



№1 • 2023

ДЛЯ ТЕХ, КТО ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩЕМ

ПРАКТИКА педиатра

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

**ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ (COVID-19) НА УРОВЕНЬ
ТРЕВОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ**

ДЕРМАТОЛОГИЯ

**АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ.
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ
С УЧЕТОМ ФЕНОТИПОВ**

ОПЫТ КОЛЛЕГ

**ИНФЕКЦИИ И СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:
НЕРАЗРЫВНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ.
Обзор XIV Всероссийской
научно-практической конференции
с международным участием «Инфекционные
аспекты соматической патологии»**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**БЕСПЛАТНО ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ
И ПОЛУЧИТЬ ДОСТУП К ПОЛНОМУ АРХИВУ СТАТЕЙ
МОЖНО НА САЙТЕ **MEDI.RU** (www.medi.ru/pp)
ИЛИ ПО ЭТОМУ QR-КОДУ**



III ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА



26–28 апреля

очно

Москва

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ ПРОГРАММНОГО КОМИТЕТА



Румянцев

Александр Григорьевич

академик РАН, д. м. н., профессор



Захарова

Ирина Николаевна

д. м. н., профессор



Османов

Исмаил Магомедович

д. м. н., профессор

ЧТО ИНТЕРЕСНОГО ЖДЕТ УЧАСТНИКОВ ФОРУМА?

- дискуссионные площадки;
- сессии «вопрос-ответ»;
- розыгрыши ценных призов;
- «живое» общение с лидерами мнений

В РАМКАХ ФОРУМА СОСТОЯТСЯ:

- I Всероссийская конференция «Лучшие педиатрические практики»
- II Научно-практическая конференция «Эндоскопические технологии в педиатрической практике»

Место проведения: гостиница «Космос» (г. Москва, проспект Мира, 150)



Отсканируйте QR-код,
чтобы перейти на сайт
и зарегистрироваться



Проект последипломного
образования врачей

+7 (977) 262-58-66

pediatricstoday.ru

pediatrics@rmevent.ru

ПРАКТИКА педиатра

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

№ 1 • 2023

Главный редактор / Editor-in-Chief

Османов И.М.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Зам. главного редактора / Deputy Editor-in-Chief

Захарова И.Н.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Трунина И.И.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Trunina I.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Школьникова М.А.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Редакция / Editorial

Зав. редакцией:
Мирошина А.В.
(Miroshina A.V.)
Тел.: +7 (916) 915-27-14,
praktikapediatra@gmail.com

Научный редактор:
Борзакова С.Н.,
канд. мед. наук
(Borzakova S.N., Cand. Med. Sci.)
BorzakovaSN@zdrav.mos.ru

Ответственный секретарь:
Бекмурзаева Г.Б.,
канд. мед. наук
(Bekmurzaeva G.B., Cand. Med. Sci.)
Тел.: +7 (999) 277-78-30,
gulfizat@inbox.ru

Размещение рекламы / Advertising Manager

Курносенко Оксана
(Kurnosenko Oxana)
Тел.: +7 (916) 619 67 88,
oxana.s.kurnosenko@medi.ru

Уважаемые коллеги!



Представляем вам первый в текущем 2023 году номер журнала «Практика педиатра».

На страницах выпуска представлены актуальные статьи из области педиатрии, ультразвуковой диагностики, дерматологии; материалы о новых возможностях эндоскопии в педиатрической практике, а также об инфекционных заболеваниях, в том числе о COVID-19 и его последствиях.

Выход журнала приурочен к III Всероссийскому научно-практическому форуму с международным участием «Педиатрия сегодня и завтра», который пройдет очно с 26 по 28 апреля 2023 года.

Традиционный (бумажный) формат научных журналов не всегда отвечает запросам динамичной современной информационной среды. Поэтому позвольте еще раз напомнить о возможности оформления бесплатной подписки на наш журнал в электронном формате (по QR-коду на обложке или через сайт www.medi.ru/pp).

Желаю вам и вашим близким крепкого здоровья, профессиональных успехов и новых достижений в работе и других сферах жизни!

С уважением
И.М. Османов,
главный редактор журнала «Практика педиатра»,
главный внештатный специалист педиатр ДЗМ,
главный врач ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ,
директор университетской клиники педиатрии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
доктор медицинских наук, профессор

Журнал «Практика педиатра» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ.
Регистрационный номер ПИ № 77-18640 от 18 октября 2004 г.
Издатель ООО «Румед групп». Учредитель ООО «Фарм Пресс».
Читателей online 56106 в месяц. Подписчиков online 6215. Печатный тираж 4500 экз.
Отпечатан в типографии «А-Гриф». Подписан в печать 31.03.2023.
Адрес для корреспонденции: 117246, г. Москва, Научный проезд, д.17, для ООО «Румед групп».
По вопросам размещения рекламы и материалов просим обращаться по тел.: +7 (499) 673 37 97.
За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.
Мнение редакции не всегда может совпадать с мнением авторов.
При перепечатке материалов разрешение редакции и ссылка на журнал «Практика педиатра» обязательны.
Все статьи, опубликованные в журнале, также доступны на сайте о лекарствах MEDI.RU.
Подписной индекс издания в каталоге АО Почта России: ПМ 574.

Mass media certificate dated October 18, 2004. Series PI № 77-186400 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communication and protection of cultural heritage.
Publisher "Rumed Group" Ltd. Founder "FarmPress" Ltd. Printed by "A-Grif" Ltd. Signed for printing 31.03.2023.
Online readers 56106 /month. Online subscribers 6215. Print run 4500 copies.
The editorial office takes no responsibility for the contents of advertising materials. Editorial opinion may not coincide with the authors' opinion.
No part of this issue can be reproduced without the written consent of the editorial office. While reprinting publications one must make refer to the journal Pediatrician's Practice.
Address for correspondence: Moscow, 117246, Nauchnii proezd, 17, for "Rumed Group".
For advertising, please, contact us by phone number: +7 (499) 673 37 97.
All articles published in the journal are also available on the website about medicines MEDI.RU.
Subscription index in the catalog of JSC Russian Post: PIM 574.

Афуков И.И., канд. мед. наук, г. Москва, Россия
Бельмер С.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Блохин Б.М., д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия
Брежнева Т.Ю., г. Москва, Россия
Возгомент О.В., д-р мед. наук, профессор, г. Москва, Россия
Гарашенко Т.И., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Горев В.В., канд. мед. наук, г. Москва, Россия
Длин В.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Жолобова Е.С., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Зайцева О.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Заплатников А.Л., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Зыков В.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Ивойлов А.Ю., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Корсунский А.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Котлукова Н.П., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Логачев М.Ф., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Малахов А.Б., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Миронова А.К., канд. мед. наук, г. Москва, Россия
Овсянников Д.Ю., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Петряйкина Е.Е., д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия
Пыков М.И., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Самсонова Л.Н., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Степанов А.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Тамразова О.Б., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Харитонов Л.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Худякова А.А., врач-неонатолог, г. Москва, Россия
Чеботарева Т.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Чебуркин А.А., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Чубарова А.И., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Шарыкин А.С., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В., д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия

Afukov I.I., Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Blokhin B.M., MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia
Brezhneva T.U., Moscow, Russia
Vozgoment O.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Garaschenko T.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gorev V.V., Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
Dlin V.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zholobova E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zaytseva O.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zaplatnikov A.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zykov V.P., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ivoilov A.U., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Karpova E.P., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Korsunsky A.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kotlukova N.P., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Logachev M.F., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Malakhov A.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mironova A.K., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
Ovsyannikov D.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Petryaikina E.E., MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia
Pykov M.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Revyakina V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Samsonova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Stepanov A.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Tamrazova O.B., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Khudyakova A.A., MD, Neonatologist, Moscow, Russia
Chebotareva T.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Cheburkin A.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Chubarova A.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Sharykin A.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

<p>УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ Е.А. Саркисян, П.А. Мазманян, К.В. Никогосян, П.В. Шумилов</p>	<p>4</p>	<p>ULTRASOUND DIAGNOSTICS NEUROSONOGRAPHIC FEATURES AND LONG-TERM OUTCOMES OF INTRACRANIAL HEMORRHAGES IN PREMATURE INFANTS E.A. Sarkisyan, P.A. Mazmanyan, K.V. Nikoghosyan, P.V. Shumilov</p>
<p>ДЕРМАТОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПОВ О.Б. Тамразова, А.С. Стадникова, Г.А. Новик, А.В. Таганов, Г.Э. Баграмова, Л.В. Гончарова</p>	<p>13</p>	<p>DERMATOLOGY ATOPIC DERMATITIS. DIFFERENTIATED APPROACH TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS TAKING INTO ACCOUNT PHENOTYPES O.B. Tamrazova, A.S. Stadnikova, G.A. Novik, A.V. Taganov, G.E. Bagramova, L.V. Goncharova</p>
<p>ОПЫТ КОЛЛЕГ ИНФЕКЦИИ И СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: НЕРАЗРЫВНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ. Обзор XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии» А.А. Чебуркин, Л.Н. Мазанкова</p>	<p>23</p>	<p>COLLEAGUES' EXPERIENCE INFECTIONS AND SOMATIC DISEASES: AN INDISSOLUBLE RELATIONSHIP. Review of the XIV All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation "Infectious aspects of somatic pathology" A.A. Cheburkin, L.N. Mazankova</p>
<p>ОТ ИССЛЕДОВАНИЯ К ПРАКТИКЕ КАПИЛЛЯРОСКОПИЯ НОГТЕВОГО ЛОЖА П.В. Бережанский, Т.И. Юшина, Т.А. Гутырчик, А.Б. Малахов, А.Н. Шапиев, Н.А. Гутырчик, Ю.В. Векшина, Н.Д. Дустбабаева</p>	<p>32</p>	<p>FROM RESEARCH TO PRACTICE CAPILLAROSCOPY OF THE NAIL BED P.V. Berezhansky, T.I. Yushina, T.A. Gutyrchik, A.B. Malakhov, A.N. Shapiev, N.A. Gutyrchik, Yu.V. Vekshina, N.D. Dustbabayeva</p>
<p>АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) НА УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ Е.П. Исаева, О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина, С.В. Зайцева, О.А. Муртазаева, Н.А. Сирота, Е.В. Татарникова, Д.А. Понкратов, И.В. Зябкин</p>	<p>39</p>	<p>ACTUAL TOPIC THE EFFECT OF THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) ON THE LEVEL OF ANXIETY IN CHILDREN E.P. Isaeva, O.V. Zaitseva, E.E. Lokshina, S.V. Zaitseva, O.A. Murtazaeva, N.A. Sirota, E.V. Tatarnikova, D.A. Pankratov, I.V. Zyabkin</p>
<p>ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ А.А. Худякова</p>	<p>45</p>	<p>ON THE PAGES OF FOREIGN LITERATURE A. A. Khudyakova</p>
<p>ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ МУКОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ А.И. Асманов, Н.Д. Пивнева</p>	<p>47</p>	<p>OTORHINOLARYNGOLOGY MUCOACTIVE HERBAL PREPARATIONS IN THE PREVENTION AND THERAPY OF DISEASES OF THE ENT ORGANS AND RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN A.I. Asmanov, N.D. Pivneva</p>
<p>ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИНТЕРФЕРОНОВ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, С.Н. Борзакова, А.В. Винокуров</p>	<p>51</p>	<p>INFECTIOUS DISEASES TOPICAL ASPECTS OF THE USE OF INTERFERON-BASED DRUGS IN PEDIATRIC PRACTICE I.M. Osmanov, L.N. Mazankova, S.N. Borzakova, A.V. Vינוקurov</p>
<p>В ПОМОЩЬ ВРАЧУ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНЕРГОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ПОДРОСТКОВ М.Ю. Галактионова, В.Л. Грицинская</p>	<p>63</p>	<p>TO HELP THE DOCTOR THE EFFECTIVENESS OF ENERGETROPIC THERAPY IN THE TREATMENT OF VEGETATIVE DYSTONIA IN ADOLESCENTS M.Yu. Galaktionova, V.L. Gritsinskaya</p>
<p>ЭНДОСКОПИЯ СОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАТОНКИХ ВИДЕОЭНДОСКОПОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ А.С. Кошурникова, Т.А. Гренкова</p>	<p>70</p>	<p>ENDOSCOPY FEATURES OF THE USE OF ULTRATHIN VIDEO ENDOSCOPES IN PEDIATRIC PRACTICE A.S. Koshurnikova, T.A. Grenkova</p>

Е.А. Саркисян¹, канд. мед. наук, П.А. Мазманян², д-р мед. наук, профессор,
К.В. Никогосян², канд. мед. наук, П.В. Шумилов¹, д-р мед. наук, профессор

НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ключевые слова: недоношенность, нейросонография, внутрижелудочковые кровоизлияния, геморрагический паренхиматозный инфаркт, детский церебральный паралич

Keywords: prematurity, cranial ultrasound, intraventricular haemorrhage, haemorrhagic parenchymal infarction, cerebral palsy

Резюме. Обоснование. Внутричерепные кровоизлияния – серьезные неврологические осложнения неонатального периода у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой при рождении.

Цель исследования – изучение особенностей внутричерепных кровоизлияний у недоношенных новорожденных с дальнейшей оценкой неврологических исходов в раннем детском возрасте.

Методы. В исследование включены недоношенные новорожденные с гестационным возрастом менее 32 нед и/или с весом при рождении менее 1500 г. В изучаемой группе детей проводились многократные динамические ультразвуковые исследования головного мозга, в дальнейшем неврологическое развитие оценивалось к двухлетнему возрасту с помощью теста Бейли-III.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что внутрижелудочковые кровоизлияния III степени и геморрагический паренхиматозный инфаркт в исследуемой когорте детей встречались чаще, чем внутрижелудочковые кровоизлияния I–II степеней.

Заключение. Среди детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями отмечалась высокая смертность, а у выживших выявлены стойкие поражения головного мозга с последующим высоким риском развития неврологических отклонений.

Summary. Introduction. Intracranial hemorrhage is a serious neurological complication of the neonatal period in very low and extremely low birth weight newborns.

Objective. To study the features of intracranial hemorrhages in premature infants with further assessment of neurological outcomes in early childhood.

Methods. Preterm infants with a gestational age of less than 32 weeks and / or with a birth weight of less than 1500 g were included in the study. In the studied group of children multiple dynamic ultrasound examinations of the brain were done; neurodevelopmental outcome was assessed by 2 years of age using the Bailey-III test.

Results. The study revealed that grade III intraventricular hemorrhages and hemorrhagic parenchymal infarction in the studied cohort of children were more common than grade I-II intraventricular hemorrhages.

Conclusion. In the group of children with IVH, there was a high mortality rate, and among the survivors, permanent brain lesions were identified with subsequent high risk of neurological abnormalities.

Для цитирования: Нейросонографические особенности и отдаленные исходы внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей / Е.А. Саркисян, П.А. Мазманян, К.В. Никогосян, П.В. Шумилов // Практика педиатра. 2023. № 1. С. 4–12.

For citation: Sarkisyan E.A., Mazmanyan P.A., Nikogosyan K.V., Shumilov P.V. Neurosonographic features and long-term outcomes of intracranial hemorrhages in premature infants. Pediatrician's Practice. 2023;(1):4–12. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) являются одним из самых серьезных неврологических осложнений неонатального периода у недоношенных новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстре-

мально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении [1, 2]. С развитием современных перинатальных технологий отмечается рост выживаемости недоношенных новорожденных, одновременно с этим увеличивается и частота поражений голов-

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Ереванский государственный медицинский университет им. Мх. Гераци, Ереван, Республика Армения

ного мозга (ГМ) у выживших детей. Развитие тяжелой и стойкой неврологической патологии обусловлено анатомическими и физиологическими особенностями ГМ у недоношенных [3, 4]. Поражения центральной нервной системы (ЦНС) связаны с высокой смертностью и повышением частоты дальнейших психомоторных расстройств у выживших детей, поэтому выявление подобной патологии становится одной из важных задач как отечественной, так и мировой неонатологии [5–7].

У глубоконедоношенных новорожденных ВЧК имеют множество причин. Развитие геморрагических поражений ЦНС в первую очередь связано с гипоксией. Однако к геморрагическим нарушениям могут привести и гемостазиологические расстройства, развившиеся как вследствие врожденной недостаточности витамина К, так и из-за изменений гемостаза по разным причинам, приводящим к геморрагическим нарушениям. Нужно отметить, что у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ очень редко встречаются кровоизлияния травматического характера [2]. Чаще у них наблюдаются **внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК)**, которые даже при положительных неонатальных исходах в дальнейшем могут привести к серьезным психомоторным расстройствам [3]. По данным Вольпе, риск долгосрочной неврологической инвалидизации у детей составляет около 15% при ВЖК I степени, 25% – II степени, 50% – III степени и 75% – при **геморрагическом паренхиматозном инфаркте (ГПИ)**, чаще всего в сочетании с ВЖК III степени [2].

С развитием технологии неонатального ультразвукового сканирования ГМ нейросонография стала главным скрининговым методом для выявления ВЧК. Способ имеет ряд преимуществ: удобство, возможность динамического наблюдения, неинвазивность и отсутствие рентгенологического облучения [8–10]. Регулярное УЗИ ГМ с целью отслеживания развития неврологических нарушений прямо в отделении интенсивной терапии в условиях закрытой или открытой самоконтролируемой системы уменьшает необходимость передвигать и беспокоить ребенка, что в свою очередь снижает риск нарастания неврологических потерь [10]. Оценка структуры и функциональности ГМ – наиболее важный фактор для прогнозирования последствий неврологического статуса и разработки лучших стратегий для выхаживания недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

Цель исследования – изучение особенностей ВЧК у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ с дальнейшей оценкой неврологических исходов в раннем детском возрасте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 130 недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, с гестационным возрастом менее 32 нед и с массой тела при рождении менее 1500 г, прошедших лечение в двух отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных главных перинатальных центров страны (Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка и Институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии) с февраля 2018 г. по март 2019 г. Средний гестационный возраст в когорте детей – $28,5 \pm 2,19$ нед, масса тела при рождении – 1150 ± 327 г. Наименьший гестационный возраст – 23 недели, наименьший вес – 550 г. Данная работа отличается сравнительно большим количеством недоношенных детей с ЭНМТ в исследуемой когорте [9, 11].

Сканирование ГМ недоношенных детей проводилось методом серийных нейросонографических исследований. Пациентов обследовали многократно в соответствии с принятым протоколом: первое исследование проводилось в 1–2-е сутки жизни, второе – через 2–3 нед после рождения, третье – до выписки или перевода в другую клинику (обычно в постконцептуальном возрасте 34–37 нед) и четвертое – в подкорректированном возрасте, соответствующем доношенному (39–40 нед). Дополнительные сканирования выполнялись в тех случаях, когда состояние пациента ухудшалось или наблюдались специфические неврологические симптомы. Протокол исследования включал как минимум пять коронарных срезов, один среднесагиттальный и два парасагиттальных среза справа и слева по Мейлер [10]. Все изображения сохранялись в цифровом формате для дальнейшего изучения и обсуждения. В ходе работы была изучена частота ВЧК в исследуемой когорте детей, а в скорректированном двухлетнем возрасте у детей с выявленной патологией оценивалось нейropsychическое развитие.

