрофлоре полости рта обследованных детей доминировали стрептококки. В первой группе статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, высевался *Streptococcus mutans* ($p < 0,05$). У пациентов с БА и АтД в одинаковом проценте случаев высевался *Staphylococcus aureus* (27,3%), который несколько реже встречался у детей третьей группы. Во всех трех группах с разной частотой обнаруживался *S. agalactiae*. Стоит отметить, что *S. pyogenes* и *S. dysgalactiae* встречались только у детей с АтД.

Полученные результаты свидетельствуют о значимости обсеменности кариесогенной микрофлорой (*S. mutans*) у пациентов с БА для появления кариеса, особенно в младшей возрастной группе, для которой характерна манифестация БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что видовой состав микрофлоры полости рта у обследованных детей представлен *S. mutans*, *S. agalactiae*, *S. oralis*, *S. pyogenes*, *S. dysgalactiae*, *S. sobrinus*, *S. constellatus*, *S. aureus*, *S. epidermidis* с преобладанием кариесогенной флоры у больных бронхиальной астмой (*S. mutans*). Кариес у пациентов с аллергопатологией выявлялся статистически

значимо чаще, чем у детей без аллергических заболеваний. Как при бронхиальной астме, так и при атопическом дерма-

тите с увеличением возраста детей нарастают распространенность кариеса и его интенсивность.

Таблица 3

Структура зубочелюстной патологии у наблюдаемых детей

Показатель	Группа 1						Группа 2						Группа 3					
	3 года — 6 лет (n = 14)		7–15 лет (n = 8)		всего (n = 22)		3 года — 6 лет (n = 6)		7–15 лет (n = 16)		всего (n = 22)		3 года — 6 лет (n = 18)		7–15 лет (n = 4)		всего (n = 22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кариес	7	50,0	8	100,0	15	68,2*	4	66,7	16	100,0	20	90,9***	6	33,3	3	75,0	9	40,9
Низкое прикрепление уздечки языка	5	35,7	2	25,0	7	31,8	1	16,7	2	12,5	3	13,6	2	11,1	0	0	2	9,1
Короткая уздечка языка и верхней губы	3	21,4	2	25,0	5	22,7*	0	0	2	12,5	2	9,1	0	0	0	0	0	0
Очень плохой уровень гигиены полости рта	5	35,7	3	37,5	8	36,4	2	33,3	5	31,2	7	31,8	3	16,7	0	0	3	13,6
Плохой уровень гигиены полости рта	4	28,6	2	25,0	6	27,3	1	16,7	4	25,0	5	22,7	4	22,2	1	25,0	5	22,7
Неудовлетворительный уровень гигиены полости рта	2	14,3	1	12,5	3	13,6	1	16,7	4	25,0	5	22,7	3	16,7	0	0	3	13,6
Удовлетворительный уровень гигиены полости рта	2	14,3	1	12,5	3	13,6	1	16,7	2	12,5	3	13,6	4	22,2	2	50,0	6	27,3
Хороший уровень гигиены полости рта	1	7,1	1	12,5	2	9,1	1	16,7	1	6,2	2	9,1	4	22,2	1	25,0	5	22,7
Пульпит	3	21,4	0	0	3	13,6	1	16,7	3	18,8	4	18,2	1	5,6	1	25,0	2	9,1
Периодонтит	0	0	2	25,0	2	9,1	0	0	1	6,2	1	4,5	0	0	0	0	0	0
Гингивит	6	42,8	5	62,5	11	50,0**	2	33,3	2	12,5	4	18,2	2	11,1	0	0	2	9,1
Гингивит тяжелой степени	3	21,4	2	25,0	5	22,7	1	16,7	1	6,2	2	9,1	1	5,6	0	0	1	4,5
Гингивит средней степени	3	21,4	3	37,5	6	27,3*	1	16,7	1	6,2	2	9,1	1	5,6	0	0	1	4,5

Примечание: знаком (*) отмечены статистически значимые различия с третьей группой: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,01$; (***) — $p < 0,001$.

Таблица 4

Видовой состав микроорганизмов полости рта у наблюдаемых детей

Вид микроорганизма	Группа 1 (n = 22)		Группа 2 (n = 22)		Группа 3 (n = 22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus mutans</i>	10	45,4*	8	36,4	2	9,1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	18,2	2	9,1	1	4,5
<i>Streptococcus oralis</i>	2	9,1	–	–	–	–
<i>Streptococcus pyogenes</i>	–	–	2	9,1	–	–
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	–	–	2	9,1	–	–
<i>Streptococcus sobrinus</i>	–	–	–	–	2	9,1
<i>Streptococcus constellatus</i>	–	–	–	–	2	9,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	27,3	6	27,3	2	9,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	–	2	9,1	4	18,2

Примечание: знаком (*) отмечено статистически значимое различие с третьей группой: $p < 0,05$.

Полученные данные обосновывают необходимость своевременной диагностики и последующей санации хронических очагов инфекции (кариес, патология периодонта) у детей

с бронхиальной астмой и atopическим дерматитом. Этим детям с профилактической целью рекомендуется с трехлетнего возраста ежегодно проходить осмотр у стоматолога.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (дата обращения — 01.04.2019).
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 5-e izd., pererab. i dop. M.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
3. Most Recent Asthma Data. http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm (дата обращения — 01.11.2018).
4. Justiz Vaillant A.A., Zito P.M. Hypersensitivity Reactions, Immediate. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
5. Абаджиди М.А. Оральный гомеостаз у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2004. 28 с. [Abadzhide M.A. Oral'nyi gomeostaz u detei s bronkhial'noi astmoi: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Nizhnii Novgorod, 2004. 28 s. (in Russian)]
6. Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Новик Г.А., Петровский Ф.И. и др. Атопический дерматит: Руководство для врачей. Сер.: «Болезни детского возраста от А до Я». М.: ПедиатрЪ; 2014. 71 с. [Namazova-Baranova L.S., Kulichenko T.V., Borovik T.E., Makarova S.G., Novik G.A., Petrovskii F.I. i dr. Atopicheskii dermatit: Rukovodstvo dlya vrachei. Ser.: "Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya". M.: Pediatr; 2014. 71 s. (in Russian)]
7. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 112(6 Suppl.): S118–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.033
8. Ye Q., Xu X.J., Shao W.X., Pan Y.X., Chen X.J. Mycoplasma pneumoniae infection in children is a risk factor for developing allergic diseases. Scientific World Journal. 2014; 2014: 986527. DOI: 10.1155/2014/986527
9. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 140(4): 895–906. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.003
10. Chan J.Y., Stern D.A., Guerra S., Wright A.L., Morgan W.J., Martinez F.D. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. Pediatrics. 2015; 135(4): 607–16. DOI: 10.1542/peds.2014-3060
11. Belsky D.W., Sears M.R. The potential to predict the course of childhood asthma. Expert Rev. Respir. Med. 2014; 8(2): 137–41. DOI: 10.1586/17476348.2014.879826
12. Anderson H.M., Jackson D.J. Microbes, allergic sensitization, and the natural history of asthma. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2017; 17(2): 116–22. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000338
13. Акунц В.Б., Акунц З.В. Эволюция atopической бронхиальной астмы у детей и значение в этом острой и хронической инфекции. Мед. вестн. Эребуни. 2004; 17: 65–71. [Akunts V.B., Akunts Z.V. Evolyutsiya atopicheskoi bronkhial'noi astmy u detei i znachenie v etom ostroi i khronicheskoi infektsii. Med. vestn. Erebuni. 2004; 17: 65–71. (in Russian)]
14. Cherkasov S.V., Popova L.Y., Vivtanenko T.V., Demina R.R., Khlopko Y.A., Balkin A.S. et al. Oral microbiomes in children with asthma and dental caries. Oral Dis. 2019; 25(3): 898–910. DOI: 10.1111/odi.13020
15. Хавкин А.И. Микробиота полости рта: фактор защиты или патогенности? Вopr. практ. педиатрии. 2015; 4: 49–54. [Khavkin A.I. Mikrobiota polosti rta: faktor zashchity ili patogennosti? Vopr. prakt. pediatrii. 2015; 4: 49–54. (in Russian)]
16. Yadav K., Prakash S. Dental caries: a review. Asian J. Biomed. Pharm. Sci. 2016; 6(53). https://www.researchgate.net/publication/306394930_Dental_Caries_A_Review (дата обращения — 01.04.2019).
17. Исамулаева А.З. Патогенетические механизмы повышения эффективности лечения заболеваний полости рта у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2011. 22 с. [Isamulaeva A.Z. Patogeneticheskie mekhanizmy povysheniya effektivnosti lecheniya zabolevaniy polosti rta u detei s bronkhial'noi astmoi: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Voronezh, 2011. 22 s. (in Russian)]
18. Аветисян Л.А., Мартынова Н.А., Михайлова Л.С., Бакиева К.М. Распространенность основных стоматологических заболеваний у детей с соматическими заболеваниями. Бул. мед. интернет-конференций. 2014; 12(4): 1363–4. [Avetisyan L.A., Martynova N.A., Mikhailova L.S., Bakiyeva K.M. Rasprostranennost' osnovnykh stomatologicheskikh zabolevaniy u detei s somaticheskimi zabolevaniyami. Byul. med. internet-konferentsii. 2014; 12(4): 1363–4. (in Russian)]
19. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. специальностей вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высшая школа; 1990. 352 с. [Lakin G.F. Biometriya: Ucheb. posobie dlya biol. spetsial'nostei vuzov. 4-e izd., pererab. i dop. M.: Vysshaya shkola; 1990. 352 s. (in Russian)]
20. Романенко И.Г., Полещук О.Ю., Каладзе К.Н. Состояние гигиены полости рта и тканей пародонта у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом на фоне бронхиальной астмы. Вестн. проблем биологии и медицины 2014; 2(2): 121–5. [Romanenko I.G., Poleshchuk O.Yu., Kaladze K.N. Sostoyanie gigieny polosti rta i tkanei parodonta u detei s khronicheskim generalizovannym kataral'nyim gingivitom na fone bronkhial'noi astmy. Vestn. problem biologii i meditsiny 2014; 2(2): 121–5. (in Russian)]
21. Hassanpour K., Tehrani H., Goudarzi M., Beihaghi S., Ebrahimi M., Amiri P. Comparison of the frequency of dental caries in asthmatic children under treatment with inhaled corticosteroids and healthy children in Sabzevar in 2017–2018. Electron J. Gen. Med. Received. 2018. <http://www.ejgm.co.uk/93478,0,2.html> (дата обращения — 01.04.2019). DOI: <https://doi.org/10.29333/ejgm/93478>
22. Кузнецова О.Ю. Влияние кариеса зубов на иммунологические показатели больных аллергическими заболеваниями. Казан. вестн. стоматологии. 1996; 2: 108. [Kuznetsova O.Yu. Vliyaniye kariesa zubov na immunologicheskie pokazateli bol'nykh allergicheskimi zabolevaniyami. Kazan. vestn. stomatologii. 1996; 2: 108. (in Russian)]
23. Mohamed Hamid S., Elkhadir E.F., Hassan A. Dental caries in 3–12 year old Sudanese children with bronchial asthma. J. Dent. Res. Rev. 2017: 167–71.
24. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. 156 p.
25. Флейшер Г.М. К вопросу применения индексов гигиены полости рта в детской стоматологии. Стоматолог-практик. 2013; 4: 58–64. [Fleisher G.M. K voprosu primeneniya indeksov gigieny polosti rta v detskoj stomatologii. Stomatolog-praktik. 2013; 4: 58–64. (in Russian)]