Нужно отметить, что в Республике Армения, как и во всем мире, используется 10-я версия Международной классификации болезней (МКБ-10).

В нашей работе мы рассматривали геморрагические поражения ЦНС и мозжечка, прорыв ВЖК в мозговое вещество, только геморрагическое поражение мозгового вещества (паренхиматозный геморрагический инфаркт или ГПИ) без ВЖК. Мы посчитали целесообразным использование термина, предложенного ведущими неонатальными неврологами, в частности Вольпе [2], и принятого неврологами и специалистами по ультразвуковой диагностике мира, в том числе России и Армении.

Неврологические исходы оценивались неврологом с использованием шкалы развития ребенка (Bayley-III) [12]. Проводилась видеосъемка всех

исследований с дальнейшим сохранением в цифровом формате. В результате тестирования методом серийных игровых задач с длительностью 45–60 мин оценивались пять областей нейропсихического развития: умственная, речевая (восприятие и произношение), моторная (мелкая и крупная моторика), социально-эмоциональная и адаптивно-поведенческая (общее адаптивное развитие, концептуально-адаптивное развитие, социально-адаптивное развитие и практическое адаптивное развитие). Накопленные начальные баллы при успешном выполнении преобразовались в окончательные и композитные, а окончательные и композитные баллы объективно в цифровом формате сравнивались со способностями детей того же возраста [12]. Следует отметить, что и в мировой, и в отечественной неонатологии и педиатрии очень мало работ, оценивающих поведенческую сферу дальнейшего нейроразвития у выживших недоношенных детей с перинатальными поражениями ЦНС, в частности с ВЧК.

Методом статистического анализа (IBM SPSS Statistics 20) была изучена частота ВЧК, связь кровоизлияний с клинико-анамнестическими данными и нейропсихическим развитием недоношенных детей с использованием точного теста Фишера (двустороннего) для категориальных переменных и Манна – Уитни для количественных переменных.

Исследование начато после получения разрешения этического комитета Республики Армения. Родители детей были информированы об исследовании и ознакомлены с информацией, описывающей ход исследования. Письменное согласие родителей получено. На основании данных анкет, заполненных родителями, изучались особенности социально-эмоционального и адаптивно-поведенческого развития детей.

На каждом этапе исследования проводились консультации с сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Методом нейросонографии у 22 (17%) из 130 новорожденных, включенных в исследование, были диагностированы ВЧК. У 13 (59%) детей обнаружены ВЖК III степени, у 6 (27%) они сочетались с кровоизлиянием в мозжечок. ВЖК II степени были выявлены у 3 (14%) пациентов, у 1 из них в последующем развилась кистозная перивентрикулярная лейкомаляция. ВЖК I степени обнаружены у 5 (23%) новорожденных. У 12 (55%) детей нами выявлен ГПИ, который в основном сочетался с ВЖК: в 10 (45%) случаях – с ВЖК III степени и в 1 – с ВЖК I степени. Только у 1 (5%) ребенка диагностирован изо-

лированный ГПИ. У 3 детей в первые дни жизни визуализировались небольшие кровоизлияния, которые позже в результате прорыва в полость желудочка или паренхимы были оценены как кровоизлияния II, III степени в сочетании с ГПИ. У двух других пациентов наблюдались ВЖК I или II степени с одной стороны и II или III степени – с другой. В таких ситуациях мы включали ребенка в группу с более тяжелой степенью кровоизлияния.

С целью выявления факторов риска развития ВЖК и ГПИ проанализированы доступные демографические, анамнестические и клинические данные. Общая характеристика детей отражена в таблице 1.

ВЖК чаще регистрировались у мальчиков – 14 (64%); 12 (55%) детей родились путем кесарева сечения; 16 (73%) не получали антенатальную стероидную профилактику; 13 (59%) находились на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде. Летальный исход был зафиксирован у 9 (41%) детей. Частота тяжелых ВЖК III степени в сочетании ГПИ суммарно составила 11%, смертность в этой категории пациентов – 64%. У 7 (32%) из 22 детей с ВЧК была ЭНМТ при рождении.

Факторами риска развития ВЧК являлись отсутствие пренатальной профилактики стероидами для предупреждения развития ВЖК II и III степени (82 против 51%, $p = 0,021$) и ГПИ (100 против 53,5%, $p = 0,02$); реанимационные мероприятия, требующие проведения интубации трахеи в родильном зале – ВЖК II и III степени (16,15 против 1,1%, $p = 0,038$).

При последнем исследовании (в возрасте, эквивалентном доношенному) у выживших пациентов (13 из 22) отмечались трансформация ВЖК III степени и ГПИ в постгеморрагическую вентрикуломегалию и/или порэнцефалические кисты в паренхиме белого вещества – у 5, у одного из них – средней выраженности; у 6 детей сформировались кистозные изменения в боковых желудочках после ВЖК I–II степени, которые не были замечены во время последующих исследований; у одного ребенка с наибольшим ГПИ отклонений от нормы замечено не было.

Типичные примеры ранних и поздних нейросонограмм представлены на рисунке.

Из выживших 13 новорожденных с ВЖК 10 были обследованы с использованием теста Bayley-III, еще 2 были консультированы дистанционно (пациенты № 12 и № 18 наблюдались у невролога), в 1 случае родители отказались от обследования (пациент № 11). Результаты тестирования показаны в таблице 2 (включены только выжившие 13 детей с ВЧК, неврология соответствует таблице 1). Ввиду недоверности результатов дистанционного тестирования методом Бейли-III данные пациентов № 12 и № 18 в таблице 2 не отражены.

Таблица 1. Характеристика детей с внутрочерепными кровоизлияниями

Пациент	Тип ВЧК, ст.	Срок гестации, нед.	Вес, г	Пол	Вид родоразрешения	Антенатальные стероиды	ИВЛ	Исход	УЗИ-находки при последнем исследовании
1	ВЖК I	30	1250	М	К/С	Да	Нет	Выжил	Маленькая киста в герминальном матриксе
2	ВЖК I	29	1310	Ж	Е	Да	Нет	Выжил	Маленькая киста в герминальном матриксе
3	ВЖК I	30	1410	М	Е	Нет	Нет	Выжил	Маленькая киста в герминальном матриксе
4	ВЖК I	32	1010	М	К/С	Да	Нет	Выжил	Маленькая киста в герминальном матриксе
5	ВЖК I / ГПИ	27	1150	М	Е	Нет	Да	Умер	–
6	ВЖК II	26	1030	Ж	Е	Нет	Нет	Выжил	Киста в желудочковой системе
7	ВЖК II	27	970	М	Е	Да	Нет	Выжил	Киста в желудочковой системе
8	ВЖК II / к-ПВЛ	29	1340	М	Е	Да	Да	Выжил	Кисты в паренхиме мозга и желудочковой системе
9	ВЖК III	25	550	М	Е	Нет	Да	Умер	–
10	ВЖК III	27	1050	М	К/С	Нет	Да	Выжил	Постгеморрагическая вентрикуломегалия
11	ВЖК III / Кровоизлияние в мозжечок	31	1340	Ж	Е	Нет	Нет	Выжил	Умеренная вентрикуломегалия
12	ВЖК III / ГПИ / Кровоизлияние в мозжечок	31	1400	Ж	К/С	Нет	Да	Выжил	Постгеморрагическая вентрикуломегалия, порэнцефалическая киста

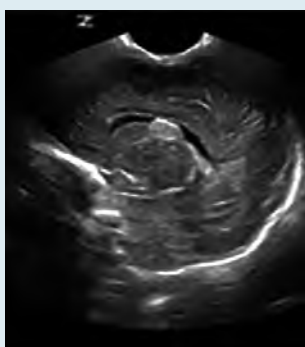
Окончание табл. 1

13	ВЖК 3 / ГПИ / Кровоизлияние в мозжечок	25	830	Ж	Е	Нет	Да	Умер	–
14	ВЖК III / ГПИ / Кровоизлияние в мозжечок	29	1210	М	К/С	Нет	Да	Умер	–
15	ВЖК III / ГПИ / Кровоизлияние в мозжечок	32	1230	М	К/С	Нет	Да	Умер	–
16	ВЖК III / ГПИ / Кровоизлияние в мозжечок	25	970	М	Е	Нет	Да	Умер	–
17	ВЖК III / ГПИ	31	1250	М	К/С	Нет	Да	Умер	–
18	ВЖК III / ГПИ	32	1370	Ж	К/С	Нет	Нет	Выжил	Постгеморрагическая вентрикуломегалия, порэнцефалическая киста
19	ВЖК III / ГПИ	26	930	Ж	К/С	Нет	Да	Умер	–
20	ВЖК III / ГПИ	28	1000	М	К/С	Нет	Да	Выжил	Постгеморрагическая вентрикуломегалия, порэнцефалическая киста
21	ВЖК III / ГПИ	27	970	Ж	К/С	Нет	Да	Умер	–
22	ГПИ-подобное поражение	28	1150	М	К/С	Да	Нет	Выжил	Без патологических изменений

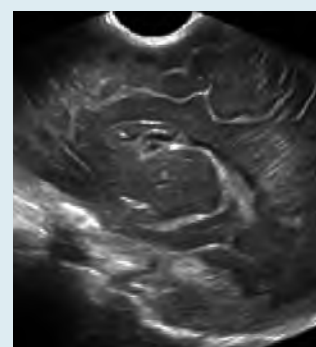
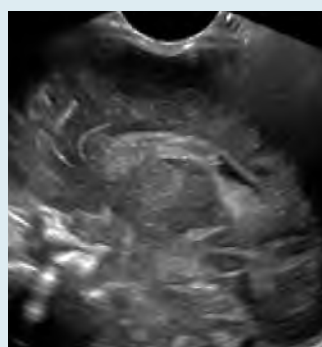
Примечание. ГПИ – геморрагический паренхиматозный инфаркт, ВЖК – внутримозговое кровоизлияние, ВЖК – внутримозговое кровоизлияние, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, К/С – кесарево сечение, Е – роды через естественные родовые пути, М – мужской пол, Ж – женский пол.

Оценивая результаты тестирования по Бейли-III, нарушения поведения мы выявили у 4 детей, речевого развития – у 2, серьезные нарушения двигательной функции (как крупной, так и мелкой моторики) – у 7. ВЖК III степени и ГПИ высоко коррелировали с двигательными проблемами. Детский церебральный паралич (ДЦП) диагностирован в 6 случаях: у 3 детей с ВЖК III в сочетании с ГПИ (двое

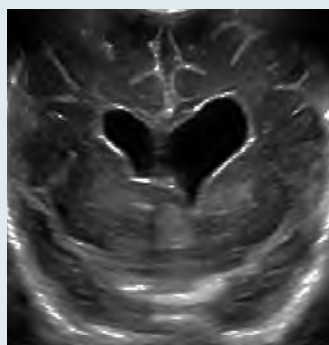
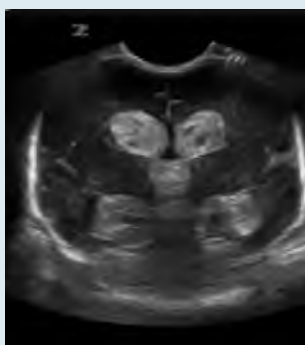
ходят с ортезами); у 2 пациентов с ВЖК II степени; у 1 с ГПИ-подобным поражением ГМ. Не-ДЦП-подобное нарушение моторики в виде отклонений в тонусе и рефлексах, проблем крупной и мелкой моторики выявлено у ребенка с ВЖК III степени. У 2 детей с ВЖК II степени ДЦП (спастическая гемиплегия) сочетался с поведенческими нарушениями, а у 1 из них было также выявлено нарушение



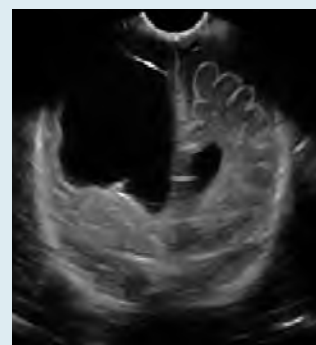
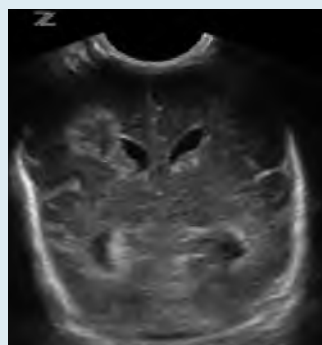
а Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени (3-й день после рождения) и тот же пациент в возрасте 22 дней жизни, отмечается кистозная трансформация кровоизлияния



б Внутрижелудочковое кровоизлияние II степени на 16-й день после рождения с дальнейшим развитием кисты в боковом желудочке на 26-й день жизни



в Внутрижелудочковое кровоизлияние III степени на 12-й день жизни с дальнейшим развитием постгеморрагической вентрикуломегалии на 40-й день жизни



г Геморрагический паренхиматозный инфаркт, выявленный на 3-й день жизни, с дальнейшим развитием обширного инфаркта и огромной порэнцефалической кисты на 35-й день жизни

Нейросонографические признаки и эволюция внутричерепных кровоизлияний

речевого развития. У ребенка с ГПИ-подобным поражением ГМ в сочетании с ДЦП отмечались поведенческие нарушения. У всех детей с ВЖК I степени нейропсихическое развитие соответствовало возрастным нормам.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой нами группе недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ общая частота ВЖК составила 17%, что ниже данных, представленных в западной литературе [2, 11]. Среднетяжелые и легкие ВЖК (I и II степени) наблюдались реже, чем тяжелые формы (ВЖК III степени и ГПИ), в отличие от данных, полученных нашими зарубежными коллегами [2, 13, 14]. У недоношенных детей, вошедших в наше исследование, частота ВЖК I степени составила 23% от общего числа всех случаев ВЖК, ВЖК II степени – 14%, ВЖК III степени – 59%, ГПИ – 55% и частота ГПИ в сочетании с ВЖК III степени – 45%, что соот-

ветствует данным ранее проведенной работы с детьми другой весовой категории [11]. По данным Вольпе, ВЖК I степени составляют 40%, II степени – 25%, III степени – 20%, ГПИ в сочетании с ВЖК III степени – 15%. Корреляционной связи с гестационным возрастом и весом при рождении не выявлено [2]. Новорожденных с кровоизлияниями разной степени выраженности с обеих сторон мы включили в группу с более тяжелой степенью ВЖК.

Летальность среди детей с перинатальными поражениями ЦНС составила 41%. Летальный исход в неонатальном периоде был отмечен у детей с ВЖК III степени, что соответствует литературным данным [1, 16].

В исследуемой группе недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ и перинатальными поражениями ЦНС геморрагического характера в скорректированном двухлетнем возрасте общая картина нейропсихического развития такова: нарушения в разных

Таблица 2. Психомоторное развитие у детей с внутримозговыми кровоизлияниями в возрасте 23–26 мес (результаты тестирования с использованием шкалы Бейли-III)

Пациент	Тип ВЧК	Возраст во время тестирования, мес	Развитие	КМ	ММ	МС	У	УС	РС	ЭС	РР	СЭ	ОАР	КАР	САР	ПАР
1	ВЖК I	23	Нормальное	10	11	107	11	102	11	12	110	107	109	107	105	108
2	ВЖК I	24	Нормальное	9	12	103	10	100	10	13	109	100	108	109	108	99
3	ВЖК I	24	Нормальное	10	12	107	11	105	10	11	103	105	118	109	118	114
4	ВЖК I	26 с	Нормальное	8	12	100	10	100	10	9	86	90	112	103	116	107
6	ВЖК II	24	ДЦП	1*	10	73*	11	105	7	5*	77*	85	65*	65*	77*	76*
7	ВЖК 2	25 с	Нормальное	9	11	104	10	103	9	9	92	97	110	100	112	105
8	ВЖК II / к-ПВЛ	25	ДЦП	8	8	88	8	90	10	8	94	80	71*	76*	77*	68*
10	ВЖК III	23	Моторные проблемы (не ДЦП)	5*	6*	73*	11	105	12	13	115	85	107	117	93	105
11	ВЖК III / Кровоизлияние в мозжечок	–	Нет данных	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
12	ВЖК III / ГПИ / Кровоизлияние в мозжечок	–	Не исследован, имеет ДЦП**	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
18	ВЖК III / ГПИ	–	Не исследован, имеет ДЦП**	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
20	ВЖК III / ГПИ	24	ДЦП	3*	9	77*	12	108	6	6*	74*	88	63*	69*	72*	79*
22	ГПИ подобное поражение	25	ДЦП	10	13	110	11	105	11	9	100	85	69*	79*	59*	80*

* Случаи задержки развития. ** Диагностирован неврологом.

Примечание: ВЖК – желудочковое кровоизлияние; ВЧК – внутримозговое кровоизлияние;

ДЦП – детский церебральный паралич; КМ – крупная моторика; ММ – мелкая моторика; МС – моторная составляющая;

У – умственное развитие; УС – умственная составляющая; РР – речевое развитие; РС – рецептивная сфера;

ЭС – экспрессивная сфера; СЭ – социально-эмоциональное развитие; ОАР – общее адаптационное развитие;

КАР – концептуально-адаптивное развитие; САР – социально-адаптивное развитие; ПАР – практически-адаптивное развитие.

сферах нейроразвития выявлены у 11 (92%) из 12 детей с ВЧК ($p = 0,021$). По результатам тестирования у детей с ВЧК по Бейли-III нарушения поведения и адаптации выявлены у 4, речевого развития – у 1, серьезные расстройства двигательной функции (как крупной, так и мелкой моторики) – у 7. Поведенческие нарушения обнаружены во всех сферах адаптации: общей, концептуальной, социальной и практической.

Установлена статистически значимая связь между тяжестью геморрагических поражений ГМ и развитием моторных нарушений. Серьезные расстройства моторики диагностировалось у всех детей с ВЖК III степени и ГПИ ($p = 0,02$ и $p = 0,018$ соответственно), ДЦП диагностирован также у детей с ВЖК II степени ($p = 0,02$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У недоношенных новорожденных с ВЧК отмечаются серьезные нарушения дальнейшего неврологического развития (двигательных, адаптивных навыков), снижаются интеллектуальные способности [14–16]. Расстройства нейropsychического развития, которые формируются у недоношенных детей, достоверно коррелируют в зависимости от вида и тяжести поражений ЦНС.

По данным нашего исследования, частота ВЧК у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ составляет примерно 17%. При этом распространенность ВЖК I степени – 23% от общего числа всех случаев ВЧК, II степени – 14%, III степени – 59%, ГПИ – 55% и ГПИ в сочетании с ВЖК III степени – 45%.

Сопоставляя результаты ультразвуковых сканирований ГМ в неонатальном периоде и тестирования психомоторного развития в двухлетнем скорректированном возрасте, получены следующие данные. Нормальное развитие имели меньше половины детей с ВЧК, по нашим данным – 41,7%. Задержка развития речи выявлена у 8,3 %, поведенческие нарушения – у 4%. Отмечена повышенная частота нарушений в социально-адаптивной и поведенческой сферах, однако статистически значимой связи не выявлено. Задержка умственного развития установлена у 5% детей. Речевые (особенно экспрессивный тип задержки), социально-эмоциональные и поведенческие проблемы являлись более частыми (более чем в 20% случаев). Перинатальные поражения ЦНС геморрагического характера у 58% пациентов приводят к нарушениям моторики. Последнее проявляется как в виде невыраженного отставания в мелкой и крупной моторике, невыраженных, но персистирующих нейромоторных расстройствах, проблемах моторного планирования или сенсомоторной интеграции, так и в виде геми- и тетраплегий. У 50% детей с ВЧК диагностируется ДЦП, это

дети с ВЖК III степени и ГПИ. У всех пациентов с ВЖК I степени нейropsychическое развитие соответствовало возрастным нормам.

Нами установлена выраженная корреляционная связь между ВЖК/ГПИ и отсутствием антенатальной профилактики кортикостероидами и потребностью в проведении реанимационных мероприятий с интубацией трахеи в родильном зале.

Многие дети, рожденные недоношенными, демонстрируют невыраженное отставание в мелкой и крупной моторике, невыраженные, но персистирующие нейромоторные нарушения, проблемы моторного планирования и/или сенсомоторной интеграции, которые ведут к развитию функциональных расстройств, трудностям в обучении и социально-эмоциональным проблемам. Особенно у детей с ВЖК III степени в сочетании с ГПИ повышается частота формирования ДЦП. В исследуемой группе ДЦП диагностирован также у двоих детей с ВЖК II степени. Следует отметить, что у исследуемых нами детей отмечались сочетанные нарушения в разных сферах: ВЖК II степени в сочетании с поведенческими и речевыми расстройствами.

У данной категории новорожденных возникшие проблемы в поведенческой и эмоционально-речевых сферах в дальнейшем часто приводят к трудностям в академической успеваемости [17–19].

Работа проведена с целью повышения достоверности прогнозирования нейроразвития недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ. Сравнительно низкая частота ВЧК по сравнению с данными мировой литературы (17 против 23%) объясняется нерандомизированным характером исследования [2, 3, 18, 19].

Полученные нами данные могут использоваться в неонатальных отделениях при сборе анамнеза неврологами и педиатрами, а также при обучении ординаторов и повышении квалификации врачей. ■

Литература

1. Novak C.M., Ozen M., Burd I. Perinatal Brain Injury. Clinics in Perinatology, 2018. S0095510818300150. DOI: 10.1016/j.clp.2018.01.015.
2. Volpe J.J. Intracranial haemorrhage: germinal matrix-intraventricular haemorrhage of the premature infant // Neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2017. P. 637–698.
3. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies / T. Moore [et al.] // BMJ, 2012. Vol. 4, No.345. P. 7961. DOI: 10.1136/bmj.e7961.
4. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan / S. Kusuda [et al.] // Pediatric Research 2012. Vol. 72, No.5. P. 531–538. DOI: 10.1038/pr.2012.114.

5. Ворошилина К.И., Ровда Ю.И. Качество жизни недоношенных детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, по результатам катамнестического наблюдения в условиях перинатального центра // *Современные проблемы науки и образования: электронный журнал*. 2015. № 6. С. 92. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23148>.
6. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Ч. 1 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 3. С. 15–19. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19.
7. Sakharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A. Premature birth problem in modern stage of medical science development. Part 1 // *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2017. Vol. 62, № 3. P. 15–19. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19.
8. Epidemiology of peri/intraventricular haemorrhage in newborns at term / M. Baumert [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008. Vol. 59, Suppl 4. P. 67–75.
9. Preterm cranial ultrasound scanning is both feasible and effective in a middle-income country / P.A. Mazmanyanyan [et al.] // *Acta Paediatrica*. 2016. Vol. 105, № 7. P. 291–299. DOI: 10.1111/apa.13411
10. Van Wezel-Meijler G., Steggerda S.J., Leijser L.M. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations // *Seminars in Perinatology*. 2010. Vol. 34. P. 28–38.
11. Meijler G., Steggerda S. J. Neonatal Cranial Ultrasound. 3th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2019.
12. Nikoghosyan K.V., Tovmasyan I.T., Mazmanyanyan P.A. Severity and outcomes of intracranial haemorrhages in very low birth weight / infants // *The New Armenian Medical Journal*. 2015. Vol. 9, No.3. P. 24–31.
13. Lawrence G. Weiss: Bayley-III Clinical Use and Interpretation. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, 2016.
14. Cerebellar haemorrhage on magnetic resonance imaging in preterm newborns associated with abnormal neurologic outcome / E.W. Tam [et al.] // *Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 158. P. 245–250. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.07.049
15. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s / D. Wilson-Costello [et al.] // *Pediatrics*. 2005. Vol. 115. P. 997–1003. DOI: 10.1542/peds.2004-0221.
16. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low-birth-weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation / P. H. Casey [et al.] // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118, No.3. P. 1078–1086. DOI: 10.1542/peds.2006-0361.
17. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994 / B.R. Vohr [et al.] // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105, No. 6. P. 1216–1226. DOI: 10.1542 / peds.105.6.1216.
18. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years / M. Hack [et al.] // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114, No. 4. P. 932–940. DOI: 10.1542/peds.2003-1017-L.
19. Behavioral and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age 5 years / S.A. Reijneveld [et al.] // *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*. 2006. Vol. 91. P. 423–428. DOI: 10.1136/adc.2006.093674.

О.Б. Тамразова^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, А.С. Стадникова^{1,2}, канд. мед. наук,
Г.А. Новик³, д-р мед. наук, профессор, А.В. Таганов^{1,2}, д-р мед. наук, профессор,
Г.Э. Баграмова¹, д-р мед. наук, профессор, Л.В. Гончарова²

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПОВ

Ключевые слова: атопический дерматит, филаггрин, эмоленды, филагринол, эпидермальный барьер, подтипы, «Адмера»

Keywords: atopic dermatitis, filaggrin, emollients, filagrinol, epidermal barrier, subtypes, Admera

Резюме. Атопический дерматит (АтД) представляет собой многофакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, одним из элементов патогенеза которого является дисфункция эпидермального барьера. Чаще всего АтД делят на IgE-опосредованный («внешний») и не-IgE-опосредованный («внутренний») подтипы. Наиболее распространен в популяции «внешний» подтип АтД (70–80%), характеризующийся нарушением эпидермального барьера кожи (высокая частота мутаций гена филаггрина). «Внутренний» подтип чаще встречается у женщин, кожный барьер при данном подтипе сохранен. При «внешнем» подтипе отмечается сенсибилизация к пищевым аллергенам, при «внутреннем» подтипе – аллергия на металлы. Описаны также европейско-американский и азиатский подтипы АтД. Основываясь на молекулярных механизмах, лежащих в основе клинических фенотипов АтД, ученые предложили классификацию эндотипов заболевания. Использование данной классификации дает возможность применять индивидуальный подход к терапии пациентов с АтД. Классификация эндотипов АтД основана на выделении следующих признаков: активация цитокинов 2-го и 1-го типов и IL-17/IL-22, нарушение эпидермального барьера и дефицит межклеточных липидов.

Иммунный дисбаланс при АтД, а именно выработка цитокинов IL-4 и IL-13, способствует дополнительному подавлению экспрессии всех структурных белков эпидермиса, в частности филаггрина. Кроме того, IL-4 угнетает синтез керамидов, усиливая проницаемость эпидермального барьера кожи. Несмотря на накопленные знания о различных подтипах АтД и нарушении эпидермального барьера, в клинической практике эмоленды назначаются эмпирически. Средствами выбора должны быть специально разработанные наружные средства, которые содержат несколько компонентов, филагринол и другие активные ингредиенты, что позволяет решать несколько проблем, связанных с кожным барьером при АтД. Появление новых эмолендов, выделение группы «эмоленды плюс» позволяет говорить о патогенетически обусловленном уходе за кожей.

Summary. Atopic dermatitis (AtD) is a multifactorial genetically determined inflammatory skin disease, one of the elements of the pathogenesis of which is the dysfunction of the epidermal barrier. Most often, AtD is divided into IgE-mediated ("external") and non-IgE-mediated ("internal") subtypes. The most common in the population is the "external" subtype of AtD (70–80%), characterized by a violation of the epidermal barrier of the skin (high frequency of mutations of the filaggrin protein). The "internal" subtype is more common in women, the skin barrier with this subtype is preserved. With the "external" subtype, sensitization to food allergens is noted, with the "internal" subtype, allergy to metals is noted. Scientists also described the European-American and Asian subtypes of AtD. Based on the molecular mechanisms underlying the clinical phenotypes of AtD, scientists have proposed a classification of the disease into endotypes. The use of this classification makes it possible to apply an individual approach to the treatment of patients with AtD. Classification of AtD by endotypes includes the following signs: activation of type 2 cytokines, type 1 cytokines and IL-17/IL-22, violation of the epidermal barrier and deficiency of intercellular lipids.

Immune imbalance in AtD, namely the production of cytokines IL-4 and IL-13 contributes to the additional suppression of the expression of all structural proteins of the epidermis and, in particular, filaggrin. In addition, IL-4 inhibits the synthesis of ceramides, increasing the permeability of the epidermal barrier of the skin. Despite the accumulated knowledge about various subtypes of AtD and violation of the epidermal barrier, in clinical practice, emollients

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

are prescribed empirically. The means of choice should be specially developed external agents that contain several components containing filagrinol and other active ingredients, which allows you to solve several problems associated with the skin barrier in ATD. The appearance of new emollients, the allocation of the group "emollients plus" allows us to talk about pathogenetically conditioned skin care.

Для цитирования: Атопический дерматит. Дифференцированный подход к ведению пациентов с учетом фенотипов / О.Б. Тамразова [и др.] // Практика педиатра. 2003. № 1. С. 13–22.

For citation: Tamrazova O.B., Stadnikova O.S., Novik G.A. et al. Atopic dermatitis. Differentiated approach to the management of patients taking into account phenotypes. Pediatrician's Practice. 2023;(1):13–22. (In Russ.)

Атопический дерматит (АтД) – многофакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, патогенетическую основу которого составляют дисфункция эпидермального барьера, дисрегуляция иммунной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи [1]. В настоящее время АтД является глобальной проблемой здравоохранения, оказывающей значительное негативное влияние на качество жизни больных и их близких, социальные и экономические аспекты их жизнедеятельности [2, 3]. По данным исследований, более 90% детей в мире с АтД страдают эмоциональной лабильностью, выраженность которой коррелирует с тяжестью заболевания [4, 5].

Эпидемиология. Данные статистики свидетельствуют о том, что во всем мире АтД страдают 15–20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 1–3% [6]. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост распространенности и заболеваемости АтД, наиболее характерный для стран с высокой степенью урбанизации, благоприятной экономической обстановкой, а также для быстроразвивающихся стран [7]. Так, в промышленно развитых странах распространенность АтД за последнее десятилетие выросла в 2–3 раза [6]. Нет гендерной предрасположенности, однако существуют этнические и географические различия в заболеваемости АтД, отражающие влияние факторов окружающей среды на развитие данного заболевания [8, 9]. В странах Африки, Океании, Азиатско-Тихоокеанского региона показатели заболеваемости АтД выше, чем в странах Индийского субконтинента, Северной и Восточной Европы [9]. В Соединенных Штатах Америки уровень заболеваемости АтД у детей составляет около 16%, а у афроамериканских детей данный показатель доходит до 19% [10–13]. Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, подтвердили генетическую основу АтД. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования [19]. Доказано, что 60% детей, родители которых болеют АтД, также страдают этим заболеванием: АтД развивается у 81% детей, если больны оба ро-

дителя, у 59% – если один из родителей болен АтД, а другой имеет признаки атопии дыхательных путей, и у 56% – когда болен только один родитель [19]. АтД дебютирует в возрасте от 3 до 6 мес, поэтому около 60% случаев заболевания диагностируются в течение 1-го года жизни ребенка [14], а у 85% детей с АтД первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет. Около 70% пациентов к подростковому периоду не имеют клинических проявлений заболевания, однако сухость кожных покровов отмечается у них на протяжении всей жизни (рис. 1) [15].

Разделение АтД на подтипы. АтД – достаточно гетерогенное заболевание, которое можно классифицировать на различные подтипы. Выделение подтипов АтД основано на оценке клинических проявлений (фенотипа), течения заболевания (хронизации), уровня IgE в сыворотке крови, наличия сопутствующих заболеваний, состояния кожного барьера (нарушенный или сохраненный), иммунологического статуса (изменение дифференцировки Т-лимфоцитов и профиля их цитокинов), с учетом этнической принадлежности, возраста, пола и т. д. В зависимости от механизмов развития заболевания выделяют следующие фенотипы: IgE-опосредованный («внешний») и не-IgE-опосредованный («внутренний») [16] (рис. 2).

Описаны также европейско-американский и азиатский подтипы АтД [17, 18]. Классификация заболевания по клинической картине обычно включает младенческую (рис. 3), детскую (рис. 4) и подростково-взрослую (рис. 5) формы. Японские исследователи предложили новую классификацию АтД с разделением на детскую и взрослую формы [69]. Учитывая молекулярные механизмы, лежащие в основе клинических фенотипов АтД, ученые предложили классификацию эндотипов. Она основана на выделении следующих признаков: повышение уровня цитокинов Th2, Th1, IL-17/IL-22, выраженность врожденного иммунного ответа, аллергия на белки или металлы, дефицит различных керамидов, нарушенный или сохраненный эпидермальный барьер кожи, дисбаланс различных сывороточных биомаркеров, степень тяжести АтД по шкале Investigators' Global Assessment [69].



Рис. 1. Ксероз кожи у подростка с atopическим дерматитом в стадии неполной ремиссии

Подтипы atopического дерматита			
«Внешний» ~80%		«Внутренний» ~20% 70%–80% женский пол	
Нарушенный кожный барьер Высокий уровень IgE в сыворотке крови		Сохраненный кожный барьер Нормальный уровень IgE в сыворотке крови	
Мутации гена филаггрина (<i>FLG</i>) до 50%	Другие неизвестные аномалии кожного барьера	Псевдо- atopический дерматит	Другие
Вульгарный ихтиоз. Гиперлинеарность ладоней	Пищевая аллергия	Аллергия на металл	

Рис. 2. «Внешний» и «внутренний» подтипы atopического дерматита [69]



Рис. 3. Младенческая форма atopического дерматита



Рис. 4. Детская форма atopического дерматита



Рис. 5. Подростково-взрослая форма atopического дерматита



Рис. 6. Пеленочный дерматит, ксероз кожи на фоне неправильного ухода у грудного ребенка с atopическим дерматитом

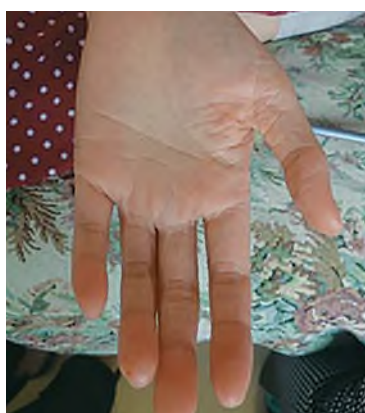


Рис. 7. Гиперлинеарность ладоней у подростка с atopическим дерматитом



Рис. 8. Вульгарный ихтиоз у подростка с atopическим дерматитом

Таким образом, классификация АтД включает фенотипы и эндотипы или сочетание разных вариантов данных подтипов. Отмечено, что генотип оказывает существенное влияние на формирование эндотипа. Определение подтипа АтД является очень важным для выбора метода терапии. Например, терапевтическая эффективность одного из современных методов терапии (биологические антитела к цитокинам или антицитокиновым рецепторам) зависит от подтипа АтД, так как в каждом подтипе задействованы различные цитокины в зависимости от патогенеза заболевания [20].

Чаще всего АтД делят на «внешний» и «внутренний» подтипы. Данную классификацию применяют еще с конца 1980-х гг. Исторически использовали деление на смешанный и чистый АтД [21], аллергический и неаллергический АтД, классический АтД и атопиформный дерматит [22].

Распространенность «внешнего» и «внутреннего» подтипов АтД. Результаты многочисленных исследований, опубликованных в 1990–2000 гг., свидетельствуют о том, что частота «внутреннего» типа АтД составляет от 10 до 45% [23]. Согласно статистическим данным, «внешним» подтипом АтД в Германии страдает 73% детей, «внутренним» – 27% [26]; в Венгрии – 88 и 12% взрослых [27]; в Голландии – 78,2 и 21,8% пациентов в возрасте от 13 до 37 лет [22]; в Корее – примерно 80 и 20% пациентов [28]. «Внутренний» тип АтД чаще отмечается у женщин (76,5% по данным японского исследования) [24]. В связи с тем, что у пациентов с не-IgE-опосредованным подтипом АтД преобладают аллергические реакции, связанные с сенсибилизацией к металлам, современная мода на пирсинг у женщин вероятнее всего приводит к развитию «внутреннего» подтипа данного заболевания [32].

Возраст дебюта «внешнего» и «внутреннего» подтипов АтД. Известно, что «внешний» подтип АтД дебютирует в младенчестве или раннем детском возрасте, а также характеризуется высоким риском хронического течения на протяжении всей жизни. При «внутреннем» подтипе дебют АтД приходится на взрослый возраст (20–40 лет). Хотя по данным проспективного исследования, проведенного в Германии, у 1/3 детей с АтД был зарегистрирован «внутренний» подтип; среди больных чаще встречались девочки [37].

Иммунный статус при «внешнем» и «внутреннем» подтипах АтД. Известно, что в патогенезе АтД ведущая роль принадлежит генетически детерминированному доминированию иммунного ответа по Th2-типу [46, 47]. Однако «внешний» подтип АтД отличается от «внутреннего» поляризацией цитокинов. При «внешнем» подтипе АтД Т-клетки памяти продуцируют повышенное количество цито-

кинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) и эозинофилов [36], тогда как при «внутреннем» подтипе АтД отмечается низкий уровень данных цитокинов [48, 49]. При «внешнем» подтипе АтД нарушение кожного барьера тесно связано с преобладанием иммунного ответа 2-го типа, так как при повреждении эпидермиса усиливается выработка цитокинов Th2 (IL-5), вызывая инфильтрацию эозинофилов в дерме [54]. Поврежденный роговой слой кожи, возникающий в результате дефицита филагтрина, способствует проникновению антигенов, развитию аллергической реакции, что приводит к усилению продукции цитокинов (IL-4 и IL-13). В свою очередь цитокины IL-4 и IL-13 дополнительно подавляют экспрессию всех структурных белков эпидермиса, в частности филагтрина [55]. Кроме того, IL-4 угнетает синтез церамидов, усиливая проницаемость эпидермального барьера кожи [56]. Т-клетки памяти у пациентов с «внешним» подтипом АтД продуцируют аномально низкие уровни IFN- γ , ключевого цитокина Th1 [50]. При «внутреннем» подтипе АтД Т-клетки памяти продуцируют повышенное количество цитокинов Th1 (IFN- γ , хемокины CXCL9, CXCL10) и Th17/Th22 (IL-17A, IL-22, элафин и хемокин CCL20) [36]. Соответственно, уровни циркулирующих цитокинов Th17 клеток выше при «внутреннем» типе АтД, чем при «внешнем».