Персистенция эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы в дошкольном возрасте

И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск



Оригинальная
статья

Цель исследования: изучить в динамике особенности воспалительного фенотипа и цитоиммунологических показателей индуцированной мокроты (ИнМ) у детей дошкольного возраста с легкой персистирующей бронхиальной астмой (БА).

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В течение 2 лет наблюдались 53 ребенка с легкой персистирующей БА в возрасте от 1,5 года до 5 лет (группа БА). Группу сравнения составили 20 детей того же возраста без аллергических заболеваний.

В начале и в конце исследования было проведено определение уровней эозинофилов общего анализа крови, общего иммуноглобулина Е крови, клеточного состава назального секрета (НС) и ИнМ, иммунологических факторов ИнМ.

Результаты. У большинства детей с БА на всем протяжении исследования отмечались высокие уровни эозинофилов НС ($\geq 5\%$) и эозинофилов ИнМ ($\geq 2,5\%$). У 60% детей с БА в начале и в конце исследования преобладал эозинофильный воспалительный фенотип ИнМ, распространенность смешанного воспалительного фенотипа ИнМ к концу исследования статистически значимо не изменялась ($p > 0,05$). Уровни провоспалительных факторов ИнМ у детей с БА были статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения, как в начале исследования, так и в период ремиссии БА.

Заключение. Выявленные изменения свидетельствуют о наличии персистирующего воспаления при БА, которое сохраняется даже в период ремиссии легкой БА.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, индуцированная мокрота, эозинофилы, воспалительный фенотип.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Федоров И.А., Рыбакова О.Г. Персистенция эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 47–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51

Persistence of the Eosinophilic Phenotype in Preschool Children with Mild Bronchial Asthma

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova

Yuzhno-Uralsky State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 10 Ryleev Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092



Original
Paper

Study Objective: To study the dynamic characteristics of the inflammatory phenotype and cytoimmunologic features of induced sputum (IS) in preschool children with mild persistent bronchial asthma (BA).

Study Design: prospective cohort study.

Materials and Methods: 53 children with mild persistent BA aged 1.5 to 5 years (BA group) were followed up for 2 years. The control group included 20 non-allergic children of the same age.

In the beginning and at the end of the study, subjects had their blood eosinophils, total blood IgE, cell composition of nasal discharges (ND) and IS, IS immunology assessed.

Study Results: The majority of children with BA demonstrated high ND eosinophils ($\geq 5\%$) and IS eosinophils ($\geq 2.5\%$) counts throughout the study. In the beginning and at the end of the study, 60% of children with BA had eosinophilic inflammatory phenotype of IS; prevalence of combined inflammatory phenotype of IS did not significantly change as well ($p > 0.05$). Pro-inflammatory IS factors in children with BA were statistically higher ($p < 0.05$) than in controls, both in the beginning of the study and during BA remission.

Conclusion: These changes evidence persistent inflammation in BA even during mild BA remission.

Keywords: children, bronchial asthma, induced sputum, eosinophils, inflammatory phenotype.

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

For reference: Fedorov I.A., Rybakova O.G. Persistence of the Eosinophilic Phenotype in Preschool Children with Mild Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 47–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51

Бронхиальная астма (БА) является мультифакторным заболеванием, и основные аспекты ее патофизиологии в настоящее время активно изучаются. Один из таких аспектов — аллергическое воспаление, которое часто охватывает всю респираторную систему и является главной

отличительной чертой БА: оно персистирует и поэтому выявляется даже в межприступный период и в период ремиссии вне зависимости от тяжести течения заболевания [1, 2]. Одной из причин персистенции воспаления при БА является процесс ремоделирования дыхательных путей, который

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

Федоров Игорь Анатольевич — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. E-mail: ifedorov@mail.ru

обнаруживается при любой степени тяжести заболевания, во всех возрастных группах и представляет собой не только следствие циклов повреждения и репарации при аллергическом воспалении, но и независимый фактор, поддерживающий воспаление при БА [2–4].

Эозинофилы считаются основными клетками, способствующими запуску и поддержанию аллергического воспаления дыхательных путей при БА. Высвобождаемые ими биологически активные субстанции — эозинофильный катионный протеин (ЭКП), большой основной протеин — приводят к повреждению и нарушению функции реснитчатого эпителия, развитию неспецифической бронхиальной гиперреактивности и поддерживают процесс ремоделирования дыхательных путей [1, 2, 5]. Эозинофилы определяются в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, мокроте и биопсийном материале не только во время обострения, но и в период ремиссии заболевания [1, 5–7]. В настоящее время некоторыми учеными принято выделять воспалительные фенотипы БА, в основу их разделения положен клеточный состав индуцированной мокроты (ИНМ) [5, 7].

Цель исследования: изучить в динамике особенности воспалительного фенотипа и цитоиммунологических показателей индуцированной мокроты у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой легкого персистирующего течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В двухлетнее проспективное когортное исследование включались дети, поступившие на обследование и лечение в детские аллергологическое и кардиологическое отделения Городской клинической больницы № 1 (г. Челябинск).

В группу БА входили 53 ребенка в возрасте от 1,5 года до 5 лет (средний возраст — $3,0 \pm 1,3$ года) с легкой персистирующей БА. Эта группа была сформирована методом случайной выборки из пациентов, которым по результатам обследования у аллерголога-иммунолога был выставлен диагноз «бронхиальная астма, легкое персистирующее течение» с назначением базисной терапии низкими дозами ингаляционных и назальных глюкокортикостероидов [1]. Пациенты с БА регулярно осматривались аллергологом с целью оценки эффективности базисной терапии и, при необходимости, ее пересмотра (step-down). Контролируемость БА оценивалась с помощью опросника TRACK, разработанного для оценки респираторных симптомов и контроля БА у детей младше 5 лет [1].