Эпидермальный барьер кожи при «внешнем» и «внутреннем» подтипах АтД. «Внешняя» форма АтД характеризуется нарушением эпидермального барьера в связи с высокой частотой мутаций в гене, кодирующем филаггрин (*FLG*) – белок, вырабатываемый кератиноцитами. Первоначально данный белок синтезируется в виде профилагтрина, который представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, располагающихся в зернистом слое эпидермиса. В результате протеолиза и дефосфорилирования профилаггрин расщепляется на отдельные мономеры филагтрина. К ферментам, расщепляющим филаггрин, относятся кожная аспарагиновая протеаза (SASPase) [30] и калликреин-5 [31]. Соответственно, не только мутации в гене, кодирующем филаггрин, но и снижение ферментативной активности протеаз может привести к развитию АтД. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом – кератиновыми филаментами, образуя тесные связи (кератин-FLG-комплексы). Таким образом, происходит «сжатие» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки рогового слоя, который предотвращает не только потерю воды, но и проникновение в кожу аллергенов и инфекционных агентов [25]. В последующем филаггрин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глютамин,

Таблица 1. Основные различия между «внутренним» и «внешним» фенотипами атопического дерматита

Признак	«Внешний» подтип	«Внутренний» подтип
Возраст дебюта	Младенчество или ранний детский возраст	Взрослый возраст (20–40 лет).
Иммунный статус	Повышенное количество цитокинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) и эозинофилов	Низкий уровень цитокинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13)
	T-клетки памяти продуцируют аномально низкие уровни IFN- γ , ключевого цитокина Th1	T-клетки памяти продуцируют повышенное количество цитокинов Th1 (IFN- γ , хемокины CXCL9, CXCL10) и Th17/Th22 (IL-17A, IL-22, элафин и хемокин CCL20)
Эпидермальный барьер кожи	Нарушение эпидермального барьера (повышенный уровень трансэпидермальной потери воды и низкий уровень гидратации кожи) в связи с высокой частотой мутаций в гене, кодирующем филаггрин (FLG)	Эпидермальный барьер изначально не нарушен, могут быть вторичные нарушения на фоне факторов внешней среды и аллергического воспаления
Пищевая аллергия	Часто является сопутствующим заболеванием. Важная роль транскутанной сенсibilизации к пищевым аллергенам	Обычно нет
Аллергия на металлы	Не характерна	Характерна

аргинин) и аминокислот (пирролидон-5-карбоновая кислота, транс-урокаиновая кислота), которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора, а также обеспечивают поддержание требуемого значения градиента pH [29]. У пациентов с «внешним» подтипом АД отмечается повышенный уровень трансэпидермальной потери воды и более низкий уровень гидратации кожи (рис. 6), в то время как у пациентов с «внутренним» подтипом АД данные показатели в пределах нормы [28].

Ученые доказали наличие связи мутаций в гене филаггрина с гиперлинеарностью ладоней (рис. 7), вульгарным ихтиозом (рис. 8) и АД, в частности «внешним» его подтипом [33, 34]. Соответственно, при «внутреннем» подтипе АД гиперлинеарность ладоней не встречается [33, 35].

Пищевая аллергия у детей с «внешним» подтипом АД. АД и пищевая аллергия тесно связаны друг с другом, так как оба заболевания обычно начинаются в течение 1-го года жизни. Сенсibilизация к пищевым аллергенам развивается в результате нарушения эпидермального барьера кожи. В когортном исследовании, проведенном в 2003 г. с участием 13 971 ребенка дошкольного возраста, была выявлена связь развития сенсibilизации к антигенам арахиса с использованием в младенческом возрасте кремов, содержащих арахисовое масло [38]. Воздействие арахиса, содержащегося в домашней пыли, в раннем детском возрасте в 2 раза повышает риск развития аллергии на арахис, что свидетельствует о важной роли транскутанной сенсibilизации

при развитии заболевания [43]. Соответственно, мутации в гене, кодирующем филаггрин, являются факторами риска не только развития АД, но и сенсibilизации к пищевым аллергенам в результате нарушения барьерной функции кожи [39–41]. Продолжающееся на данный момент рандомизированное контролируемое исследование показало, что использование увлажняющих средств в раннем детском возрасте у младенцев с наличием в семейном анамнезе аллергических заболеваний способствует снижению риска развития сенсibilизации к пищевым аллергенам [42].

Ученые предположили, что терапия с использованием топических глюкокортикостероидов (ТГКС) может предотвратить развитие сенсibilизации к пищевым аллергенам у пациентов с АД. Ретроспективное когортное исследование показало, что проактивная терапия низкими дозами ТГКС с одновременным нанесением увлажняющих средств на непораженную кожу способствовало снижению уровней общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам [44]. Другое рандомизированное исследование показало, что периодическое нанесение низких доз ТГКС на ранее пораженную кожу для поддержания ремиссии АД предотвращало повышение уровня специфического IgE к клещам домашней пыли и развитию сенсibilизации к аэроаллергенам у детей [45].

Знание характерных признаков «внутреннего» и «внешнего» фенотипов АД (табл. 1) может помочь в выборе тактики терапии у данных пациентов.

Таблица 2. Особенности течения атопического дерматита у лиц с различным статусом FLG [70]

АтД «-» FLG	Клиническая картина	Биофизическая картина
	Гиперлинеарность ладоней	Значительное снижение количества НУФ
	Более упорное течение	Выше pH
	Выше вероятность аллергических реакций	Выше IL-1 β
	Выше риск развития астмы	
	Выше тяжесть клинической картины	
	Выше риск герпетической картины	
АтД «+» FLG	Клиническая картина	Биофизическая картина
	Отсутствует гиперлинеарность ладоней	Умеренное снижение количества НУФ
	Менее упорное течение	pH ниже по сравнению с АтД «-» FLG
	Ниже вероятность аллергических реакций	IL-1 β по сравнению с АтД «-» FLG
	Ниже риск развития астмы	

В свою очередь, пациентов с «внешним» подтипом заболевания можно разделить на 2 группы в зависимости от различного статуса филаггрина (табл. 2).

АтД, ассоциированный с мутациями гена филаггрина, имеет характерный фенотип (AD FLG). Клинические особенности этого эндотипа включают гиперлинеарность ладоней и подошв, «семейную» историю атопических заболеваний, высокий риск развития астмы, вторичное инфицирование золотистым стафилококком и вирусом простого герпеса с развитием герпетической экземы, наличие хронических дерматитов кистей и пищевой аллергии [70]. Данный эндотип также связан с более стойким клиническим течением. L. Paternoster и соавт. продемонстрировали прямую корреляцию между наличием нулевой мутации гена филаггрина у ребенка с АтД и риском развития персистирующих заболеваний с ранним началом [71].

Лечение. Поскольку в основе патогенеза АтД лежит дисфункция эпидермального барьера на фоне хронического воспалительного процесса, то главными принципами лечения больных являются подавление воспаления и восстановление структурно-функциональной целостности кожного барьера. Особенно важно восстановление эпидермального барьера для пациентов с «внешним» подтипом АтД. В связи с этим в качестве 1-й линии терапии рекомендовано использовать ТГКС с последующим переходом на поддерживающую терапию с нанесением в местах прежних высыпаний топических ингибиторов кальциневрина или ТГКС по интермиттирующей схеме с целью подавления остаточного

минимального воспаления и предотвращения повторного обострения заболевания [51, 52]. Кроме того, для восстановления и поддержания барьерной функции кожи необходимо использовать эмоленты на всех этапах лечения АтД (особенно на фоне поддерживающей терапии) и стадиях заболевания (как на стадии выраженных клинических проявлений, так и на стадии ремиссии) [53]. Систематический обзор 2017 г., включивший в себя 77 исследований и 6603 пациента с АтД легкой и умеренной степени тяжести (средний возраст больных 19 лет) показал, что регулярное использование эмолентов уменьшает степень тяжести заболевания и частоту обострений [59].

Обращает на себя внимание новый класс эмолентов – так называемые «эмоленты плюс», содержащие дополнительные компоненты, усиливающие общее действие продукта, что дает в перспективе дополнительные преимущества пациентам. Среди таких дополнительных компонентов можно выделить вещества, активирующие синтез филаггрина; вещества, влияющие на микробиом кожи; антиоксиданты. Установлено, что эффективность «эмолентов плюс» сопоставима с таковой у ТГКС средней степени активности, при этом «эмоленты плюс» обладают более благоприятным профилем безопасности [60, 61]. Использование эмолентов, которые содержат компоненты, усиливающие синтез филаггрина, позволяет говорить о патогенетически обусловленном уходе за кожей.

Одним из новых представителей группы «эмолентов плюс», модулирующих синтез филаггрина, является крем «Адмера». Активный компонент «Адмеры» –

запатентованный комплекс филагринол (5%), стимулирующий выработку филагрина в сухой и чувствительной коже. Активный комплекс филагринол содержит неомыляемые фракции растительных масел (сои, оливы, зародышей пшеницы и экстракта пыльцы). Механизм действия филагринола многогранен и включает в себя активацию синтеза АТФ (фермента, который участвует в процессе распада профилагрина до филагрина в эпидермисе); связывание со специфическими рецепторами, в том числе с ядерным рецептором PPAR, стимулирующее синтез профилагрина и филагрина; антиоксидантное действие (снижение уровня перекисного окисления липидов под действием ультрафиолетового излучения) [62, 63]. Активируя синтез собственного филагрина, филагринол способствует восстановлению гомеостаза в роговом слое, поддержанию его защитных функций, а также высокому уровню гидратации и оптимальному слабощелочному рН. Оценка эффективности филагринола проведена в серии гистохимических, иммуногистохимических и клинических исследований [62, 63].

Кроме того, в состав эмолента «Адмера» входят керамиды, натуральные липиды и ниацинамид (способствуют восстановлению липидного баланса), глицерол (составляющая NMF, усиливает гидра-

тацию эпидермиса) и 18-β-глицирретиновая кислота (обладает противовоспалительным и противозудным свойством). Также эмомент «Адмера» содержит дополнительные компоненты: масло ши (оказывает увлажняющее и противовоспалительное действие, характеризуется высоким содержанием витаминов А и Е [64]), какао-масло (содержит полифенолы, подавляющие выработку IgE [65], а также создает барьер между кожей и окружающей средой, помогая удерживать влагу [66]), масло алоэ (увлажняет кожу, обладает противовоспалительным, противозудным, обезболивающим и ранозаживляющим свойствами [67]), масло манго (обладает смягчающим свойством, ранозаживляющей и регенерирующей активностью [68]). Подобное сочетание активных веществ позволяет воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза АТД, обеспечивая комплексный патогенетический уход у таких пациентов.

Заключение. Необходимо определить основные признаки различных подтипов АТД для выделения группы пациентов, для которых эмомент «Адмера» будет приоритетен в качестве средства ухода – например, наличие одного или нескольких признаков: семейный характер заболевания, раннее начало проявлений, гиперлинеарность ладоней, фолликуляр-

А Д М Е Р А

ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной к атопии кожи¹



НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ¹

Узнать подробнее
www.admera.ru



1. Лист вкладыш Адмера СГР N RU 77.01.34.001.R 000861.04.22 2. Paolo U, Giacomoni. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production. Relata Technica, issues, 2016:1-4 3. Brown S.J, et al. One remarkable molecule: Filaggrin. J Invest Dermatol. 2012 March ; 132(3 Pt 2): 751-762

ный гиперкератоз, мелкопластинчатое шелушение, наличие сопутствующей пищевой аллергии и т. д. Эти критерии позволят лечащему врачу определять тех пациентов, кому эмомент с филагринолом будет показан в первую очередь как патогенетически обоснованное средство. Новые парадигмы лечения необходимы не только для первичной профилактики АД, но и для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелых форм и прекращения развития «атопического марша», который, в свою очередь, приводит к бронхиальной астме. ■

Литература

1. Diagnosis and management of atopic dermatitis / K. Maliyar [et al.] // *Advances in Skin and Wound Care*. 2018. Vol. 31, No. 12. P. 538–550. DOI: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d.
2. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association / A.M. Drucker [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2017. Vol. 137, No. 1. P. 26–30. DOI: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
3. Factors influencing quality of life in children with atopic dermatitis and their caregivers: a cross-sectional study / X. Xu [et al.] // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, No. 1. P. 15990. DOI: 10.1038/s41598-019-51129-5.
4. Measuring the impact of dermatological conditions on family and caregivers: a review of dermatology-specific instruments / F. Sampogna [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017. Vol. 31. P. 1429–1439.
5. Prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis and its impact on quality of life in Singapore / S. Cheek [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2017. Vol. 178. P. 276.
6. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors // *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015. Vol. 66. P. 8–16.
7. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis / J. Mallol [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia*. 2013. Vol. 41, No. 2. P. 73–85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
8. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood / H. Williams [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999. Vol. 103. P. 125–138. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70536-1.
9. ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three / J.A. Odhiambo [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. Vol. 124, No. 6. P. 1251–1258. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.10.
10. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health / T.E. Shaw, G.P. Currie, C.W. Koudelka, E.L. Simpson // *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. Vol. 131. P. 67.
11. McKenzie C., Silverberg J.I. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019. Vol. 123. P. 173.
12. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: Epidemiology, aetiology and risk factors / A. Lloyd-Lavery [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 44. P. 370.
13. Eczema and sensitization to common allergens in the United States: a multiethnic, population-based study / T. Fu [et al.] // *Pediatric Dermatology*. 2014. Vol. 31. P. 21.
14. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients / C.N. Ellis [et al.] // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2012. Vol. 31. P. S18–S22.
15. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis / J.P. Kim, L.X. Chao, E.L. Simpson, J.I. Silverberg // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 75, No. 4. P. 681–687. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>.
16. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis // *Journal of Dermatological Science*. 2010. Vol. 58. P. 1e7.
17. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization / S. Noda [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136. P. 1254e64.
18. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures / H.C. Wen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 142. P. 324e9.
19. Гомберг М.А., Аковбян В.А., Соловьев А.М. Атопический дерматит // *Русский медицинский журнал*. 1998. Vol. 20. P. 6.
20. Efficacy and safety of dupilumab in Japanese adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a subanalysis of three clinical trials / N. Katoh [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2020. Vol. 183. P. 39e51.
21. Diepgen T.L., Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis // *Acta Dermato-Venereologica*. 1992. Vol. 176. P. 13e8.
22. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis / E.E. Brenninkmeijer [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008. Vol. 58. P. 407e14.
23. Epidemiology, clinical features, and immunology of the “Intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) / P. Schmid-Grendelmeier [et al.] // *Allergy*. 2001. Vol. 56. P. 841e9.
24. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between ige-high extrinsic and Ige-normal intrinsic types of atopic dermatitis / T. Mori [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2009. Vol. 162. P. 83e90.
25. Ehrhardt P., Brandner Johanna M., Jens-Michael J. The skin: an indispensable barrier // *Experimental Dermatology*. 2008. Vol. 17, No. 12. C. 1063–1072.
26. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis / H. Ott [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010. Vol. 24. P. 395e402.
27. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis / G. Ponyai [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008. Vol. 22. P. 1346e55.

28. Comparison of transepidermal water loss, capacitance and pH values in the skin between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis patients / S.J. Choi [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. 2003. Vol. 18. P. 93e6.
29. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus / R.B. Presland [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 1992. Vol. 267, No. 33. P. 23772–23781.
30. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing / T. Matsui [et al.] // *EMBO Molecular Medicine*. 2011. Vol. 3. P. 320e33.
31. Kallikrein-related peptidase 5 functions in proteolytic processing of profilaggrin in cultured human keratinocytes / J. Sakabe [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288. P. 17179e8.
32. Decreased expression of suprabasin induces aberrant differentiation and apoptosis of epidermal keratinocytes: possible role for atopic dermatitis / M. Aoshima [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. 2019. Vol. 95. P. 107e12.
33. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type / R. Kabashima-Kubo [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. 2012. Vol. 67. P. 37e43.
34. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis / S. Weidinger [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2007. Vol. 127. P. 724e6.
35. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis / N. Novak [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2002. Vol. 119. P. 870e5.
36. Distinct molecular signatures of mild extrinsic and intrinsic atopic dermatitis / B.C. Martel [et al.] // *Experimental Dermatology*. 2016. Vol. 25. P. 453e9.
37. Support for 2 variants of eczema / M.M. Kusel, P.G. Holt, N. de Klerk, P.D. Sly // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. Vol. 116. P. 1067e72.
38. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood / G. Lack, D. Fox, K. Northstone, J. Golding // *New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 348. P. 97.
39. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma / I. Marenholz [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. Vol. 123. P. 911e6.
40. Filaggrin gene mutations are not associated with food and aeroallergen sensitization without concomitant atopic dermatitis in adults / J.P. Thyssen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 135. P. 1375e8.
41. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence / D. Venkataraman [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 134. P. 876e82.
42. PEBBLES study protocol: a randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy / A. Lowe [et al.] // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. P. e024594.
43. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy / H.A. Brough [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 135. P. 164e70.
44. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis / T. Fukuie [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2010. Vol. 163. P. 1127e9.
45. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: a randomized, investigator-blinded, controlled study / T. Fukuie [et al.] // *Journal of Dermatology*. 2016. Vol. 43. P. 1283e92.
46. Tokura Y., Phadungsaksawasdi P., Ito T. Atopic dermatitis as Th2 disease revisited // *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. 2018. Vol. 1. P. 158e64.
47. TSLP directly interacts with skin-homing Th2 cells highly expressing its receptor to enhance IL-4 production in atopic dermatitis / K. Tatsuno [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol. 135. P. 3017e24.
48. Immune dysregulation in atopic dermatitis / M. Miraglia del Giudice [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. 2006. Vol. 27. P. 451e5.
49. IL-5 and IL-5 receptor alpha polymorphisms are associated with atopic dermatitis in Koreans / J.H. Namkung [et al.] // *Allergy*. 2007. Vol. 62. P. 934e42.
50. The interleukin-13 production by peripheral blood T cells from atopic dermatitis patients does not require CD2 costimulation / D. Simon [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2003. Vol. 132. P. 148e55.
51. Consensus statements on pediatric atopic dermatitis from dermatology and pediatrics practitioners in Japan: Goals of treatment and topical therapy / H. Arakawa [et al.] // *Allergology International*. 2020. Vol. 69, No. 1. P. 84–90. DOI: 10.1016/j.alit.2019.08.006.
52. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018. Vol. 32, No. 5. P. 657–682.
53. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas / A.M. Reda [et al.] // *Journal of Dermatological Treatment*. 2019. Vol. 30, No. 4. P. 366–373. DOI: 10.1080/09546634.2018.1524823.
54. Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin / A. Onoue [et al.] // *Experimental Dermatology*. 2009. Vol. 18. P. 1036e43.
55. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M.D. Howell [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. Vol. 124, Suppl. 2. P. R7e12.
56. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor- α and interferon- γ in human epider-

- mis / Y. Hatano, H. Terashi, S. Arakawa, K. Katagiri // *Journal of Investigative Dermatology*. 2005. Vol. 124. P. 786e92.
57. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: identification of patient clusters based on serum biomarker analysis / J.L. Thijs [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 140. P. 730e7.
58. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers / D.S. Bakker [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. Vol. 147. P. 189e98.
59. Emollients and moisturisers for eczema / E.J. van Zuuren [et al.] // *Cochrane Database System Reviews*. 2017. Vol. 6, No. 2. CD012119. DOI: 10.1002/14651858.CD012119.pub2.
60. Acceptability and efficacy of an emollient containing ceramide-precursor lipids and moisturizing factors for atopic dermatitis in pediatric patients / K.L. Hon [et al.] // *Drugs in R&D*. 2013. Vol. 13, No. 1. P. 37–42. DOI: 10.1007/s40268-013-0004-x.
61. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients / A. Wollenberg [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018. Vol. 32, Suppl. 1. P. 1–15. DOI: 10.1111/jdv.14846.
62. Giacomoni P.U. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production // *Relata Technica*. 2016. Vol. P. 1–4.
63. Granato L. Modulator from fractions of vegetable unsaponifiables // *Personal Care*. 2012. Vol. 5, No. 4. P. 69–72.
64. Anti-inflammatory and chemopreventive effects of triterpene cinnamates and acetates from shea fat / T. Akihisa [et al.] // *Journal of Oleo Science*. 2010. Vol. 59, No. 6. P. 273–280. DOI: 10.5650/jos.59.273.
65. A diet enriched with cocoa prevents IgE synthesis in a rat allergy model / M. Abril-Gil [et al.] // *Pharmacological Research*. 2012. Vol. 65, No. 6. P. 603–608. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.02.001.
66. Cocoa bioactive compounds: significance and potential for the maintenance of skin health / G. Scapagnini [et al.] // *Nutrients*. 2014, Vol. 6, No. 8. P. 3202–3213. DOI: 10.3390/nu6083202.
67. The role of moisturizers in addressing various kinds of dermatitis: a review / S. Purnamawati, N. Indrastuti, R. Danarti, T. Saefudin // *Clinical Medicine & Research*. 2017. Vol. 15, No. 3-4. P. 75–87. DOI: 10.3121/cm.2017.1363.
68. Mandawgade S.D., Patravale V.B. Formulation and evaluation of exotic fat based cosmeceuticals for skin repair // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008. Vol. 70, No. 4. P. 539–542. DOI: 10.4103/0250-474X.44615.
69. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype // *Allergology International*. 2022. Vol. 71, No. 1. P. 14–24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
70. Тамразова О.Б., Глухова Е.А. Уникальная молекула филлагрин в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита // *Клиническая дерматология и венерология*. 2021. Vol. 20, No. 6. P. 102–110. DOI: 10.17116/klinderma202120061102.
71. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts / L. Paternoster [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 141, No. 3. P. 964–971. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.044.

А.А. Чебуркин, д-р мед. наук, профессор, Л.Н. Мазанкова, д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

ИНФЕКЦИИ И СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: НЕРАЗРЫВНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

Обзор XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии»

Ключевые слова: дети, инфекция, инфекционные болезни, соматические заболевания

Keywords: children, infection, infectious diseases, somatic diseases

Резюме. Статья содержит аналитический обзор докладов, представленных на XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии». Рассматривается роль инфекционных и паразитарных триггеров в формировании заболеваний нервной, сердечно-сосудистой системы, ревматических, аллергических болезней, а также обсуждаются поствирусные изменения респираторного тракта как предпосылка развития соматической патологии, причинно-следственные взаимоотношения между инфекциями, аллергией и иммунитетом.

Summary. The article contains an analytical review of the reports presented at the XIV All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation "Infectious aspects of somatic pathology". The role of infectious and parasitic triggers in the formation of diseases of the nervous, cardiovascular system, rheumatic, allergic diseases, post-viral changes in the respiratory tract as prerequisites for the development of somatic pathology, causal relationships between infections, allergies and immunity is discussed.

Для цитирования: Чебуркин А.А., Мазанкова Л.Н. Инфекции и соматические заболевания: неразрывные взаимоотношения. Обзор XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии» // Практика педиатра. 2023. № 1. С. 23–31.

For citation: Cheburkin A.A., Mazankova L.N. Infections and somatic diseases: An indissoluble relationship. Review of the XIV All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation "Infectious aspects of somatic pathology". *Pediatrician's Practice*. 2023;(1):23–31. (In Russ.)

Инфекционные болезни играют важную роль в формировании соматической патологии: с одной стороны, возникновение и манифестация множества соматических заболеваний ассоциированы с вирусными, бактериальными инфекциями и паразитарными инвазиями; с другой – течение и исход многих соматических заболеваний существенно меняются на фоне инфекций, что вносит коррективы в диагностику, дифференциальную диагностику и терапию таких коморбидных состояний.

Тема взаимосвязи инфекционных и соматических заболеваний у детей на протяжении многих лет не теряет своей актуальности, требуя интеграции практического опыта и научно-исследовательской работы не только инфекционистов, педиатров, но и специалистов в области детской кардиологии, ревматологии, аллергологии, иммунологии, неврологии, дерматологии, гематологии, онкологии.

Первый форум, посвященный мультидисциплинарному подходу к инфекционным и соматическим заболеваниям у детей, был организован в 2008 г. коллективом кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования и ведущими специалистами России. С этого времени научно-практическая конференция «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» стала ежегодным мероприятием, в ходе которого происходит обмен опытом специалистов различного профиля.

В 2022 г. данная конференция в 14-й раз объединила ведущих отечественных и зарубежных детских специалистов из различных отраслей педиатрии и была организована при участии Департамента здравоохранения г. Москвы, Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, Научно-исследовательского клиническо-

го института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Общества детских врачей в г. Москве, Центра содействия образованию врачей и фармацевтов. Научная программа включала 9 секций, в рамках которых прозвучало 40 докладов от 39 лекторов. Мероприятие прошло 16 сентября в онлайн-формате, что позволило собрать большую аудиторию – более 1400 врачей из 211 городов. География мероприятия – 11 стран, в числе которых Россия, Беларусь, Казахстан, Узбекистан, Армения, Молдова, Болгария, Азербайджан, Киргизия, Абхазия. Программа конференции традиционно характеризовалась многообразием представленных тем, широким спектром научных проблем, выносимых на обсуждение, включая вопросы:

- о поствирусных изменениях респираторного тракта как предпосылке развития соматической патологии;
- инфекционных триггерах сердечно-сосудистых заболеваний;
- новых подходах к диагностике и профилактике инфекционных заболеваний;
- роли инфекционных и паразитарных агентов в этиопатогенезе неинфекционных заболеваний у детей;
- причинно-следственных взаимоотношениях между инфекциями, аллергией и иммунитетом;
- инфекционной патологии как модулятора поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей.

Приветственные слова участникам конференции адресовали Людмила Николаевна Мазанкова, Андрей Леонидович Заплатников, Исмаил Магомедович Османов, Мария Александровна Школьникова. В своих обращениях они подчеркнули чрезвычайную значимость тематики мероприятия, обусловленную неразрывной взаимосвязью многих инфекционных и соматических заболеваний и диктующую необходимость учитывать эти сложные междисциплинарные взаимоотношения в практической деятельности. Было высказано убеждение, что установление научных и рабочих контактов между инфекционистами и детскими врачами смежных специальностей будет способствовать повышению качества и доступности медицинской помощи.

В пленарном докладе «Инфекции и соматические заболевания – неразрывные взаимоотношения» профессор **Л.Н. Мазанкова** отметила, что инфекционные болезни – самая интегрированная специальность, которой обязаны овладеть кардиоревматологи, неврологи, хирурги, нефрологи, онкологи, дерматологи, аллергологи-иммунологи, педиатры. Можно выделить три основных варианта влияния инфекционных факторов на формирование соматических заболеваний. Первый: инфекционный возбудитель вызывает

и поддерживает течение таких болезней, как пневмония, кардит, пиелонефрит, менингит, энцефалит и др. Второй: инфекция является триггером, запускающим аномальные иммунные, в том числе аутоиммунные заболевания. Кроме того, оппортунистические инфекции способствуют иммуносупрессии, что неблагоприятно влияет на течение хронических соматических заболеваний, в первую очередь онкогематологических. Подтверждением является доказанный в настоящее время инфекционный генез заболеваний, которые ранее считались неинфекционными. К ним относятся некротизирующий энтероколит, папилломатоз гортани, рассеянный склероз, эпилепсия, кардиты, системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, некоторые злокачественные новообразования. Этиологическая роль вирусов в развитии соматических заболеваний многогранна. Многие из вирусных инфекций являются вакциноконтролируемыми, что лежит в основе профилактики не только их самих, но и соматических болезней. Наиболее ярко взаимосвязь соматических нарушений с инфекциями прослеживается при COVID-19, при котором нарушается функция множества органов и систем организма не только в остром, но и в отдаленном периоде. Таким образом, приоритетным направлением развития инфектологии становится выявление и изучение «соматических масок» инфекционных заболеваний или соматических заболеваний, ассоциированных с инфекцией. Данное направление включает установление частоты этих ассоциаций и определение роли инфекции в развитии патологии.

В пленарном докладе «Еще раз о клинических рекомендациях в практике педиатра и инфекциониста» канд. мед. наук **М.К. Бехтерева** отметила, что с 1 января 2021 г. медицинская помощь оказывается только в соответствии с клиническими рекомендациями, цель которых – соблюдение единых требований к диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, что создает основу для улучшения не только качества лечебной помощи, но и организации здравоохранения, так как позволяет разработать стандарты медицинской помощи, унифицировать базовые программы медицинского страхования, обосновать программы государственных гарантий оказания медицинской помощи, проведения экспертизы, защиты прав пациента и врача. Отмечено, что особое значение имеет работа по созданию отдельных клинических рекомендаций для детей и взрослых, так как в детском возрасте течение инфекционных заболеваний имеет особенности, что, несомненно, следует учитывать при выборе терапии.

Существенное место в работе конференции заняло обсуждение взаимосвязи респираторных инфекций и соматической патологии. В докладе «Инновационные подходы к выбору противовирусной терапии

COVID-19 и ОРВИ у детей» проф. **Т.А. Чеботарева** обозначила две основные стратегии антивирусной терапии. Первая из них заключается в борьбе с вирусом и предполагает использование препаратов, связывающихся с капсидом, ингибиторов вирусных протеаз, полимераз и моноклональных антител. Что касается химиопрепаратов против SARS-CoV-2, то большинство из них нельзя считать инновационными, поскольку они разрабатывались ранее для лечения главным образом гриппа. Действительно инновационными можно считать препараты на основе моноклональных антител и технологически обработанных очищенных антител, часть из которых разрешена для применения в детском возрасте. Вторая стратегия нацелена на усиление противовирусного иммунитета и включает использование вакцин, интерферонотерапию, лечение малыми молекулами-регуляторами. При этом в педиатрической практике особая роль отводится препаратам, влияющим на систему интерферона, эффективность которых доказана при всех респираторных вирусных инфекциях. Особое внимание было уделено анализу результатов международных и отечественных исследований, в которых оценивалось применение умифеновира в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (доклад проф. Л.Н. Мазанковой). Доказано, что этот препарат эффективен в лечении и профилактике не только вирусных инфекций, но и их бактериальных осложнений, в том числе в комбинации с интраназальными формами препаратов интерферона-альфа.

Важнейшую роль вакцинации в профилактике как инфекционных, так и соматических заболеваний подчеркнул проф. **М.П. Костинов** в докладе «Современная иммунопрофилактика – фундамент здорового общества». Несмотря на значительный прогресс в этиотропной терапии инфекционных заболеваний, вакцинация не утратила статус ведущего метода борьбы с инфекциями, более того – ее цели значительно расширились. Так, введение вакцинации против гепатита В в Национальный календарь профилактических прививок привело к 80-кратному снижению заболеваемости детей в возрасте до 14 лет, в то время как показатель взрослых и детей старше 15 лет снизился всего в 8 раз, что указывает на целесообразность дополнительной вакцинации взрослого населения. В настоящее время установлено, что у младенцев, вакцинированных против туберкулеза, формируется неспецифическая защита от неродственных микроорганизмов, в основе которой лежит эпигенетическое репрограммирование миелоидных клеток. Кроме того, вакцинация против туберкулеза способствует лучшему ответу на другие вакцины, облегчает течение соматических заболеваний, способствуя снижению частоты острых респираторных инфекций. Вакцинация против пневмококковой инфекции не только позволяет предотвратить саму инфекцию, но и обладает дополнительным стимулирующим воздей-

ствием на факторы неспецифической защиты, облегчая течение уже имеющихся хронических заболеваний. Не вызывает сомнений также эффективность вакцинации против инфекций, вызываемых гемофильной палочкой типа b и менингококком, что в сочетании с применением пневмококковой вакцины позволит снизить заболеваемость бактериальными менингитами приблизительно на 80%. Акцент был сделан также на необходимости вакцинации против папилломавирусной инфекции, которая эффективно предупреждает развитие рака шейки матки. Таким образом, наряду с необходимостью вакцинации против инфекций, включенных в Национальный календарь профилактических прививок, целесообразно его расширение. Особое внимание следует уделять своевременной вакцинации детей, относящихся к группам риска тяжелого течения инфекций и их возможных соматических осложнений.

Другая важная тема конференции – причинно-следственные взаимоотношения инфекций, аллергии и иммунитета, особенно в условиях пандемии COVID-19. В своем докладе «Синдром Кавасаки в эпоху COVID-19» канд. мед. наук **С.Р. Родионовская** подчеркнула, что, несмотря на известные критерии диагностики этого синдрома и общность клинической картины, имеются различия в течении заболевания, его тяжести и развитии осложнений, к которым в первую очередь относится формирование аневризм коронарных артерий. Редко, примерно у 8% пациентов, наблюдается наиболее тяжелая форма – болезнь Кавасаки с шоком, которая характеризуется гипотензией, коагулопатией, распространенным поражением сердечно-сосудистой системы и резистентностью к терапии внутривенными иммуноглобулинами. При этом типичные признаки болезни Кавасаки могут не быть очевидными на ранней стадии, но таким пациентам требуется раннее интенсивное расширенное лечение для уменьшения активности воспаления, включающее биологическую терапию и терапию глюкокортикостероидами. Определенные сложности возникают также при проведении дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома (MBC), который ассоциируют, в частности, с инфекцией SARS-CoV-2 и болезнью Кавасаки с шоком из-за похожей клинической картины. Для их различения разработаны критерии, основанные на балльной оценке уровня С-реактивного белка и D-димера, возраста пациента, степени тромбоцитопении и поражения желудочно-кишечного тракта. Таким образом, болезнь Кавасаки и MBC, возможно, имеют общие патогенетические механизмы, но вопрос о том, является ли этот синдром уникальным, связанным с инфекцией COVID-19 или это тяжелый вариант болезни Кавасаки, вызванный вирусом SARS-CoV-2, остается пока без ответа. В своем докладе «Мультисистемный воспалительный синдром. Взгляд ревматолога» канд. мед. наук **А.А. Глазырина** отметила, что в на-

стоящее время COVID-19 рассматривается в том числе и в качестве ревматического заболевания. Это связано с механизмом действия вируса, который активизирует аутовоспалительные и аутоиммунные реакции. Несмотря на похожую клиническую картину болезни Kawasaki и МВС, по данным автора сообщения, при МВС чаще наблюдаются неврологические нарушения, респираторные синдромы, поражение желудочно-кишечного тракта и дисфункция левого желудочка сердца.

В ходе конференции активно обсуждалась проблема взаимосвязи с различными инфекциями и ревматических заболеваний. Новая эра в их лечении началась в конце 1990-х – начале 2000-х гг. с использованием генно-инженерных биологических препаратов, которые прицельно воздействуют на различные механизмы развития болезни; точками их приложения являются цитокины и их рецепторы, костимулирующие молекулы, молекулы кластеров дифференцировки. Как отметила в своем докладе чл.-корр. РАН **Е.И. Алексеева**, эти препараты высокоэффективны, но имеют такие побочные эффекты, как лейкопения, нейтропения, приобретенная гипокплементемия, подавление фагоцитоза, гипоиммуноглобулинемия, что приводит к нозокомиальным инфекциям. Кроме того, сами аутоиммунные заболевания связаны с дисфункцией иммунной системы, предрасполагающей к развитию инфекций, а иммуносупрессивная терапия повышает риск инфекций при различных медицинских вмешательствах, к которым относятся катетеризация сосудов, парентеральное питание, переливание крови, хирургическое лечение и др. Из-за этого инфекции у данной категории пациентов протекают дольше, тяжелее и часто атипично. Основными инфекционными агентами, вызывающими осложнения у пациентов с ревматическими заболеваниями при лечении биологическими препаратами, иммунодепрессантами, глюкокортикостероидами, являются микобактерии туберкулеза, микоплазма пневмонии, герпесвирусы (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов), пневмоцисты, аспергиллы. К особенностям течения вторичной бактериальной инфекции у пациентов с ревматическими заболеваниями на фоне лечения биологическими препаратами относятся асимптомное течение, отсутствие лихорадки или субфебрильная температура, низкий уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитов в крови и нейтропения, что диктует необходимость тщательного мониторинга состояния пациентов всеми наблюдающими их специалистами.

В докладе канд. мед. наук **Н.В. Томчик** были охарактеризованы ассоциированные с микоплазменной инфекцией артриты у детей, а также описана их диагностика (в том числе дифференциальная). Отмечено, что эти артриты чаще вызваны респираторными штаммами микоплазм, чем урогенитальными,

наиболее часто встречаются у детей в возрасте 1–4 и 15–17 лет и характеризуются асимметричным поражением крупных суставов. Для этиологической диагностики важен факт частой ассоциации микоплазменной инфекции с хламидийной и герпесвирусной (вирусами простого герпеса, вирусом Эпштейна – Барр и цитомегаловирусом). Автор подчеркивает, что рентгенологический метод визуализации воспалительного процесса в области сустава является недостаточно информативным, его использование при динамическом наблюдении ограничено лучевой нагрузкой, поэтому в педиатрической практике целесообразно применять ультрасонографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Несомненный интерес представляют также данные о возможной связи ювенильного ревматоидного артрита с микоплазменной инфекцией, однако это предположение требует дальнейших исследований.