Группу сравнения составили 20 детей того же возраста без аллергических заболеваний и без эпизодов острогоструктивного бронхита в анамнезе.

На всех детей была заполнена персональная анкета, в начале исследования (перед назначением базисной терапии) и в конце исследования (во время перерыва в приеме базисной терапии) проводилось определение уровней эозинофилов общего анализа крови, общего IgE крови, клеточного состава назального секрета (НС) и ИНМ, иммунологических факторов ИНМ (IgG4, IgE, IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-13, TNF- α , IFN- γ , NOx — суммарное количество нитритов и нитратов).

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США, 2001). Для описания количественных признаков в выборке рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Ме [25%–75%]). Для сравнительного анализа данных при распределении количественных признаков, отличным от нормального, использовали

непараметрический U-тест Манна — Уитни. Сравнительный анализ данных в двух зависимых группах при распределении количественных признаков, отличным от нормального, выполняли с применением критерия Вилкоксона (P_{wik}). Для всех видов анализа статистическую значимость различий констатировали при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За время наблюдения БА у детей была контролируемой, т. е. у всех пациентов по опроснику TRACK насчитывалось не менее 80 баллов. У 17 из 53 (32,1%) детей БА за время наблюдения не обострялась, у 20 (37,7%) детей было отмечено одно обострение, у 16 (30,2%) детей наблюдались 2 обострения. Обострения протекали в виде приступа БА легкой степени тяжести, не требовавшего госпитализации. В 14 из 52 (26,9%) случаев заболевание обострялось на фоне респираторной инфекции, в одном случае (1,9%) провоцирующим фактором был аллерген, в 37 (71,2%) наблюдениях обострение БА происходило на фоне респираторной инфекции и действия триггерного аллергена. Обострения возникали в период перерыва в приеме базисной терапии.

При анализе лабораторных показателей в начале исследования повышенный уровень эозинофилов крови ($\geq 5\%$) был выявлен у 30 (56,6%) детей группы БА и 3 (15,0%) детей группы сравнения ($p < 0,05$). У детей с БА высокий уровень общего IgE крови (> 100 МЕ/мл) отмечался в 54,7% случаев ($n = 29$), высокий уровень ЭКП (> 10 нг/мл) — в 39,6% ($n = 21$), высокий уровень эозинофилов НС ($\geq 5\%$) — в 83,0% ($n = 44$), высокий уровень эозинофилов ИНМ ($\geq 2,5\%$) — в 79,2% случаев ($n = 42$). У детей группы сравнения эти показатели были в пределах принятой нормы.

В конце исследования статистически значимых изменений лабораторных маркеров в группе БА выявлено не было. Высокий уровень эозинофилов НС сохранялся у 33 (62,3%) детей, высокий уровень эозинофилов ИНМ был отмечен у 43 (81,1%) обследованных ($p > 0,05$).

При анализе воспалительного фенотипа по данным ИНМ [5] в начале исследования у 60,4% детей ($n = 32$) был выявлен эозинофильный воспалительный фенотип, у 30,2% ($n = 16$) — смешанный воспалительный фенотип, у 5,7% ($n = 3$) — нейтрофильный воспалительный фенотип и у 3,8% детей ($n = 2$) — малогранулоцитарный воспалительный фенотип.

Через 2 года распределение воспалительных фенотипов статистически значимо не изменилось: частота эозинофильного фенотипа составила 60,4%, смешанного — 34,0%, нейтрофильного — 1,9%, малогранулоцитарного фенотипа — 3,8% ($p > 0,05$). Полученные результаты соотносятся с данными других исследователей [5–7].

В таблице 1 лабораторные показатели обследованных детей представлены в виде Ме [25%–75%]. Как видно из этой таблицы, уровень эозинофилов крови (%) у детей группы БА статистически значимо ($p < 0,05$) превышал таковой в группе сравнения. Значения общего IgE крови и эозинофилов НС (%) у детей с БА были статистически значимо выше показателей в группе сравнения ($p < 0,05$) и нормы (до 100 МЕ/мл и до 5% соответственно; $p < 0,05$).

Наличие воспалительных изменений на уровне слизистой оболочки бронхов выявлялось по данным клеточного состава и иммунологических показателей ИНМ [8]. Как видно из таблицы 1, уровень эозинофилов ИНМ (%) у детей группы БА был выше показателя группы сравнения и превышал 2,5% (показатель, принятый нами за верхнюю

Таблица 1

Лабораторные показатели обследованных детей, Ме [25%–75%]

Показатель	Эозинофилы крови (%)	Общий IgE крови (МЕ/мл)	ЭКП крови (нг/мл)	Эозинофилы НС (%)	Эозинофилы ИнМ (%)
Начало исследования					
Группа БА	4,0 [2,0–6,0]	115,0 [27,5–268,0]	35,9 [15,0–61,6]	22,0 [8,0–40,0]	9,0 [3,0–21,0]
Группа сравнения	1,0 [1,0–3,0]	32,0 [22,0–60,0]	10,0 [4,0–15,0]	0 [0,0–0,0]	0,0 [0,0–0,3]
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Конец исследования					
Группа БА	4,5 [2,0–7,0]	122,0 [30,5–220,0]	30,2 [13,0–46,4]	17,0 [4,0–41,0]	13,0 [5,0–22,0]
P _{wilk}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание. БА — бронхиальная астма; ИнМ — индуцированная мокрота; НС — назальный секрет; ЭКП — эозинофильный катионный протеин; Ig — иммуноглобулин.

границу нормы), в обоих случаях различия статистически значимы (p < 0,05). Это соотносится с данными других исследователей [9–11].

Следующим этапом работы было определение иммунологических показателей ИнМ в динамике. У детей первых пяти лет жизни происходит поэтапное становление клеточного и гуморального звеньев иммунитета, продолжают рост и дифференцировка органов респираторной системы, ввиду чего на эту возрастную группу нельзя транспонировать результаты, полученные у старших пациентов. Именно незрелость иммунной системы и анатомо-физиологические особенности респираторного тракта определяют течение БА у детей дошкольного возраста. Поэтому представлялось актуальным исследование иммунологических факторов мокроты у детей с БА и их ровесников из группы сравнения (табл. 2).

В начале исследования уровень IgE ИнМ у детей с БА был в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения, к концу исследова-

ния эта разница нивелировалась. Повышение содержания IgE в крови считается маркером атопии, многие ученые рассматривают его в качестве биологического маркера БА [6, 12–14].

Уровень IgG4 ИнМ у детей группы БА был стабильно высоким: в начале и в конце исследования он превышал таковой в группе сравнения в 15 и 10 раз соответственно. Подкласс IgG4, в отличие от IgE, не является реагином, но он может участвовать в аллергическом ответе, многими исследователями выявлено повышение этого показателя в мокроте у больных БА [6, 13, 15].

Значение IL-13 ИнМ у детей с БА превышало таковое у детей группы сравнения в начале и в конце исследования в 3,7 и 3,6 раза соответственно. IL-13 переключает иммунокомпетентные клетки на продукцию IgE, IgG4, может дублировать функции IL-4 в его отсутствие, инициирует гиперреактивность дыхательных путей и является хемоат-

Таблица 2

Иммунологические показатели индуцированной мокроты обследованных детей, Ме [25%–75%]

Показатель	Группа БА		Группа сравнения (3)	P	P _{wilk}
	начало исследования (1)	конец исследования (2)			
IgE, МЕ/мг белка	0,9 [0,3–2,4]	0,5 [0,3–1,2]	0,5 [0,0–0,9]	p ₁₋₃ < 0,05	> 0,05
IgG4, мкг/мг белка	0,3 [0,2–0,4]	0,2 [0,1–0,3]	0,02 [0,00–0,06]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
IL-13, пг/мг белка	4,1 [1,8–5,3]	4,0 [2,0–6,5]	1,1 [0,0–3,8]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
IL-4, пг/мг белка	8,6 [5,5–12,8]	8,2 [3,1–17,0]	0,6 [0,0–1,9]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
IL-1β, пг/мг белка	4,0 [2,5–8,2]	2,3 [0,7–5,4]	2,3 [0,8–4,1]	p ₁₋₃ < 0,05	< 0,05
IL-8, пг/мг белка	129,6 [70,6–167,4]	38,4 [17,3–275,0]	18,2 [3,2–24,2]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	< 0,05
TNF-α, пг/мг белка	3,3 [1,6–8,0]	2,8 [0,9–4,6]	1,0 [0,6–3,2]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
IFN-γ, пг/мг белка	6,1 [2,5–8,8]	2,0 [0,9–5,6]	14,9 [2,8–22,7]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
NOx, мкмоль/г белка	11,7 [7,3–17,6]	6,0 [4,1–13,6]	3,7 [2,3–5,0]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	< 0,05

Примечание. IFN — интерферон; Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин; NOx — суммарное количество нитритов и нитратов; TNF — фактор некроза опухоли.