Подробный анализ роли инфекции в развитии ювенильных артритов был представлен проф. **Е.С. Жолобовой**. Автор отметила, что, хотя клиническая картина острой ревматической лихорадки после острой инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А у предрасположенных лиц, хорошо известна, но дифференцировать это заболевание и постстрептококковый реактивный артрит часто затруднительно. Ключевым положением диагностики является то, что постстрептококковый реактивный артрит определяется как воспалительный артрит одного или более суставов, связанный с недавно перенесенной стрептококковой инфекцией группы А у пациента, который не соответствует критериям Джонса для диагностики острой ревматической лихорадки. При этом, скорее всего, этот артрит представляет собой отдельную нозологическую форму. До настоящего времени диагностика реактивного артрита остается проблемой детской ревматологии, поскольку разнообразие клинических симптомов затрудняет его выявление. Это асептический воспалительный артрит, который связан с кишечными, урогенитальными и назофарингеальными инфекциями и представляет собой системную клиническую картину этих инфекций. К «артритогенным» инфекциям, ассоциированным с HLA-B27, относят *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydia trachomatis*, обсуждается роль *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. При этом реактивные артриты, ассоциированные с разными патогенами, различаются клинической симптоматикой, что помогает при их клинической диагностике. Что касается ювенильного идиопатического артрита, который является многофакторным аутоиммунным заболеванием, то его связь с инфекциями не доказана, однако в ряде случаев инфекции можно рассматривать как провоцирующий заболевание фактор. Появилась гипотеза, согласно кото-

рой в развитии спондилоартритов инфекция играет важную роль: комбинация механического и микробного факторов синергично запускают острый воспалительный процесс в энтезисах. Генетическая предрасположенность к данному заболеванию несомненна, но доказано и влияние инфекционных факторов на развитие спондилоартритов; в частности, моноклональные антитела к HLA-B27 обнаруживают перекрестную реактивность с антигенами *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*. Обсуждается также роль микробиома кишечника в возникновении спондилоартритов и поддержании их активности: несмотря на убедительные доказательства роли микробиома в патогенезе заболевания, в настоящее время данных недостаточно для разработки клинических рекомендаций по воздействию на этот фактор. К артритам, связанным с бактериальными инфекциями, относятся септический, моно-, олиго-, полиартрит при болезни Лайма, туберкулезный. Эти артриты входят в симптомокомплекс основного заболевания. Известно, что около 30 вирусов вызывают картину вирусного артрита. К ним относятся вирусы краснухи, гепатита, кори, эпидемического паротита, Коксаки, энтеровирусы, аденовирусы, герпесвирусы, ВИЧ, SARS-CoV-2. При этом наблюдается хронологическая связь с перенесенной инфекцией, а в клинической картине чаще отмечается артралгия, чем артрит. Обычно продолжительность артрита составляет 1–2 нед, однако иногда вирусная инфекция становится триггером развития ювенильного идиопатического артрита. Патобиология реактивного артрита, ассоциированного с COVID-19, окончательно не установлена. Предполагается наличие у вируса SARS-CoV-2 артритогенного потенциала, участие иммунных комплексов и активация аутореактивных Т-клеток. Ревматологические проявления наблюдаются как в остром, так и в постковидном периоде.

Взаимосвязь и взаимозависимость соматических заболеваний и инфекций отчетливо прослеживается на примере аллергических болезней. С одной стороны, инфекция является пусковым фактором многих аллергических заболеваний и их обострений, с другой – аллергия выступает как фактор, влияющий на инфекцию, отметила проф. **В.А. Ревякина**. Иммунное воспаление предрасполагает к инфицированию и персистенции инфекционного агента, поскольку снижается неспецифическая резистентность организма, повреждаются барьерные ткани (кожа, слизистые оболочки). В настоящее время актуальны не только исследования течения аллергических заболеваний в условиях пандемии COVID-19, но и изучение последствий этой инфекции, в частности роста частоты аллергических реакций на лекарственные препараты и пищевые продукты. На развитие и те-

чение аллергических заболеваний, кроме вирусов и бактерий, могут влиять внутриклеточные паразиты. При этом основным фактором, который усиливает аллергическую реакцию, становится респираторная вирусная инфекция, что особенно ярко проявляется у больных бронхиальной астмой: одновременное воздействие вирусов и аллергенов повышает риск госпитализации таких пациентов в 20 раз в сравнении с другими комбинациями различных факторов риска, приводит к формированию бронхиальной гиперреактивности, которая длительно сохраняется после разрешения инфекции. Среди респираторных вирусов в обострении астмы особую роль играют риновирусы и респираторно-синцитиальные вирусы, которые являются причиной тяжелых респираторных симптомов у детей раннего возраста. SARS-CoV-2, как и другие респираторные вирусы, активирует тучные клетки, расположенные в подслизистой оболочке дыхательных путей, с последующей их дегрануляцией, высвобождением гистамина и протеаз, а в позднюю фазу активации вызывает синтез провоспалительных цитокинов, что ухудшает течение бронхиальной астмы. В связи с этим больным бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19 рекомендовано продолжать лечение ингаляционными кортикостероидами, при обострении астмы показаны короткие курсы оральных кортикостероидов, их также целесообразно использовать в низких дозах в качестве дополнительной базисной терапии при тяжелом течении астмы. Подробный анализ проблемы «Астма и коронавирусы» представила проф. Н.А. Геппе. В докладе обобщены данные исследований об особенностях течения COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой, представлены основные рекомендации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA, 2021) и Минздрава России. Отмечено, что у детей до 6-летнего возраста при проведении ингаляционной терапии следует отдавать приоритет небулайзерам, при этом изучение высвобождения и распространения SARS-CoV-2 в аэрозоле при выдохе не выявило статистически значимого риска передачи вируса медицинскому персоналу, ухаживающему за пациентами. Важно сохранить терапию ингаляционными кортикостероидами с помощью небулайзера у ребенка в домашних условиях во время пандемии COVID-19, особенно если у пациента не наблюдается достаточного ответа на терапию при использовании дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером или пациент не в состоянии следовать указаниям, необходимым для его применения. Риск инфицирования окружающих при использовании струйного распылителя у пациента с COVID-19 снижается при соблюдении условий дистанцирования и правил ухода за небулайзером, использовании индивидуальных

средств защиты, проведении терапии в зоне усиленной циркуляции воздуха и использовании ингаляционных устройств с фильтром. Помимо фильтрации выдыхаемого воздуха во время ингаляции, сокращению фракции выдыхаемого аэрозоля способствуют технические решения – система клапанов вдоха и выдоха небулайзерной камеры и интервальная ингаляция, при которой прекращается продукция аэрозоля во время выдоха. Таким образом, поддержание оптимального контроля над астмой снижает риск ее тяжелых симптомов в условиях COVID-19, при этом до достижения контроля должны быть продолжены все виды базисного противовоспалительного лечения, в том числе терапия ингаляционными стероидами, комбинированными препаратами ингаляционных стероидов с длительно действующими бронхолитиками, а также биологическая терапия.

Сложную и не до конца ясную взаимосвязь вирусных инфекций, в частности COVID-19, с паразитарными инвазиями представила проф. **Е.А. Черникова**. Исследователи обнаружили, что заболеваемость COVID-19 была обратно пропорциональна заболеваемости эндемическими паразитозами – малярией и геогельминтозами. Для объяснения этой связи было выдвинуто предположение, что заражение паразитами стимулирует иммунный ответ хозяина, который включает иммунологическую толерантность через индуцированные регуляторные CD4 T-клетки и секрецию цитокинов, в частности интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста β . Таким образом, вероятно, управляемые паразитами устойчивые ответы иммунной системы по Th2-типу могут уравновешивать сверхактивный Th1-ответ, отмеченный при тяжелом течении COVID-19. Кроме того, возможно, что паразитарные инвазии могут влиять на патогенез инфекции как путем прямой модуляции иммунной системы, так и косвенно – путем изменения баланса кишечного микробиома, управляемого паразитами.

Внелегочные поражения при COVID-19, в первую очередь желудочно-кишечные, широко обсуждаются не только в аспекте вирусного повреждения различных органов и систем, но и в аспекте влияния этой инфекции на хронические заболевания. Взаимосвязи заболеваний печени и COVID-19 был посвящен доклад проф. **Т.В. Строковой**, которая отметила, что нарушение работы ферментов печени наблюдается у 15–55% больных. Кроме того, у пациентов с жировой болезнью печени тяжесть COVID-19 выше в 4–6 раз, а цирроз печени является независимым предиктором тяжелого течения этой инфекции. Вместе с тем наблюдающийся при этом синдром цитолиза может иметь «двойную» этиологию: он вызывается как самой инфекцией, так и побочными эффектами медикаментов, используемых для ее лечения. Что касается влияния COVID-19 на течение уже имеющихся забо-

леваний печени, то у пациентов с болезнями накопления гликогена, болезнью Вильсона и неалкогольной жировой болезнью печени их картина не отличалась от таковой при ОРВИ другой этиологии. Таким образом, дети с хроническими заболеваниями печени имеют одинаковую восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, независимо от основной этиологии заболевания печени, и течение этой инфекции у них не отличается от такового в общей педиатрической популяции. Скорее всего, хроническое заболевание печени не является дополнительным фактором риска тяжелого течения COVID-19. Тем не менее в связи с тем, что влияние этой инфекции на течение хронических заболеваний печени изучено недостаточно, пациентам как на фоне заболевания, так и после перенесенной инфекции необходим контроль основных биохимических маркеров. При этом наибольшее внимание следует уделить детям с аутоиммунными заболеваниями и с декомпенсацией основной нозологии.

Отдельная секция конференции была посвящена теме «Инфекционные триггеры в кардиологии: причины и следствия». Наиболее актуальной инфекцией в последнее время стал COVID-19, патологическое влияние которого на сердечно-сосудистую систему многогранно и после перенесенного заболевания может проявляться поражением миокарда и миокардитом, острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и кардиомиопатией, внезапной сердечной смертью, тромбозами. Особого внимания заслуживает исследование нарушений ритма сердца при этой инфекции, в частности брадиаритмий, отметили авторы доклада «Инфекционные аспекты кардиоаритмий у детей» канд. мед. наук **Е.Б. Полякова** и проф. **М.А. Школьникова**. Частота аритмий при COVID-19 составляет 17% у госпитализированных взрослых пациентов и 44% у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии. У детей аритмии выявляются в 17–20% случаев, и в их структуре преобладают брадиаритмии (17,5%) и транзиторная атриовентрикулярная блокада (АВБ) I степени (25%). Реже, в 5–6% случаев, встречаются АВБ I степени + АВБ II степени, идиовентрикулярный медленный ритм, медленный предсердный ритм. Брадикардия при COVID-19 обычно выявляется в начале заболевания, в 1–14-й день, и может предшествовать цитокиновому шторму. В то же время тахикардия в сочетании с предсердными экстрасистолами, удлинение или укорочение интервала PQ на электрокардиограмме свидетельствуют о повышенном риске летального исхода. К возможным причинам брадиаритмий при COVID-19 относятся электролитные нарушения, гипоксия, «воспалительный стресс» как проявление мультисистемного воспаления, дисфункция автономной нервной системы (ортостатическая гипотония), что связано

с тропностью вируса к клеткам парасимпатических ганглиев. При подозрении на воспалительный генез брадиаритмии необходимо определить уровень неспецифических и специфических маркеров повреждения миокарда (креатинфосфокиназы-МВ, лактатдегидрогеназы-1, тропонина I), антикардиальных и антинуклеарных антител, выявить инфекционные агенты, в частности *Str. pyogenes*, энтеровирусы, герпесвирусы, хламидии и др., провести ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, МРТ сердца; «золотым стандартом» диагностики миокардита считается эндокардиальная биопсия. К клиническим симптомам, позволяющим заподозрить воспалительный процесс как причину брадиаритмии, относятся появление аритмии после перенесенной инфекции (чаще через несколько недель), тяжелое течение аритмии с выраженной клинической симптоматикой и быстрое прогрессирование заболевания при отсутствии эффекта от стандартного противоаритмического лечения. Для лечения детей с брадиаритмиями проводится стимулирующая терапия с использованием ноотропных, антиоксидантных, мембранопротекторных и вегетотропных препаратов, по показаниям – противовоспалительная терапия и имплантация постоянного электрокардиостимулятора.

Вопросы диагностики и терапии миокардита у детей остаются во многом нерешенными, что объясняется разнообразием клинических проявлений заболевания, его неспецифической симптоматикой и ограниченными возможностями некоторых методов исследования. В докладе «Миокардиты у детей: взгляд врача первичного звена и узкого специалиста» д-р мед. наук **О.С. Грознова** подчеркнула, что миокардит является основной причиной приобретенной сердечной недостаточности, кардиомиопатии и трансплантации сердца в педиатрии, при этом отмечаются два пика заболеваемости: 24% – до 2-летнего возраста и 46% – в возрасте от 13 до 18 лет. Наиболее частая причина миокардита – вирусная инфекция; элиминация вируса и регресс воспаления может заканчиваться полным выздоровлением или формированием дилатационной кардиомиопатии; при сохранении воспалительного процесса после элиминации вируса возможно развитие хронического миокардита или воспалительной кардиомиопатии. В случае хронической вирусной инфекции формируется хроническая вирусная кардиомиопатия. Миокардит у детей наиболее часто вызывают энтеровирусы, аденовирусы, парвовирус, вирус герпеса 6-го типа, SARS-CoV-2. Значительно реже (0,2–1,5%) встречаются бактериальные изолированные миокардиты, вызываемые стрептококком, возбудителями трипаносомоза и дифтерии. Среди других редких причин миокардитов – вакцинация, грибковая инфекция, паразитарные инвазии, аллергия, воздействие токсинов и физических

факторов. Чрезвычайно важно дифференцировать у детей инфекционный миокардит и воспалительную и дилатационную кардиомиопатию, так как терапия этих заболеваний диаметрально противоположна. С целью дифференциальной диагностики определяют уровень биохимических маркеров воспаления (тропонина I и T, креатинфосфокиназы-МВ, мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка), а также проводят инструментальные исследования (электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, МРТ, биопсию миокарда, коронарографию). Следует учитывать факторы, определяющие неблагоприятное течение миокардита: наличие в анамнезе миокардита, воспалительной кардиомиопатии, аллергических и аутоиммунных болезней, системных заболеваний соединительной ткани. При развившемся миокардите прогностическими неблагоприятными критериями являются женский пол, возраст до 1 года, первоначальный уровень тропонина I 14,21 нг/мл и высокий уровень мозгового натрийуретического пептида. Клиническая картина миокардита у детей разнообразна – от бессимптомного течения до кардиогенного шока; наиболее частыми симптомами являются лихорадка, кашель, боль в груди, а самыми угрожающими – гастроинтестинальные (рвота, парез кишечника, диарея), снижение фракции выброса, аритмия, перикардит. Критериями для госпитализации пациента в стационар с возможностью механической поддержки являются кардиогенные синкопе, кардиогенный шок, неожиданная сердечная недостаточность, возникшая на фоне дилатационной кардиомиопатии или без нее, инфарктоподобные симптомы без поражения коронарных артерий, выявление на ЭКГ полной атриовентрикулярной блокады, фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии, суправентрикулярной тахикардии. Врачу всегда следует иметь в виду, что различные инфекционные заболевания могут сопровождаться миокардитом, в связи с чем при осмотре и опросе необходимо обращать внимание на выявление возможных ранних симптомов поражения сердца, по показаниям – выполнить ЭКГ, учесть факторы риска тяжелого течения миокардита. Если выявлены симптомы, позволяющие установить или предположить диагноз миокардита, необходимо направить ребенка в медицинское учреждение, где есть возможность провести диагностику и лечение по клиническим рекомендациям.

По мере накопления данных о COVID-19 все большее внимание уделяется исследованию последствий этой инфекции, в первую очередь так называемому постковидному синдрому. Анализируя вегетативные аспекты сердечно-сосудистых осложнений при постковидном синдроме, проф. **Е.А. Дегтярева** обратила внимание на то, что они связаны с многогранным патогенным влиянием вируса на организм. Механизмы

этого воздействия – гиперкоагуляция, микротромбозы сосудистого русла (что особенно касается обильно васкуляризированных органов, особенно желез внутренней секреции) и провокация аутоиммунных реакций. Вместе с тем вирус при постковидном синдроме не обнаруживается, поэтому гипотеза о персистенции вируса как причине синдрома сомнительна, и большинство исследователей считает симптомы постковидного синдрома следствием иммунного тромбоваскулита. Патогенез поражения вирусом сердечно-сосудистой системы при COVID-19 включает как прямое вирус-опосредованное повреждение с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, тромботической микроангиопатии, так и не прямое – вследствие повышения уровня кардиотоксического интерлейкина 6, гиперферритинемии, гиперкоагуляционного состояния и гипоксии. При этом последствия инфекции непредсказуемы, а их характер и выраженность не зависят от тяжести заболевания и, более того, могут наблюдаться и при бессимптомном инфицировании. Наиболее частые долгосрочные симптомы COVID-19: аносмия, агевзия, трудности с концентрацией внимания, снижение памяти, спутанность сознания, одышка при отсутствии поражения легких, головная боль, панические атаки – укладываются в картину поражения мозговых структур с развитием вегетативного дисбаланса парасимпатической и симпатической нервных систем с доминированием симпатической. При этом повреждение вагуса вызывает большое разнообразие симптомов и определяет их волнообразное течение. Терапия выявляемых при обследовании вариантов вегетативных нарушений при постковидном синдроме должна проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями, а медикаментозное лечение – только по строгим показаниям.

В настоящее время большое число исследований направлено на выявление роли изменений микробиоты в формировании инфекций. Установлено, что инфекционные процессы полимикробны, в их течении существенную роль играют не только экзогенные возбудители, но и микробиота, во многом определяющая характер взаимодействия макро- и микроорганизма. В докладе «Нарушение микробиома кожи – фон для развития инфекционных дерматитов» проф. **О.Б. Тамразова** отметила, что кожа является не только одним из барьеров организма, но и местом обитания множества безвредных комменсалов, некоторые из которых выполняют жизненно важные функции, влияют на развитие иммунной системы и состояние эпидермального барьера. Более того, существуют исследования, результаты которых указывают на взаимосвязь микробиома кишечника и микробиома кожи, что объясняет взаимозависимость патологических процессов в желудочно-кишечном тракте и коже, в том числе и возможную общность их патогенеза. Наруше-

ние биоценоза кожи, как правило в сторону уменьшения его разнообразия, считается одним из важных факторов развития хронических воспалительных заболеваний кожи и их инфекционных осложнений, что указывает на целесообразность использования в терапии средств коррекции микробиома как кожи, так и кишечника. О важности исследования инфекционных агентов у детей с атопическим дерматитом рассказал проф. **А.Н. Пампура**. Установлено, что в развитии этого заболевания важную роль играет не только пищевая аллергия, но и ингаляционная, гиперчувствительность замедленного типа, бактериальная, вирусная и грибковая инфекция. Для атопического дерматита характерно снижение видового разнообразия микроорганизмов, колонизирующих кожу, с преобладанием колонизации *S. aureus*, в том числе особыми его вариантами, что определяет соответствующую клиническую картину болезни. При этом избыточная колонизация кожи *S. aureus* ассоциирована с высокой частотой пищевой аллергии и повышенным уровнем специфического IgE к белкам молока, яйца, арахиса, а также с риском анафилаксии. Помимо этого *S. aureus* нередко вызывает инфекцию, которая существенно осложняет течение дерматита. Важный вклад в патогенез атопического дерматита вносит наличие у золотистого стафилококка суперантигенных свойств, что усиливает активность воспалительного процесса за счет инфильтрации кожи Т-клетками, продукции медиаторов воспаления и приводит к индукции резистентности к кортикостероидам, повышению чувствительности к аллергенам. Таким образом, клинические проявления среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита часто ассоциированы с действием инфекционных агентов. В связи с этим терапия атопического дерматита базируется на ежедневном использовании восстанавливающих эпидермальный барьер средств, рациональном применении антибиотиков местного и системного действия, антисептических и противорецидивных средств (наружных блокаторов кальциневрина).

Секция конференции «Инфекционная патология как модулятор поражения ЦНС у детей» была посвящена не только выбору тактики диагностики и лечения, прогнозированию течения, но и реабилитации детей с инфекционными заболеваниями нервной системы, в частности с постинфекционными неврологическими синдромами, клиническими фенотипами которых являются острый рассеянный энцефаломиелит, синдром энцефалита, клинически изолированный синдром, аутоиммунный энцефалит и некротизирующий энцефалит, что нашло отражение в сообщении проф. **Т.Т. Батышевой** и д-ра мед. наук **О.В. Быковой**. В своем докладе д-р мед. наук **Р.Ц. Бембева** подробно рассмотрела вопросы современной диагностики и терапии аутоиммунных энцефалитов у детей, в том числе

с использованием высокодозной химио- и иммуно-терапии. Сложность ранней диагностики аутоиммунных энцефалитов связана с тем, что их клиническая картина имеет сходство с инфекционными, психиатрическими, токсико-метаболическими состояниями и особенно затруднена у пациентов детского возраста. Вместе с тем необходимость ранней диагностики обусловлена тем, что своевременное начало иммунокорректирующей терапии в большинстве случаев обеспечивает благоприятный исход, в то время как отсутствие ранней адекватной терапии ухудшает прогноз и увеличивает риск необратимого нейрокогнитивного дефицита. К рекомендуемым исследованиям при подозрении на аутоиммунный энцефалит относятся диагностическая нейровизуализация (МРТ), анализы крови с определением уровня маркеров воспаления, антинуклеарных и специфических антинуклеарных антител, люмбальная пункция с обязательным тестированием на энтеровирусы, вирусы простого герпеса и ветряной оспы, мазок из носоглотки для выявления респираторных вирусов и микоплазмы, электроэнцефалография, исследование сыворотки крови и ликвора на наличие антител, связанных с аутоиммунным энцефалитом, нейрокогнитивные тесты. Таким образом, диагностика основана на суммарном анализе анамнестических данных, клинической картины и результатов дополнительных диагностических исследований, которые включают тестирование на антитела, однако необнаружение известных антител не исключает наличие аутоиммунного энцефалита, что наблюдается у 50% детей. В докладе **И.О. Щедеркиной** и соавт. «Судороги у детей. Что должен знать педиатр?» были описаны особенности процесса возникновения судорог, их этиология, патогенез и дифференциальная диагностика в зависимости от этиологического фактора. Нейроинфекции являются проблемой здравоохранения во всем мире в связи со сложностью диагностики, тяжестью течения, возможностью развития тяжелых осложнений, резидуальных последствий и инвалидизации. Современное состояние проблемы нейроинфекций рассмотрели **А.Л. Потапчик** и **Н.В. Магиевская** в докладе «Структура и характеристика вирусных нейроинфекций у детей». По результатам проведенных авторами исследований, среди всех пациентов с нейроинфекциями 90,3% составили больные серозными менингитами и менингоэнцефалитами. У детей этиологическая структура менингитов и менингоэнцефалитов представлена в основном (77%) энтеровирусной инфекцией (ЕСНО 3, 6, 14, 16 и Коксаки В3), реже встречались поражения ЦНС, обусловленные герпес-вирусными инфекциями; у взрослых преобладал клещевой энцефалит. Важно, что у 36,6% пациентов этиологию инфекционных поражений ЦНС установить не удалось; скорее всего, это связано с тем, что в стандартный протокол обследования не включены тесты на ви-

русы герпеса человека 6А, 6В, 7, а также парэховирусы, полиомавирусы и другие возможно значимые патогены. Клиническая картина острой энцефалопатии (ОЭП) сходна с таковой при острых нейроинфекциях, и в настоящее время существуют сложности при установлении точного диагноза, связанные с необходимостью проведения МРТ и МР-спектроскопии в первые дни заболевания, подчеркнула в докладе «Острые энцефалопатии при инфекционных заболеваниях у детей и их последствия» д-р мед. наук **А.А. Вильниц**. К наиболее частым триггерам ОЭП относятся ротавирус, аденовирус, вирусы гриппа А и В, вирус герпеса 6-го типа и, возможно, SARS-CoV-2. Дифференциальная диагностика ОЭП должна проводиться в максимально короткое время и включать комплексное обследование для определения этиологического фактора в крови, цереброспинальной жидкости, моче, расширенное лабораторное исследование с целью выявления или исключения системных поражений, функциональные исследования (ЭКГ, эхокардиографию, ультразвуковое исследование, электроэнцефалографию); огромную роль играет нейровизуализация. Установление типа ОЭП необходимо для прогнозирования исходов заболевания, выбора тактики терапии и ведения пациента после выписки из стационара. В то же время до окончательной верификации диагноза, до исключения нейроинфекционной природы заболевания обязательно проведение эмпирической этиотропной терапии в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами. В докладе канд. мед. наук **Г.Д. Гусевой** «Своевременная диагностика – залог успешного исхода инфекции» были представлены актуальные подходы к дифференциальной диагностике менингитов и подчеркнута важность ранней этиологической диагностики поражений ЦНС, что позволяет начать раннюю этиотропную терапию, исключить необоснованное назначение антибактериальных и противовирусных препаратов и, соответственно, формирование антибиотикорезистентных штаммов. Предложенная автором тактика позволяет минимизировать неврологический дефицит у ребенка вследствие перенесенного менингита. Особую значимость для профилактики бактериальных менингитов имеет вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции, однако охват ей детского населения в настоящее время отстает от вакцинации против других заболеваний.

Согласно сложившейся традиции, конференция имела четкую практическую направленность: докладчики не только знакомили слушателей с современным состоянием проблем и необходимыми в работе врача диагностическими алгоритмами, но и представляли анализ диагностически сложных клинических наблюдений, составивших продолжение постоянной темы «Трудный диагноз», которую активно приветствовали слушатели все годы проведения форума. ■

П.В. Бережанский^{1,2}, канд. мед. наук, Т.И. Юшина¹, Т.А. Гутырчик^{1,3}, А.Б. Малахов^{1,3,4}, д-р мед. наук, профессор, А.Н. Шапиев¹, Н.А. Гутырчик^{2,5}, Ю.В. Векшина¹, Н.Д. Дустбабаева⁶

КАПИЛЛЯРОСКОПИЯ НОГТЕВОГО ЛОЖА

Ключевые слова: капилляроскопия ногтевого ложа, техника выполнения, оценка результатов

Keywords: nail fold capillaroscopy, technique of execution, evaluation of results

Резюме. Ногтевое ложе – одно из наиболее доступных мест для изучения изменений микроциркуляции при различных микроангиопатиях. Характеристика изменений микроциркуляторного русла может быть полезной для диагностики заболевания и прогнозирования его исхода. В последние десятилетия все шире применяется в диагностике капилляроскопия ногтевого ложа. Помимо заболеваний соединительной ткани, в настоящее время изучается ее роль в развитии различных системных и дерматологических заболеваний, а также аллергических заболеваний респираторного тракта.

Summary. Nail fold is one of the most accessible sites for studying changes in the microcirculation in various microangiopathies. The characterization of changes in microvasculature can provide useful clues towards the diagnosis and prognosis of a disease. The diagnostic utility of nail fold capillaroscopy has improved and expanded over the past couple of decades. Beyond connective tissue diseases, it is now explored for its role in various systemic and dermatological diseases. Incorporation of nail-fold capillaroscopy in the diagnostic criteria of systemic sclerosis has generated interest among dermatologists, including allergic diseases of the respiratory tract.

Для цитирования: Капилляроскопия ногтевого ложа / П.В. Бережанский [и др.] // Практика педиатра. 2023. № 1. С. 32–38.

For citation: Berezhansky P.V., Yushina T.I., Gutyrchik T.A. et al. Capillaroscopy of the nail bed. Pediatrician's Practice. 2023;(1):32–38. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Капилляроскопия ногтевого ложа – неинвазивный метод оценки микроциркуляции *in vivo* [1]. Это специализированная дерматоскопия проксимального отдела ногтевого ложа, при которой падающий под прямым углом свет позволяет *in vivo* визуализировать сосудистые структуры в поверхностном сосочковом слое дермы, выявляя архитектуру капилляров. Нанесение «связующей» жидкости увеличивает прозрачность проксимального ногтевого ложа и уменьшает поверхностное отражение.

Доступность дерматоскопов, которые используются и в качестве капилляроскопов, привела к тому, что в настоящее время капилляроскопию ногтевого ложа проводят многие дерматологи, особенно ввиду того, что она имеет признанную диагностическую ценность при заболеваниях соединительной ткани и феномене Рейно [1–3]. Однако, к сожалению, не все специалисты в области детской пульмонологии и аллергологии понимают важность капилляроскопии ногтевого ложа у детей с отягощенным

аллергоанамнезом. У этих детей данная диагностическая процедура помогает выявлять и контролировать ранние микрососудистые изменения, которые могут предшествовать развитию клинически значимых осложнений [4]. В настоящем обзоре обобщены современные представления о капилляроскопии ногтевого ложа, благодаря чему он может служить готовым руководством для врачей-педиатров, пульмонологов, аллергологов-иммунологов.

РАЗВИТИЕ МЕТОДИКИ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ

Первое описание оценки капилляров ногтевого ложа относится к 1663 г., когда J. Christophorus Kolhaus использовал примитивный микроскоп для наблюдения за мелкими кровеносными сосудами, окружающими ногти. Впоследствии G. Rasori описал тесную взаимосвязь между воспалением конъюнктивы и наличием «неразрывных узлов капиллярных петель», обнаруженных с помощью увеличительного стекла [1]. Кожные капилляры за ногтевым ложем с помощью увеличительной линзы также изучал Ян Пуркинье в 1823 г.

¹ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

³ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», г. Москва

⁶ Республиканский научно-специализированный аллергологический центр, г. Ташкент, Узбекистан

Но статус важного исследования капилляроскопия ногтевого ложа получила только после того, как Огюст Габриэль Морис Рейно в 1862 г. впервые описал в своей докторской диссертации сочетание локального ишемического повреждения кистей, стоп, носа и языка; позднее этот синдром был назван в его честь [5].

S. Lombard в 1911 г. обнаружил, что капилляры становятся видимыми при нанесении капли иммерсионного масла. Намного позже Н. Maricq и E. LeRoy описали специфическую капилляроскопическую картину при системном склерозе [6]. В 2000 г. M. Cutolo и соавт. классифицировали видеокapилляроскопические паттерны ногтевого ложа у пациентов с системным склерозом: они выделили «ранние», «активные» и «поздние» паттерны [5].

СТРОЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА НОГТЕВОГО ЛОЖА

Микроциркуляторное русло в коже состоит из поверхностных и глубоких горизонтально ориентированных сплетений. Поверхностное сплетение, расположенное на 1,0–1,5 мм ниже поверхности кожи, дает начало 1–3 капиллярным петлям на каждый кожный сосочек, которые видны на поверхности в виде точек или запятых, так как расположены под углом 90° к поверхности кожи. Они имеют артериальную и венозную ветви, соединенные апикальной петлей. Однако капиллярные петли в области ногтевого ложа расположены уникально, поскольку они лежат под меньшим углом к поверхности кожи (почти параллельно ей), что позволяет оценивать их размер, форму и строение по всей длине (рис. 1) [6].

Капилляры могут быть также осмотрены и изучены *in vivo* в таких областях, как конъюнктива и сетчатка, но преимущество капилляроскопии проксимального ногтевого валика состоит в том, что он легко доступен для повторного исследования (рис. 2) [5]. Проксимальный ногтевой валик, являясь акральной областью, также рано и в максимальной степени страдает от поражения микроциркуляторного русла.

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ

Для осмотра капилляров проксимального ногтевого ложа могут применяться ручное увеличительное стекло, офтальмоскоп, оптический стереомикроскоп, широкопольный микроскоп, дерматоскоп и видеодерматоскоп. «Золотым стандартом» в оценке состояния капилляров ногтевого ложа является цифровая видеокapилляроскопия, для которой используют микроскоп с цифровой видеокамерой, обеспечивающей увеличение в 50–1000 раз, однако данный метод не всегда доступен из-за высокой стоимости. Офтальмоскопы и ручные дерматоскопы дают меньшее увеличение (в основном в 10 раз), но

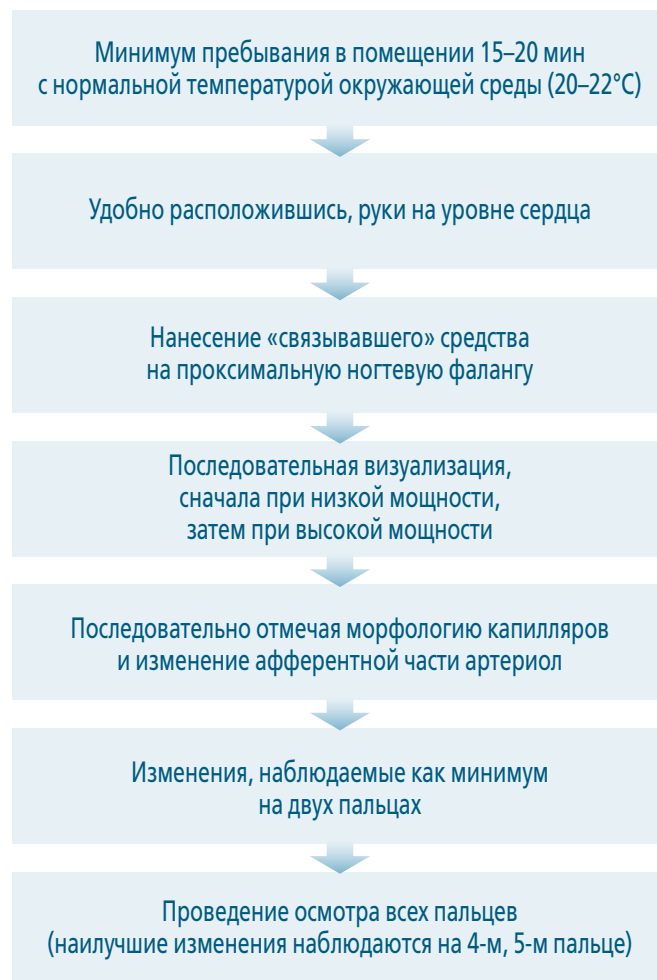


Рис. 3. Этапы капилляроскопии ногтевого ложа

позволяют исследовать более широкую область ногтевого валика. USB-дерматоскопы не так дороги и увеличивают в 20–200 раз [6]. Существуют исследования, подтверждающие их надежность при капилляроскопии ногтевого ложа.

ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ

Капилляроскопию ногтевого валика следует проводить после пребывания не менее 15–20 мин в помещении с нормальной температурой окружающей среды (20–22°C). Пациента укладывают в удобное положение, руки располагают на уровне сердца [5]. Наиболее точную морфологическую оценку получают при изучении ногтевого ложа 4-го и 5-го пальцев благодаря наибольшей прозрачности кожи и наименьшей склонности к повседневным травмам. Тем не менее капилляроскопию ногтевого валика целесообразно выполнять на всех пальцах, так как ранние и начальные микрососудистые изменения могут проявляться только на нескольких пальцах. Использование «связывающей» жидкости (иммерсионное масло, ультразвуковой гель и т. д.) повышает прозрачность и разрешение изображений (рис. 3).

Можно также дать ряд важных рекомендаций по проведению капилляроскопии:

- обследуемый не должен употреблять кофеин и курить за 4–6 ч до процедуры;
- ему следует избегать физических травм пальцев;
- перед процедурой необходимо аккуратно удалить лак для ногтей, аккуратно вымыть руки водой с мылом;
- капилляроскопия должна проводиться под холодным источником света для предотвращения расширения сосудов;
- не следует добавлять чрезмерное количество иммерсионной жидкости, так как это ухудшает визуализацию;
- необходимо сделать не менее 4 изображений одного пальца;
- 10–20-секундное видео может быть снято со средней линии ногтевого ложа, чтобы запечатлеть кровотоки;
- для минимизации отражений может потребоваться изменить угол контакта и направление прибора.

Сделанные изображения сохраняются в форматах JPEG/PNG/BMP и детально оцениваются. Оценка средней плотности капилляров производится по самому дальнему ряду капилляров. Аномальные капилляроскопические изменения (идентифицированные по крайней мере двумя цифрами) регистрируются как часть общих результатов капилляроскопии ногтевого валика. Общая оценка капилляров зависит от используемого оборудования (качества изображений), опыта наблюдателя и прозрачности кожи (капилляроскопия затруднена при пигментированной, утолщенной коже и наличии фиброза) [7].

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ

При капилляроскопии ногтевого ложа оценивают количественные и качественные параметры [6]. Количественные параметры – средняя плотность капилляров, ширина капиллярной ветви и др., качественные параметры – морфологические или архитектурные изменения, неангиогенез, наличие расширенного субкапиллярного сплетения (рис. 4).

Средняя плотность капилляров. Это среднее количество наиболее дистальных капиллярных петель на 1 мм проксимального края ногтевого ложа. Показатель у здоровых людей варьирует в широком диапазоне (7–14 капилляров на 1 мм) [5, 8].

Значения показателя меняются в зависимости от этнической принадлежности, демографических факторов или методологии проведения исследования. Плотность капилляров напрямую связана с возрастом. Так, у детей младшего возраста плотность капилляров меньше, чем у более старших детей, что может быть связано с процессами развития ребенка.

Пол не оказывает существенного влияния на среднюю плотность капилляров [5]. Установлено, что показатель трудно рассчитать у людей с более темной кожей (рис. 5). Например, согласно результатам недавнего исследования, в Индии средняя плотность капилляров составила 8,7 на 1 мм (хотя совсем недавно сообщалось, что она составляет 7,6 на 1 мм) [9].

Методология подсчета также влияет на значение показателя. Так, Sebastian и соавт. считали дистальными большинство капилляров, даже если они не были на одном уровне. Основной недостаток этого подхода заключается в том, что разветвленный капилляр подсчитывается несколько раз, а это приводит к завышению значений. Hofstee и соавт. предложили «метод 90 градусов», при котором капилляр считается дистальной петлей, если угол между вершиной этого капилляра и вершиной двух соседних капилляров превышает 90 градусов [5]. Grover с коллегами разработали упрощенный протокол, использующий функцию калибровки USB-дерматоскопов (рис. 6) [8]. При данном способе оценки авторы отмечают центр проксимальной складки ногтя ультратонким маркером, а затем делают два изображения (при большом увеличении) с обеих сторон. Оба изображения анализируют с помощью калибровочного программного обеспечения USB-дерматоскопа, подсчитывая самые дистальные капиллярные пели, видимые на протяжении 2 мм по обе стороны от отмеченной точки, что дает количество капилляров более 4 мм в отдельном пальце. Сумма количества капилляров четырех пальцев (правого и левого четвертого и пятого пальцев) суммируется, и сумма делится на 16, чтобы получить среднюю плотность капилляров/мм.

Другие количественные параметры, включая среднюю ширину капилляров, длину капилляров, диаметр артериальных ветвей, диаметр венозных ветвей, ширину апекса, внутренний диаметр и межкапиллярное расстояние (табл. 1), требуют более сложных калибровочных инструментов.