трактантом для эозинофилов. Стабильное повышение этого фактора в мокроте логично и подтверждает наличие хронического аллергического воспаления в дыхательных путях у пациентов с БА [10, 13, 16–18].

Уровень IL-4 ИнМ у детей группы БА превышал таковой у детей группы сравнения как в начале (в 14,3 раза), так и в конце исследования (в 13,7 раза). Следует отметить, что IL-4 является ростковым фактором В-клеток и переключает продукцию IgM на IgE, IgG4 [13, 17–20].

Показатель IL-1β ИнМ у детей с БА в начале исследования был в 1,7 раза выше, чем в группе сравнения, но через 2 года данные сравнялись. IL-1β синтезируется в основном макрофагами в ответ на различные иммунные стимулы, он вызывает активацию эндотелиальных клеток, рекрутирование и поддержание жизнедеятельности эозинофилов. Исследования по изучению полиморфизма гена IL-1β продолжаются [21–23].

Уровень IL-8 ИнМ у детей с БА в начале исследования был в 7,1 раза выше, чем в группе сравнения, к концу исследования отмечалось его снижение, но уровень группы сравнения достигнут не был. Участие IL-8 в развитии аллергического и других видов воспаления несомненно. Основными клетками-продуцентами IL-8 являются активированные моноциты, макрофаги и клетки эндотелия. IL-8 привлекает в очаг воспаления иммунокомпетентные клетки, активирует эозинофилы и базофилы, подавляет синтез IgE и инактивирует противовирусную активность IFN-γ. Повышенные уровни этого цитокина в мокроте у больных БА отмечены в работах российских и зарубежных исследователей [3, 6, 8, 24].

Значения TNF-α ИнМ у детей группы БА были стабильно высокими, они превышали показатель у детей группы сравнения в начале и в конце исследования в 3,3 и 2,8 раза соответственно. По данным отечественных и иностранных ученых, у больных БА отмечается повышение уровня TNF-α в мокроте [6, 23, 25].

Показатель IFN-γ ИнМ у детей группы БА был значительно снижен относительно такового в группе сравнения как в начале, так и в конце исследования. Выявленная особенность не противоречит данным других исследователей, которые указывают на то, что у детей с атопией уровни IFN-γ крови ниже, чем у других детей [26–29].

Концентрация NOx (общий NO) в ИнМ у детей с БА в 3,2 и 1,6 раза превышала показатель группы сравнения

в начале и в конце исследования соответственно. Была отмечена тенденция к снижению NOx в динамике у детей с БА к концу исследования. Высокий уровень NO в выдыхаемом воздухе определяется у детей с обострением БА, поэтому некоторые ученые относят его к маркерам БА [8, 30].

Выводы

У детей с БА как в начале, так и в конце исследования отмечалась высокая распространенность повышенных уровней эозинофилов НС (83% и 62% соответственно) и эозинофилов ИнМ (79% и 81% соответственно), несмотря на то, что дети курсами получали контролируемую терапию низкими дозами ингаляционных и назальных глюкокортикостероидов. Контролирующая терапия считалась достаточной, так как за два года наблюдения у 32% детей БА не обострялась, у 38% детей было одно обострение и у 30% детей — 2 обострения в виде приступа легкой степени тяжести, не требовавшего госпитализации.

При анализе воспалительного фенотипа по данным ИнМ было выявлено, что у детей с БА как в начале, так и в конце исследования преобладает и одинаково часто встречается эозинофильный воспалительный фенотип — его частота составила 60%. Распространенность смешанного воспалительного фенотипа к концу исследования тоже статистически значимо не изменилась, увеличившись с 30% до 34%.

При изучении иммунологических показателей ИнМ как в начале, так и в конце исследования обнаружены высокие уровни цитокинов IgG4, IL-4, IL-8, IL-13, TNF-α, NOx относительно данных в группе сравнения. Значения IL-8, IL-1β и NOx ИнМ у детей с БА статистически значимо снизились к концу исследования, что отчасти может быть объяснено модулирующим влиянием контролирующей терапии на хроническое аллергическое воспаление, в частности на секрецию клетками этих цитокинов [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные изменения в клеточном составе и иммунологических показателях индуцированной мокроты свидетельствуют о том, что у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой (БА) наблюдается персистенция воспаления на уровне слизистой оболочки бронхиального дерева, которая сохраняется в период ремиссии легкой БА. Это подчеркивает необходимость проведения контролирующей терапии детям с легкой БА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 5-e izd., pererab. i dop. M.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
2. Henderson A.J. Childhood asthma phenotypes. *Breathe*. 2014; 10(2): 101–8. DOI: 10.1183/20734735.014613
3. Федоров И.А. Клинические особенности и иммуноморфологические аспекты патогенеза тяжелого течения бронхиальной астмы у детей: Дис. ... докт. мед. наук. Челябинск; 1999. 305 с. [Fedorov I.A. Klinicheskie osobennosti i immunomorfologicheskie aspekty patogeneza tyazhelogo techeniya bronkhial'noi astmy u detei: Dis. ... dokt. med. nauk. Chelyabinsk; 1999. 305 s. (in Russian)]
4. Гиниатуллин Р.У., Жаков Я.И., Федоров И.А. Морфологические аспекты патогенеза атопической бронхиальной астмы тяжелого течения у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 1997; 76(5): 4–8. [Giniatullin R.U., Zhakov Ya.I., Fedorov I.A. Morfologicheskie aspekty patogeneza atopicheskoi bronkhial'noi

- astmy tyazhelogo techeniya u detei. *Pediatrics. Zhurn. im. G.N. Speranskogo*. 1997; 76(5): 4–8. (in Russian)]
5. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11(1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
6. Минина Е.Е., Медведева Л.В., Жаков Я.И. Использование неинвазивных методов исследования для оценки цито-иммунологических показателей у детей с легкой интермиттирующей бронхиальной астмой. В кн.: Белов А.В., Потопов Т., Чупров Л.Ф. Международная научная школа «Парадигма»: сб. науч. ст. Т. 7. Варна; 2015: 223–9. [Minina E.E., Medvedeva L.V., Zhakov Ya.I. Ispol'zovanie neinvazivnykh metodov issledovaniya dlya otsenki tsito-immunologicheskikh pokazatelei u detei s legkoi intermittiruyushchei bronkhial'noi astmoi. V kn.: Belov A.V., Potapov T., Chuprov L.F. Mezhdunarodnaya nauchnaya shkola "Paradigma": sb. nauch. st. T. 7. Varna; 2015: 223–9. (in Russian)]
7. Schleich F.N., Manise M., Sele J., Henket M., Seidel L., Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm. Med*. 2013; 13: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-13-11

8. Мизерницкий Ю.Л., Жаков Я.И., Минина Е.Е., Рыбакова О.Г., Давыдова Е.В. Уровень метаболитов оксида азота в индуцированной мокроте: сравнительная характеристика у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. *Рос. аллергол. журн.* 2008; 1: 179–80. Прил. 1: Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарные проблемы». [Mizernitskii Yu.L., Zhakov Ya.I., Minina E.E., Rybakova O.G., Davydova E.V. Uroven' metabolitov oksida azota v indutsirovannoi mokrote: sravnitel'naya kharakteristika u detei s retsidiviruyushchim obstruktivnym bronkhitom i bronkhial'noi astmoi. *Ros. allergol. zhurn.* 2008; 1: 179–80. Pril. 1: Trudy Natsional'noi konferentsii "Allergologiya i klinicheskaya immunologiya — mezhdistsiplinarnye problemy". (in Russian)]
9. Stătescu S., Chereches-Panta P., Ichim G., Valeanu M., Nanulescu M.V. The Value of Induced Sputum in the Diagnosis and Management of Children with Bronchial Asthma. *Clujul Med.* 2014; 87(3): 171–6. DOI: 10.15386/cjmed-284
10. Szeffler S.J., Wenzel S., Brown R., Erzurum S.C., Fahy J.V., Hamilton R.G. et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(3. Suppl): S9–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.979
11. Fedorov I.A., Rybakova O.G.; Kravets O.Ja., ed. Analysis of clinical, anamnestic and laboratory data in children with asthma and children with a risk of asthma development. Selected Papers of the International Scientific School "Paradigma" Winter–2016 (Varna, Bulgaria). Yelm; 2016: 24–31.
12. Kukhtinova N.V., Kondyurina E.G., Lentze M.J. Atopic and Nonatopic Asthma in Children: Two Different Diseases? *Int. J. Biomed.* 2012; 2(3): 214–21.
13. Rogosch T., Kerzel S., Dey F., Wagner J.J., Zhang Z., Maier R.F. et al. IgG4 and IgE transcripts in childhood allergic asthma reflect divergent antigen-driven selection. *J. Immunol.* 2014; 193(12): 5801–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1401409
14. Kumar R.M., Pajanivel R., Koteeswaran G., Menon S.K., Charles P.M. Correlation of total serum immunoglobulin E level, sputum, and peripheral eosinophil count in assessing the clinical severity in bronchial asthma. *Lung India.* 2017; 34(3): 256–61. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_73_16
15. Varga E.M., Kausar F., Aberer W., Zach M., Eber E., Durham S.R. et al. Tolerant beekeepers display venom-specific functional IgG4 antibodies in the absence of specific IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(5): 1419–21. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.037
16. Vijverberg S.J., Hilvering B., Raaijmakers J.A., Lammers J.W., Maitland-van der Zee A.H., Koenderman L. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics.* 2013; 7: 199–210. DOI: 10.2147/BTT.S29976
17. Kratzer B., Pickl W.F. Years in Review: Recent Progress in Cellular Allergology. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016; 169(1): 1–12. DOI: 10.1159/000444753
18. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(11): 3546–56. DOI: 10.1172/JCI36130
19. Жаков Я.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е. Клиническое значение исследования цито-иммунологических показателей индуцированной мокроты при бронхиальной астме у детей в возрасте до 5 лет. *Вопр. практ. педиатрии.* 2010; 5(1): 8–12. [Zhakov Ya.I., Mizernitskii Yu.L., Rybakova O.G., Minina E.E. Klinicheskoe znachenie issledovaniya tsito-immunologicheskikh pokazatelei indutsirovannoi mokrotuy pri bronkhial'noi astme u detei v vozraste do 5 let. *Vopr. prakt. pediatrii.* 2010; 5(1): 8–12. (in Russian)]
20. Matacuta-Bogdan I., Neamtu M.-L. Asthma: an immunological perspective. *Acta Med. Transilvan.* 2015; 20(1): 26–8.
21. Sobkowiak P., Wojsyk-Banaszak I., Kowalewska M., Wasilewska E., Langwiński W., Kycler Z. et al. Interleukin 1β polymorphism and serum level are associated with pediatric asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(12): 1565–71. DOI: 10.1002/ppul.23893
22. Du W., Zhou L., Ni Y., Yu Y., Wu F., Shi G. Inhaled corticosteroids improve lung function, airway hyper-responsiveness and airway inflammation but not symptom control in patients with mild intermittent asthma: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2017; 14(2): 1594–608. DOI: 10.3892/etm.2017.4694
23. Борисова Т.В., Караулов А.В., Сокурено С.И. Цитокины: участие в патогенезе и перспективы лечебного применения при бронхиальной астме. *Клин. практика.* 2010; 2(2): 81–7. [Borisova T.V., Karaulov A.V., Sokurenko S.I. Tsitokiny: uchastie v patogeneze i perspektivy lechebnogo primeneniya pri bronkhial'noi astme. *Klin. praktika.* 2010; 2(2): 81–7. (in Russian)]
24. Vizmanos-Lamotte G., Moreno-Galdó A., Muñoz X., Gómez-Ollés S., Gartner S., Cruz M.J. Induced sputum cell count and cytokine profile in atopic and non-atopic children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48(11): 1062–9. DOI: 10.1002/ppul.22769
25. Charrad R., Berraies A., Hamdi B., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Anti-inflammatory activity of IL-37 in asthmatic children: Correlation with inflammatory cytokines TNF-α, IL-β, IL-6 and IL-17A. *Immunobiology.* 2016; 221(2): 182–7. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.09.009
26. Bégin P., Nadeau K.C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10(1): 27. DOI: 10.1186/1710-1492-10-27
27. Fuchs O., von Mutius E. Prenatal and childhood infections: implications for the development and treatment of childhood asthma. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 743–54. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70145-0
28. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Рыбакова О.Г., Куличков В.И. Сравнительная характеристика иммунологических показателей индуцированной мокроты у детей с бронхиальной астмой легкой степени тяжести. *Уральский мед. журн.* 2008; 4(44): 11–4. [Zhakov Ya.I., Minina E.E., Rybakova O.G., Kulichkov V.I. Sravnitel'naya kharakteristika immunologicheskikh pokazatelei indutsirovannoi mokrotuy u detei s bronkhial'noi astmoi legkoi stepeni tyazhesti. *Ural'skii med. zhurn.* 2008; 4(44): 11–4. (in Russian)]
29. Степанов О.Г., Жаков Я.И., Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э. Применение Лейкинферона у детей с тяжелой бронхиальной астмой. В кн.: Человек и лекарство. Тезисы докладов VI Рос. нац. конгресса; 1999: 236 [Stepanov O.G., Zhakov Ya.I., Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E. Primenenie Leikinferona u detei s tyazheloi bronkhial'noi astmoi. V kn.: Chelovek i lekarstvo. Tezisy dokladov VI Ros. nats. kongressa; 1999: 236. (in Russian)]
30. Bouzigon E., Monier F., Boussaha M., Le Moual N., Huuyaert H., Matran R. et al.; EGEA Cooperative Group. Associations between nitric oxide synthase genes and exhaled NO-related phenotypes according to asthma status. *PLoS One.* 2012; 7(5): e36672. DOI: 10.1371/journal.pone.0036672



Компьютерные технологии для своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей

Р.М. Файзуллина, Н.В. Самигуллина

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: разработка компьютерной программы для своевременной диагностики бронхиальной астмы (БА) у детей.

Дизайн: ретроспективное когортное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ факторов риска формирования БА у 155 детей с астмой (86 мальчиков и 69 девочек в возрасте 9 [7; 11] лет) и у 155 сопоставимых по полу и возрасту клинически здоровых детей, в раннем возрасте перенесших эпизоды бронхиальной обструкции. При этом изучению были подвергнуты истории развития ребенка (форма 112/у) и сведения, полученные при опросе родителей. На основе 62 наиболее значимых предикторов БА разработана программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей».

Метод апробирован у 68 детей, наблюдавшихся с бронхиальной обструкцией (38 мальчиков и 30 девочек в возрасте 3 [2; 4] лет). Полученные данные сопоставлены с выводами аллерголога-иммунолога и педиатра.

Результаты. Чувствительность программы составила 88,2%, специфичность — 94,1%. Частота постановки диагноза БА с помощью программы и по заключению аллерголога была сходной (47,1% и 48,5% соответственно), педиатр диагностировал БА статистически значимо реже (36,8%, $p < 0,05$).

Заключение. Разработанная компьютерная программа имеет высокие показатели чувствительности и специфичности и может применяться в клинической практике для своевременной диагностики БА у детей. Ее основным пользователем может быть педиатр амбулаторно-поликлинического этапа.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, факторы риска, диагностика.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Файзуллина Р.М., Самигуллина Н.В. Компьютерные технологии для своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 52–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-52-55



Computer Technologies for Timely Diagnostics of Bronchial Asthma in Children

R.M. Faizullina, N.V. Samigullina

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 3 Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450000

Study Objective: To develop a computer program for timely diagnostics of bronchial asthma (BA) in children.

Design: Retrospective cohort comparative study.

Materials and Methods: A comparative analysis was undertaken for the risk factors of BA development in 155 children with asthma (86 boys and 69 girls aged 9 [7; 11] years) and in 155 clinically healthy children of the same sex and age who had bronchial obstruction in early childhood. Records of child development (form 112/u) and information obtained from parents interviewing were studied. “Bronchial asthma diagnostics in children” software was developed on the basis of 62 most significant BA predictors.

The method was tested in 68 children followed up for bronchial obstruction (38 boys and 30 girls aged 3 [2; 4] years). Results obtained correlate with conclusions made by the allergist-immunologist and paediatrician.

Results: Software sensitivity and specificity were 88.2% and 94.1%, respectively. The rate of BA diagnosing by the software and allergist was approximately the same (47.1% and 48.5%, respectively); while paediatrician diagnosed BA statistically more rarely (36.8%, $p < 0.05$).

Conclusion: The software developed is highly specific and sensitive and can be used in clinical practise for timely diagnostics of BA in children. It may be used mostly by outpatient paediatricians.

Keywords: bronchial asthma, children, risk factors, diagnostics.

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

For reference: Faizullina R.M., Samigullina N.V. Computer Technologies for Timely Diagnostics of Bronchial Asthma in Children. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 52–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-52-55

Проблема своевременной диагностики бронхиальной астмы (БА) на сегодняшний день остается чрезвычайно актуальной [1–3]. У 80% пациентов начало заболевания приходится на ранний возраст [3–5], в то же время многие авторы признают, что первичная постановка диагноза БА

запоздывает на несколько лет [1, 5–7]. Причинами поздней диагностики и, соответственно, несвоевременного назначения противовоспалительной терапии являются как объективные трудности, связанные со сложностью оценки функции внешнего дыхания у детей младше 5 лет, так и отсутствие

Самигуллина Наталья Владимировна — ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7643-3619. E-mail: samigullinanw@gmail.com

Файзуллина Резеда Мансафовна — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6706-3639. E-mail: fayzullina@yandex.ru

четких критериев для верификации диагноза у пациентов данной возрастной группы [1, 4–6].

Целью исследования была разработка компьютерной программы для своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2011 по 2017 г. на базе Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы (главный врач — д. м. н., профессор И.М. Карамова) под наблюдением находились 378 детей: 155 пациентов с установленным диагнозом БА (*основная группа*), 155 клинически здоровых детей, в раннем возрасте перенесших эпизоды обструктивного бронхита (*контрольная группа*), и 68 детей, наблюдавшихся с бронхиальной обструкцией, у которых проводилось тестирование компьютерной программы для диагностики БА (*рабочая группа*).

Средний возраст детей основной группы составлял 9 [7; 11] лет, контрольной — 9 [8; 11] лет. В основной группе было 86 (55,5%) мальчиков и 69 (44,5%) девочек, в контрольной — 82 (52,9%) и 73 (47,1%) соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту. В рабочую группу входили дети в возрасте 3 [2; 4] лет, в их числе 38 (55,9%) мальчиков и 30 (44,1%) девочек.

Родители или иные законные представители всех пациентов подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета.

Для установления факторов риска формирования БА проводили ретроспективное когортное сравнительное исследование: анализ историй развития ребенка (форма 112/у) в основной и контрольной группах. Полученные данные дополняли при устном опросе родителей по вопросам анамнеза. Всю информацию заносили в электронную базу данных.

В ходе этой работы подробно рассматривали вопросы наследственности, в частности, уточняли наличие аллергических заболеваний в семье ребенка. Анализировали анамнез беременности и родов: особенности течения беременности и родов, осложнения у матери, заболевания, перенесенные во время беременности. Изучали сведения о заболеваниях ребенка в раннем возрасте, виде вскармливания и времени введения прикормов, профилактических прививках, реакциях на пищевые продукты и лекарства. Далее были исследованы симптомы аллергии у ребенка на первом году жизни и в последующем, их возможные причины, применявшееся лечение и его эффективность. При устном опросе родителей получали данные об экологическом микроокружении ребенка. При анализе первичной медицинской документации (форма 112/у) и опросе родителей уточняли частоту и клинические особенности перенесенных ребенком вирусных инфекций, наличие гипертермии, характер и длительность кашля, лечение и ответ на него.

Для изучения клинических особенностей дебюта БА выполняли ретроспективное исследование «случай — контроль»: анализ историй развития ребенка (форма 112/у) в основной и контрольной группах и устный опрос родителей относительно респираторных симптомов, возраста, в котором они впервые были отмечены, применявшегося лечения и его эффективности [1, 2]. Тщательно выясняли и подвергали анализу особенности клинической картины при каждом эпизоде респираторных симптомов у детей. Исследовали связь возникновения кашля, одышки, свистящего дыхания

с возможными причинными факторами (вирусные инфекции, неспецифические раздражающие факторы, аллергены).

В ходе сравнительного анализа данных основной и контрольной групп была оценена диагностическая значимость наиболее простых и доступных на амбулаторно-поликлиническом этапе клинических, анамнестических и параклинических признаков, зарегистрированных в дебюте заболевания. Изучению подвергались как отдельные показатели, так и их сочетания. При исследовании диагностической значимости отдельно взятых признаков применялась последовательная диагностическая процедура Вальда [8, 9].

Затем была составлена таблица диагностических коэффициентов (ДК), с помощью которой выполнялся расчет диагностических индексов, а далее проводилась диагностика БА у детей, основанная на сравнении значений вероятностей комплекса наиболее существенных признаков со значениями соответствовавших им заранее определенных порогов. В результате были установлены наиболее значимые предикторы из числа простых и доступных для оценки на амбулаторно-поликлиническом этапе признаков.

Статистическая обработка материала осуществлялась на основе современных принципов математического анализа медико-биологических исследований и проводилась с применением статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistics (IDM, США).

В качестве меры центральной тенденции указывали медиану — значение, соответствующее середине ряда величин, упорядоченных от минимальной до максимальной; в качестве меры рассеяния приводили интерквартильный размах.

До выполнения статистического анализа определяли характер распределения каждого признака с помощью вычисления критерия Шапиро — Уилка (данный критерий был выбран, так как исходно не были известны средние значения). Поскольку абсолютное большинство количественных данных имело распределение, отличное от нормального, при статистическом анализе использовали методы непараметрической статистики. Различия относительных показателей изучали по точному двустороннему критерию Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Чтобы оценить роль факторов риска в формировании БА, составляли таблицу сопряженности и вычисляли отношение шансов (ОШ). Для оценки статистической значимости полученных данных определяли доверительный интервал по методу Woolf [9].

На основе математического анализа были установлены предикторы формирования БА у детей и рассчитаны ДК для каждого из них. С целью автоматизированного подсчета суммы ДК нами была разработана программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей».

Анализ диагностической значимости разработанного метода диагностики БА проводился с применением метода бинарной логистической регрессии и построения ROC-кривых с помощью программы IBM SPSS Statistics [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен комплексный анализ более 400 факторов риска развития БА, воздействующих на организм ребенка в процессе онтогенеза, и с помощью математического анализа выявлены наиболее значимые из них.

Установлено, что в число значимых предикторов БА входит отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям по линии матери и отца (ОШ = 4,43 и ОШ = 1,70 соот-

ветственно) и по БА по линии матери и отца (ОШ = 5,09 и ОШ = 2,20 соответственно).

Среди факторов риска перинатального периода значимыми были курение матери во время беременности (ОШ = 3,24), воздействие вредных профессиональных факторов во время беременности (ОШ = 2,32), экстрагенитальная патология у матери (ОШ = 2,21), нефропатия у матери во время беременности (ОШ = 3,14), острые инфекции (в том числе ОРВИ) во время беременности (ОШ = 2,04), кесарево сечение (ОШ = 2,28), преждевременные роды (ОШ = 2,28), преждевременное излитие околоплодных вод (ОШ = 2,24), обвитие пуповины (ОШ = 2,62), острая асфиксия в родах и ИВЛ (ОШ = 3,33) и др.

Выявлена значимость таких факторов риска, как искусственное вскармливание (ОШ = 2,34) и необоснованно раннее введение прикормов (ОШ = 2,28). Предикторами БА выступали также клинические проявления атопического дерматита как до 1 года (ОШ = 11,56), так и после 1 года (ОШ = 5,96), пищевая и лекарственная аллергия (ОШ = 7,01 и ОШ = 2,78 соответственно), острая крапивница и отек Квинке (ОШ = 3,86), риноконъюнктивальный синдром и заложенность носа вне ОРВИ (ОШ = 14,69 и ОШ = 20,90 соответственно).

Определена группа факторов риска, связанных с неблагоприятным экологическим микроокружением: наличие мягкой мебели (ОШ = 2,25), ковров (ОШ = 2,16) и мягких игрушек (ОШ = 3,21) в спальне ребенка, хранение книг и журналов на открытых полках (ОШ = 4,28), цветущие растения в квартире (ОШ = 3,07), тараканы (ОШ = 1,99), сырость (ОШ = 2,87) и плесень (ОШ = 2,81) в квартире, газовая плита (ОШ = 2,31) и отсутствие вытяжного шкафа на кухне (ОШ = 2,28), проживание в экологически неблагоприятной местности и др.

Кроме того, установлено, что значимыми факторами риска развития БА являются вирусные инфекции с частотой 5 раз (ОШ = 2,19) и 6 и более раз в течение года (ОШ = 2,81). Предиктором формирования болезни является дебют клинических симптомов в возрасте до 1 года (ОШ = 1,65) или после 3 лет (ОШ = 6,68) с частотой эпизодов 2 раза (ОШ = 2,29), 3 раза (ОШ = 11,69) или более 3 раз в течение года (ОШ = 11,44).

Триггерами клинических симптомов БА чаще всего являлись вирусные инфекции, однако низкий показатель ОШ (0,32) говорил о невысокой диагностической ценности данного признака. В то же время показано, что отчетливая связь респираторных симптомов с воздействием таких неспецифических раздражающих факторов, как физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, ветер, резкая смена температуры окружающего воздуха, смена погоды, резкие запахи, пыль, дым, обладает большей специфичностью в отношении БА (ОШ = 74,33). По полученным данным, развитие приступа при контакте со значимым аллергеном является абсолютно специфичным признаком БА (ОШ = 843,65). Отчетливый эффект от применения β_2 -агонистов короткого действия и улучшение клинического состояния на первые сутки лечения специфичны для БА (ОШ = 2,00 и ОШ = 2,14 соответственно).

В результате анализа было отобрано 62 наиболее значимых и специфичных фактора риска БА, к каждому из которых рассчитывался ДК.

Для автоматического подсчета коэффициентов была разработана программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей». При использовании программы вычисляется

алгебраическая сумма коэффициентов по всем признакам. При сумме +13 и более с вероятностью 95% возможна постановка диагноза БА. При сумме -13 и менее диагноз БА может быть исключен с той же вероятностью. При получении суммы ДК в диапазоне от -13 до +13 баллов диагноз БА остается неопределенным, требуется дальнейшее наблюдение пациента с использованием программы в динамике; такие дети должны рассматриваться как группа риска по формированию БА. На рисунке 1 представлены основные разделы и результат программы.

Программа написана на языке С++. Среда программирования — Borland С++ Builder 6. Минимальные системные требования: операционная система Windows; объем оперативной памяти — 128 Мб; объем, занимаемый на жестком диске, — 2 Мб; монитор с разрешением 800 × 600 пикселей и выше. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей» № 2016618821 от 08.08.2016.

Тестирование программы проводилось на базе медицинских организаций Уфы. В результате ее апробации у 68 детей раннего возраста, наблюдавшихся с эпизодами бронхиальной обструкции, диагноз БА был определен (сумма ДК \geq +13 баллов) у 32 пациентов, не определен (сумма ДК \leq -13 баллов) — у 36. При дальнейшем обследовании у 30 из 32 пациентов с диагнозом БА, определенным с помощью программы, наличие заболевания подтвердилось, у 2 детей был установлен другой диагноз (рецидивирующий обструктивный бронхит). У 32 из 36 детей, у которых при использовании программы диагноз БА не был определен, заболевание не выявили и в последующем, а в 4 случаях БА все же была диагностирована. Рассчитанные характеристики говорят о высокой чувствительности и специфичности метода, а также о его диагностической эффективности, что делает программу полезным инструментом для своевременной диагностики БА, особенно у детей раннего возраста.

Проведен анализ того, насколько результаты работы программы согласуются с мнением врачей. Помимо участия в тестировании метода, 68 пациентов с эпизодами бронхиальной обструкции были осмотрены педиатром и аллергологом-иммунологом. Обнаружено, что данные, полученные при использовании программы, в большей степени согласуются с мнением аллерголога, чем педиатра. Частота постановки диагноза БА аллергологом (48,5%) практически совпала с результатом программы (47,1%). Педиатром диагноз БА выставлялся реже (36,8%) (рис. 2).

Рис. 1. Основные разделы и результат программы для диагностики бронхиальной астмы у детей

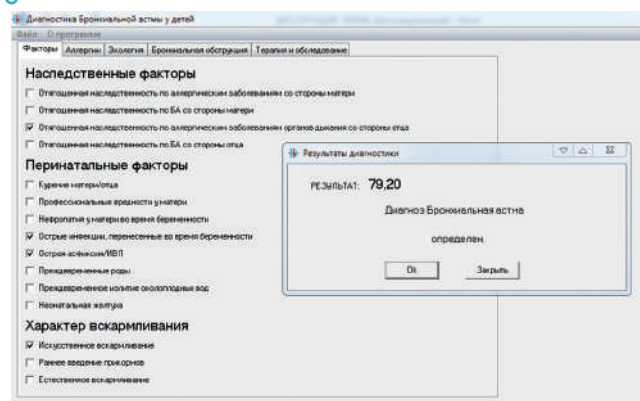
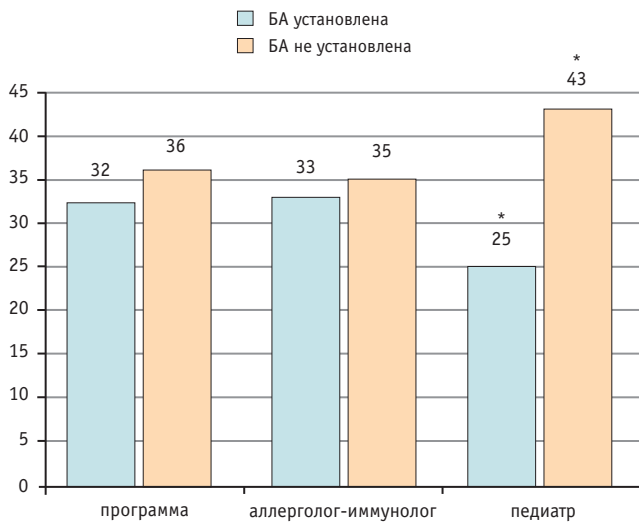


Рис. 2. Диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей с эпизодами бронхиальной обструкции, абс. * Различия с результатами программы статистически значимы: $p < 0,05$



Таким образом, результаты использования программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей» были сопоставимы с выводами аллерголога-иммунолога, что обосновывает возможность применения программы в практике педиатров.

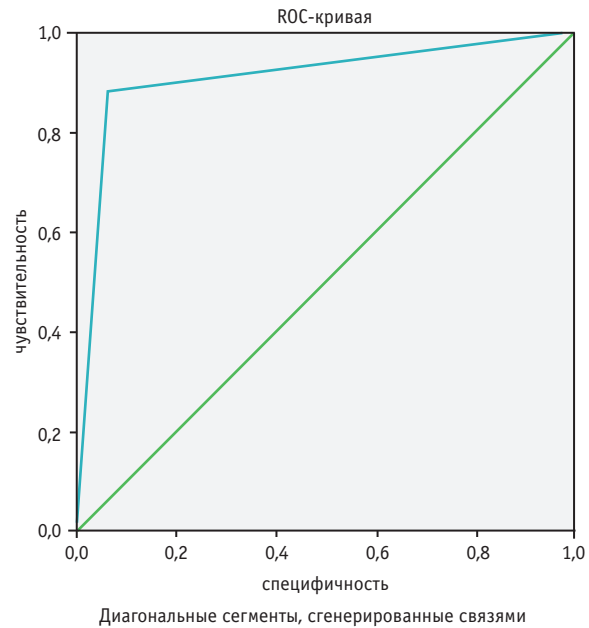
Методом логистической регрессии установлено, что площадь под ROC-кривой составляет 0,912, это характеризует качество предложенной модели как отличное (рис. 3).

По результатам ROC-анализа, чувствительность метода составила 88,2%, специфичность — 94,1%. Полученные данные обуславливают возможность применения предложенной программы для ЭВМ как инструмента для своевременной диагностики БА у детей. Предполагается, что основным пользователем программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей» может быть педиатр амбулаторно-поликлинического этапа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российское респираторное общество; Педиатрическое респираторное общество; Федерация педиатров стран СНГ. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.; 2017. 160 с. [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo; Peditricheskoe respiratornoe obshchestvo; Federatsiya pediatrov stran SNG. Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 5-e izd., pererab. i dop. M.; 2017. 160 s. (in Russian)]
2. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения — 01.04.2019).
3. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Значение современных руководств в улучшении мониторингования и лечения бронхиальной астмы у детей (обзор). Вестн. Смоленской гос. мед. академии. 2017; 3: 165–8. [Geppe N.A., Kolosova N.G. Znachenie sovremennykh rukovodstv v uluchshenii monitorirovaniya i lecheniya bronkhial'noi astmy u detei (obzor). Vestn. Smolenskoj gos. med. akademii. 2017; 3: 165–8. (in Russian)]
4. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2016; 61(5): 64–9. [Ivanova N.A. Retshiviruyushchaya obstruktsiya bronkhov i bronkhial'naya astma u detei pervykh pyati let zhizni. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2016; 61(5): 64–9. (in Russian)]
5. Овсянников Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. Мед. совет. 2017; 1: 100–6.

Рис. 3. ROC-кривая исследуемого метода



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате комплексного анализа факторов риска развития бронхиальной астмы (БА) у детей установлено 62 наиболее значимых признака (предиктора) заболевания, для каждого из них рассчитан диагностический коэффициент (ДК). С целью автоматизированного расчета алгебраической суммы ДК разработана программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей» с высокими показателями чувствительности и специфичности (88,2% и 94,1% соответственно).

Частота постановки диагноза БА с помощью программы сопоставима с таковой по заключению аллерголога-иммунолога. Использование программы в практической деятельности позволяет педиатрам амбулаторных учреждений в процессе сбора анамнеза своевременно поставить диагноз БА у ребенка и назначить противовоспалительную терапию.

- [Ovsyannikov D.Yu. Trudnosti i oshibki diagnostiki i terapii bronkhial'noi astmy u detei. Med. sovet. 2017; 1: 100–6. (in Russian)]
6. Мещеряков В.В., Маренко Е.Ю., Маренко А.М. Дебют бронхиальной астмы у детей. Пульмонология. 2012; 1: 4–11. [Meshcheryakov V.V., Marenko E.Yu., Marenko A.M. Debyut bronkhial'noi astmy u detei. Pul'monologiya. 2012; 1: 4–11. (in Russian)]
7. Добрынина О.Д., Мещеряков В.В. Оптимизация ранней диагностики бронхиальной астмы у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2016; 61(4): 235–6. [Dobrynina O.D., Meshcheryakov V.V. Optimizatsiya rannej diagnostiki bronkhial'noi astmy u detei. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2016; 61(4): 235–6. (in Russian)]
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1978. 294 с. [Gubler E.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov. L.: Meditsina; 1978. 294 s. (in Russian)]
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера; 2006. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. M.: Media Sfera; 2006. 312 s. (in Russian)]
10. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журн. инфектологии. 2016; 4: 36–45. [Grigor'ev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. Rol' i mesto logisticheskoi regressii i ROC-analiza v reshenii meditsinskikh diagnosticheskikh zadach. Zhurn. infektologii. 2016; 4: 36–45. (in Russian)]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	Ig	— иммуноглобулин
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	IL	— интерлейкин
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	OD	
ИФА	— иммуноферментный анализ	(<i>oculus</i>	
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция	<i>dexter</i>)	— правый глаз
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за первую секунду	OS	
ПЦР	— полимеразная цепная реакция	(<i>oculus</i>	
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов	<i>sinister</i>)	— левый глаз
УЗИ	— ультразвуковое исследование	TNF	
ЦНС	— центральная нервная система	(<i>tumor</i>	
ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма	<i>necrosis</i>	
IFN	— интерферон	<i>factor</i>)	— фактор некроза опухоли

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

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях.

2. К рукописи должны прилагаться сопроводительные документы:

- направление от учреждения (сопроводительное письмо) за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия);
- согласие на публикацию, заверенное личными подписями всех авторов и содержащее:
 - название рукописи;
 - сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения или организации и краткое название), индекс, адрес места работы, eLIBRARY.RU SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
 - номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией;
 - сведения об источниках финансирования (при их наличии);
 - указание на отсутствие конфликта интересов;
 - вклад каждого автора в подготовку рукописи.

Примечание. За точность сведений об авторах редакция ответственности не несет.

3. Формат текста рукописи — Word, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт, поля — не менее 2 см. Все страницы должны быть пронумерованы (начиная с титульной).

На первой (титульной) странице приводятся название статьи (не более 100 знаков с пробелами), инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

Примечание. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Выражение признательности».

4. Максимальный объем рукописи:

- для описания клинического случая или обмена опытом — 20 000 знаков с пробелами (12 страниц А4 в формате Word);
- для исследования — 25 000 знаков с пробелами (14 страниц А4 в формате Word);
- для обзорной работы — 35 000 знаков с пробелами (19 страниц А4 в формате Word).

Примечание. В случае превышения объема рукописи, оправданного с точки зрения авторов, решение о возможности сохранения объема принимается на заседании редколлегии.

5. В резюме необходимо выделять следующие разделы:

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

После резюме приводятся ключевые слова: от трех до пяти слов или словосочетаний для правильного перекрестного индексирования статьи.

Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1500 знаков с пробелами для исследований и 1000 знаков с пробелами для других статей.

6. Построение рукописи должно соответствовать типу научной работы.

- Структура исследования:
 - цель исследования;
 - дизайн;
 - материалы и методы: сведения об организации, на базе которой проводили исследование (название, ФИО и ученое звание руководителя), о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериях включения и исключения), о методиках проведения измерений, о способах представления и статистической обработки данных; информация о подписании участниками исследования (их родителями или доверенными лицами) информированного согласия и об одобрении протокола исследования локальным этическим комитетом; при изложении методов исследования с участием животных — подтверждение соблюдения правил проведения работ, этических норм и правил обращения с животными, принятых в РФ;

- результаты (только собственные данные);
- обсуждение;
- заключение.
- Структура обзора:
 - цель обзора;
 - основная часть;
 - заключение.
- Структура описания клинического случая или обмена опытом:
 - введение;
 - описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз;
 - обсуждение;
 - заключение.

7. Текст рукописи следует адаптировать к правилам журнала:

- для лекарственных средств указываются МНН, торговые названия допускаются только в исключительных случаях;
- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании, употребление сокращений должно быть оправданным.

8. Требования к оформлению иллюстраций:

- таблицы и рисунки не должны содержать одинаковую информацию или дублировать данные, приведенные в тексте;
- все таблицы и рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы, в тексте рукописи должны присутствовать ссылки на них;
- для авторских фотоматериалов необходимо указать ФИО автора или добавить примечание: «Фото авторов»;
- таблицы, рисунки, фотоматериалы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники, которые надо привести в списке литературы;
- в таблицах все строки и столбцы должны быть четко разграничены и озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единиц измерения; все ячейки должны быть заполнены (в случае отсутствия сведений ставится прочерк);
- в графиках необходимо указать показатели и единицы измерения по осям X и Y;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотоматериалы должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — JPEG или TIFF; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см.

9. Требования к оформлению списка литературы:

- список к исследовательским статьям должен включать не более 30 литературных источников (далее — источники), к обзорным — не более 50 источников с превалированием работ последних пяти лет; с образцами оформления можно ознакомиться на сайте редакции (<https://journaldoctor.ru>);
- список формируется по порядку цитирования источников в рукописи;
- все русскоязычные источники должны быть дублированы на английском языке или оформлены в транслитерированном виде; для транслитерации рекомендуется использовать сайт <http://translit.net/ru/bsi/> (в раскрывающемся списке следует выбрать систему транслита BSI).

Примечание. Не менее 70% источников должны быть изданы в течение последних пяти лет. Включение в список литературы работ, изданных более пяти лет назад, допускается только в случае, если это редкие или высокоинформативные материалы.

Общая информация

1. Рукописи и сопроводительные документы следует направлять на электронный адрес redactor@journaldoctor.ru. Телефоны редакции: +7 (968) 873-70-27; +7 (495) 580-09-96.

Плата с авторов за публикацию материалов не взимается. В случае публикации в журнале редакция предоставляет автору, ответственному за контакты с редакцией, по одному бесплатному экземпляру журнала для каждого автора опубликованной статьи.

2. Рукописи, поступившие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию (с порядком рецензирования можно ознакомиться на сайте <https://journaldoctor.ru>). Рукописи, принятые к печати, проходят научное и литературное редактирование.

3. Представляя рукопись, автор соглашается с тем, что в случае, если она будет принята к публикации, исключительные права на ее использование перейдут к НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП» (учредителю журнала).

Исключительное право на статью считается переданным с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется.

Автор гарантирует, что исключительное право на статью принадлежит ему на законных основаниях и что он не связан какими-либо обязательствами с третьими лицами в отношении исключительного права на использование статьи. При нарушении данной гарантии и предъявлении в связи с этим претензий автор обязуется самостоятельно и за свой счет урегулировать все претензии. НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП» не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий. За автором сохраняется право использовать свой опубликованный материал в личных, в том числе научных, преподавательских, целях.