Качественные параметры. У здоровых людей наблюдаются упорядоченные капилляры, расположенные параллельно и гомогенно, на одинаковом межкапиллярном расстоянии. Описаны также три морфологических паттерна, которые считаются вариациями нормы (табл. 2) [10]. Из них извилистые петли являются наиболее частыми вариациями нормы у здоровых людей [5, 9]. Описаны различные системы оценки этих изменений (табл. 2, 3) [11].

Расширение капилляров. Расширенные капилляры рассматриваются как локальная реакция на тканевую гипоксию и являются одним из самых ранних микрососудистых изменений. Расширенным считается капилляр, который более чем в 2 раза шире окружающих нормальных капилляров.



Рис. 1. Строение капиллярной сети проксимального ногтевого валика в сагиттальной плоскости (схема). Кожная складка образует как дорсальную, так и вентральную поверхность проксимального ногтевого валика. Таким образом, папиллярные капилляры располагаются более горизонтально вблизи складчатого края

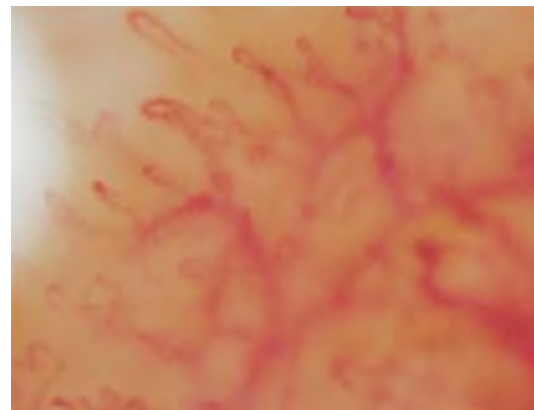


Рис. 2. Нормальные капилляры проксимального ногтевого валика выглядят как правильные изгибы шпильки

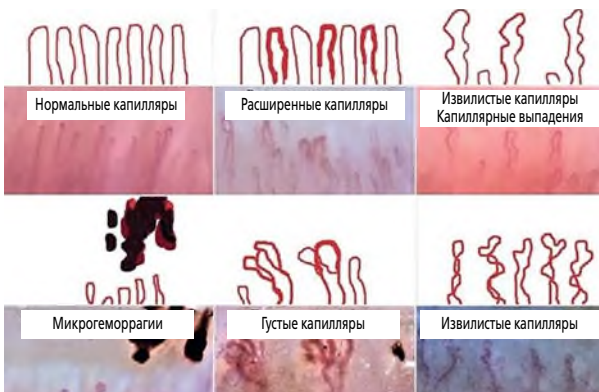


Рис. 4. Схематические изображения и соответствующие фотографии аномалий микрососудистой архитектуры [5]

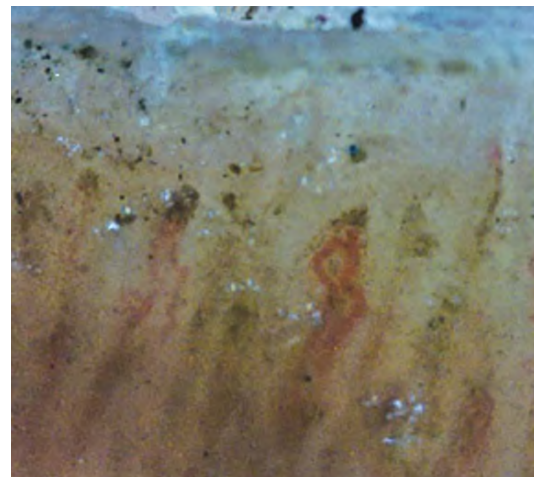


Рис. 5. Капилляроскопия ногтевого валика на пигментированной коже. Контраст с сосудами может быть нелегко визуализировать [5]

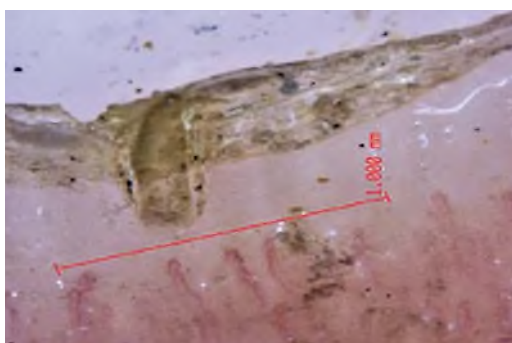


Рис. 6. Капилляроскопическое изображение ногтевого ложа, полученное с помощью калибровочного программного обеспечения USB-дерматоскопа. Количество самых дистальных капилляров можно сосчитать с точностью до миллиметра. Видна область «выпадения» капилляров, где отсутствует самая дистальная капиллярная петля [5]



Рис. 7. Капилляроскопическое изображение ногтевого ложа пациента с рекуррентным течением обструктивного бронхита: в центре видны извитые капилляры

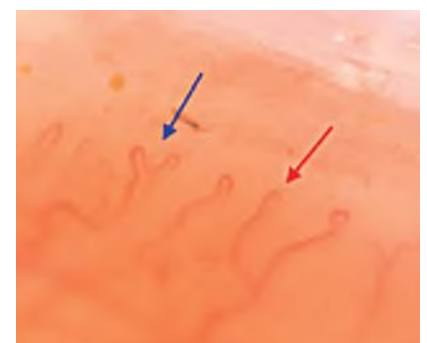


Рис. 8. Капилляроскопическое изображение ногтевого валика пациента с системной склеродермией. Рост капилляра (синяя стрелка), указывающий на неоангиогенез, и несколько расширенных сосудов (красная стрелка) [5]

Таблица 1. Определение различных количественных параметров, оцениваемых при капилляроскопии ногтевого ложа [5]

Параметр	Определение
Ширина капилляра	Ширина капиллярной петли в ее самом широком сечении
Длина капилляра	Расстояние между вершиной капиллярной петли и точкой, где капиллярная петля больше не видна
Диаметр артериальной и венозной ветвей	Ширина артериальной и венозной ветвей в их самых широких участках
Внутренний диаметр	Расстояние между артериальной и венозной ветвями, измеренное на уровне капиллярной петли
Ширина апекса	Максимальное открытое пространство, измеренное на вершине капилляра
Межкапиллярное расстояние	Наибольшее расстояние, существующее между двумя соседними капиллярными петлями

Гигантские капилляры, ширина которых более чем в 10 раз больше ширины нормальных капилляров, видны на более поздних стадиях. Наличие даже одного гигантского капилляра свидетельствует о микроангиопатии [5].

Микрокровоизлияния. Кровоизлияния выглядят как экстракапиллярные коричневые скопления свернувшейся крови различной формы и размера, что позволяет отличить их от экстравазатов и тромбоза. Кровоизлияния могут быть очаговыми (одиночно расположенные микропетехии) или диффузными (множественные микропетехии, расположенные группами) [8].

Капиллярные «выпадения». Отсутствие капиллярной петли в каждом сосочке определяется как «выпадение» капилляра. Это самый ранний маркер возникновения аваскулярных областей [8].

Аваскулярные области. Это отсутствие 2 и более соседних капилляров дистального ряда. У пациентов с поздней стадией болезни Рейно аваскулярные области становятся больше и сливаются. Они часто окружены капиллярами с нарушенным паттерном распределения и ориентацией: окружающие капилляры, как правило, ориентируются на аваскулярную область (вероятно, это компенсаторный механизм) (табл. 4) [5, 12].

Извилистые капилляры. Капиллярный отросток, закрученный, но не пересекающий сам себя, называется извилистым капилляром. Наличие <5% капилляров с такой морфологией считаются нормой, а их количество >10% определяется как «повышенная извитость» [5].

Форма «крест-накрест». Капилляры такой формы, также называемой «восьмерка», пересекают артериальные и венозные ветви [5]. Это нормальный вариант, который зависит от угла наблюдения.

Неоангиогенез. Это образование новых извилистых, разветвленных или кустовидных капилляров. Кустовидные капилляры представляют собой петли с ответвлениями, исходящими из мелких и множественных почек (рис. 7), в то время как у извилистых капилляров ветви пересекаются друг с другом или с другими капиллярами несколько раз (рис. 8). Причудливые капилляры имеют поразительную нетипичную морфологию, не соответствующую ранее определенным категориям.

Расширенное/выступающее субкапиллярное сплетение. Данный параметр отражает прозрачность кожи, на которую влияют местные состояния, такие как гиперкератоз, пигментация, травмы или отек. Субкапиллярное сплетение – поверхностное кожное сплетение, расположенное в сосочковом слое дермы,

Таблица 2. Три основные морфологические модели, описанные у здоровых людей [10, 11]

Параметр	Определение
Нормальный	2–5 U-образных капиллярных петель на 1 мм и ≤ 2 извилистых петель на 1 мм
Идеальный нормальный	≥ 5 U-образных петель на 1 мм
Необычный нормальный	≥ 1 извилистая или кустистая петля, или ≥ 1 микрокровоизлияние, или > 4 перекрещивающихся петель на 1 мм

Таблица 3. Различные капиллярные распределения и системы оценки [11]

Исследование	Баллы	Капиллярное распределение/мм
Cheng et al.	Этап А	
	0	Обычное (100%)
	1	Незначительная неравномерность
	Этап В	
	2	Беспорядочное (<50%)
	3	Беспорядочное (>50%)
	Этап С	
	4	Локальная аваскулярность
	5	Увеличенная петля, граничащая с аваскулярностью
6	Полная аваскулярность	
Cutolo et al.	0	Нормальное распределение
	1	Легкая дезорганизация (<33% изменений)
	2	Умеренная дезорганизация (33–66% изменений)
	3	Сильная дезорганизация (>66% изменений)

которое дает начало капиллярным петлям. Кровоток в субкапиллярном сплетении вялый по сравнению с капиллярными петлями, а аномально медленный кровоток делает его еще более видимым [5].

Дистрофические капиллярные петли. Капиллярные петли, которые плохо развиты или деформированы, имеют ненормальный размер и калибр, известны как дистрофические. Они описаны в очень немногих исследованиях [5].

ПОКАЗАНИЯ К КАПИЛЛЯРОСКОПИИ НОГТЕВОГО ЛОЖА

На сегодняшний день ревматологические заболевания считаются основным показанием к капилляроскопии ногтевого ложа. На протяжении многих лет процедура капилляроскопии ногтевого ложа при этих заболеваниях была усовершенствована до та-

Таблица 4. Различные системы оценки аваскуляризации [5, 12]

Баллы	Cutolo et al., Terrerri et al., Kabasakal et al., Ingegnoli et al.	Hofstee et al.
0	Отсутствие аваскулярных участков	–
1	Легкая степень (1–2 аваскулярных участка на 1 мм)	Незначительная (<2 последовательных утрат капилляров)
2	Умеренная (>2 аваскулярных участков на 1 мм)	Умеренная (2–4 последовательные утраты капилляров)
3	Тяжелая (большие и сливающиеся аваскулярные участки)	Тяжелая (>4 последовательных утрат капилляров, или >2 областей с утратой >2 капилляров)

кой степени, что и по сей день ее результаты являются частью диагностических критериев феномена Рейно и системного склероза [5].

Помимо ревматологических заболеваний, изменения капилляров были описаны и у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Опубликованы данные как о морфологических, так и о функциональных изменениях, обнаруженных при капилляроскопии ногтевого ложа: у пациентов с диабетом капилляры более извилистые и расширенные, чем у здоровых лиц контрольной группы. В исследованиях даже сообщалось о корреляции между тяжестью микрососудистых изменений и уровнем метаболического контроля [13].

Аномалии при капилляроскопии ногтевого ложа также были зарегистрированы при акромегалии, гипертиреозе, кардиальном синдроме Х (микрососудистой стенокардии), пролапсе митрального клапана, болезни Крона, артериальной гипертензии, псориазе [5].

Изменения микроциркуляции при проведении капилляроскопии ногтевого ложа встречаются и у детей, страдающих бронхиальной астмой, в том числе имеющих отягощенный аллергоанамнез. В нашем исследовании, включавшем 125 детей в возрасте от 2 до 36 мес, которые перенесли обструктивный бронхит, при капилляроскопии ногтевого ложа выявлены изменение диаметра артериального и венозного отделов капилляров, уменьшение артериоловенолярного коэффициента, увеличение коэффициента поперечной деформации капилляров. Обнаружены и изменения архитектоники капилляров (спиралевидные капилляры, капилляры с однократной перекруткой), отмечено появление экстравазатов [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ряд достижений в области капилляроскопии ногтевого ложа, остается проблемой отсутствие единообразия в ее применении из-за различий этнических групп, типов используемых устройств и оцениваемых параметров. Даже при использовании наилучших устройств видимость может быть снижена из-за пигментированной кожи, и в некоторых случаях даже опытный глаз не может определить изменения капилляроскопической картины. Кроме того, полезность капилляроскопии ногтевого ложа для оценки активности заболевания и корреляции с другими параметрами, связанными с заболеванием, оценивалась лишь в небольшом числе научных источников, которые в основном посвящены заболеваниям соединительной ткани.

Современная медицина уделяет особое внимание ранней диагностике и лечению заболеваний быстрым и неинвазивным способом, поэтому капилляроскопия ногтевого ложа играет важную роль. С увеличением доступности высококачественных микроскопов представляется возможным, что капилляроскопия ногтевого ложа может найти свое место в раннем выявлении, а также в долгосрочном лечении пациентов в ближайшем будущем. Капилляроскопия ногтевого ложа занимает большое место в прогнозировании и профилактике тяжелых осложнений. ■

Литература

1. Cutolo M. Capillaroscopy in rheumatic diseases from the XVIII to the XXI century // Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. Vol. 1 / Ed. by M. Cutolo. Milano : Elsevier, 2010. P. 3–5.
2. Cutolo M., Smith V. Nailfold capillaroscopy // Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management / Ed. by J. Varga. New York : Springer Science Business Media, 2012. P. 331–346.
3. Grover C., Jakhar D. Onychoscopy: a practical guide // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2017. Vol. 83. P. 536.
4. Изменение микроциркуляторного русла при проведении капилляроскопии у детей в зависимости от отягощенного аллергоанамнеза / П.В. Бережанский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31713> (дата обращения: 30.01.2023).
5. Nail-fold capillaroscopy for the dermatologists / C. Grover, D. Jakhar, A. Mishra, A. Singal // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2022. Vol. 88. P. 300–312.
6. Jakhar D., Grover C., Singal A. Nailfold capillaroscopy with USB dermatoscope: a cross-sectional study in healthy adults / Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2020. Vol. 86. P. 33–38.
7. Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy // Best Practice & Research: Clinical Rheumatology. 2013. Vol. 27. P. 237–248.
8. Bhakuni D.S., Vasdev V., Garg M.K. Nailfold capillaroscopy by digital microscope in an Indian population with systemic sclerosis // International Journal of Rheumatic Diseases. 2012. Vol. 15. P. 95–101.
9. Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers / C. Hoerth, M. Kundi, R. Katzenschlager, M. Hirschl // Vasa. 2012. Vol. 41. P. 19–26.
10. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy / F. Ingegnoli [et al.] // Microvascular Research. 2013. Vol. 90. P. 90–95.
11. Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Alterations in capillary morphology are found in mild blood pressure elevation // Journal of Hypertension. 2010. Vol. 28. P. 2258–2266.
12. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment / H.M. Hofstee [et al.] // Rheumatology (Oxford). 2012. Vol. 51. P. 749–755.
13. Nail fold capillaroscopic changes in patients with type 2 diabetes mellitus: an observational, comparative study / D. Jakhar [et al.] // Indian Journal of Medical Specialities. 2020. Vol. 11. P. 28–33.
14. Особенности микроциркуляции детей, перенесших острый обструктивный бронхит / П.В. Бережанский, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.Б. Шубин // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2014. Т. 12, № 2. С. 30–36.

Е.П. Исаева^{1,2}, О.В. Зайцева², Э.Э. Локшина², С.В. Зайцева^{1,2}, О.А. Муртазаева², Н.А. Сирота²,
Е.В. Татарникова¹, Д.А. Понкратов¹, И.В. Зябкин¹

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) НА УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, тревожность, постковидный синдром
Keywords: children, novel coronavirus infection, COVID-19, anxiety, post-COVID syndrome

Резюме. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) – одна из самых актуальных общемировых проблем здравоохранения. Наименее изученной в аспекте отдаленных последствий COVID-19 группой остаются дети. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют от 10 до 18% в структуре инфицированных новым коронавирусом (SARS-CoV-2), хотя эпидемиологическая ситуация постоянно меняется в связи с эволюцией вируса. У многих взрослых пациентов, перенесших COVID-19, некоторые симптомы могут сохраняться длительное время, значительно влияя на качество жизни, работоспособность и усиливая тревожность. Это состояние обозначают термином «постковидный синдром». Исследования по оценке влияния постковидного синдрома на уровень тревожности у детей единичны, а результаты их противоречивы. Цель исследования – изучить уровень тревожности у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Материал и методы. В исследование включено 62 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет, перенесших COVID-19 с легким течением. Наблюдение за детьми после выздоровления длилось от 3 до 12 мес, в среднем 6 мес. Обследование проводилось с использованием общеклинических методов, для оценки уровня тревожности применяли клинико-психологические методики А.М. Прихожан. Результаты. Через 3–12 мес после перенесенного COVID-19 выявлено значительное увеличение частоты жалоб по сравнению с периодом до заболевания. У большинства детей (у 38 (61,3%)) уровень тревожности повысился с низкого до высокого, у 15 (24,2%) – со среднего до высокого, у 7 (11,3%) детей – с низкого до среднего ($p < 0,05$), и только у 2 (3,2%) детей остался без изменений, при этом статистически значимой разницы между мальчиками и девочками выявлено не было. Заключение. После новой коронавирусной инфекции 61,3% детей имеют высокий уровень тревожности. Это свидетельствует о том, что COVID-19 оказывает значительное и продолжительное влияние на психоэмоциональную сферу ребенка.

Summary. The novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic is currently one of the most actual global health problems. Children still remain the least studied group in research of the long-term consequences of COVID-19 in the context of the ongoing COVID-19 pandemic. Current data indicate that children make up 10 to 18% of those infected with the new coronavirus (SARS-CoV-2) although the epidemiological situation is constantly changing due to the evolution of the virus. In many adults, who have had COVID-19, symptoms of the disease can persist for a long time during the post-COVID syndrome, significantly affecting the quality of life, working capacity, increasing the anxiety. Studies in children assessing the impact of coronavirus infection in the post-COVID period on the level of anxiety are isolated and contradictory. Aim: to study the anxiety level in children after a novel coronavirus infection (COVID-19). Materials and methods. The study included 62 children aged 5 to 17 years after a mild COVID-19. The average follow-up period after the disease was 6 months (from 3 to 12 months). The examination included studying clinical data, to assess the level of anxiety used clinical and psychological methods by Prikhozhan. Results. In children 3–12 months after COVID-19, a significant increase in complaints was found compared to the period before the disease. The majority of children (61.3% – 38) showed an increase in anxiety from low to high levels, 15 (24.2%) showed a transition from an average level to a high level of anxiety, 7 (11.3%) of children had a low level of anxiety increased to the average level ($p < 0.05$), only in 2 (3.2%) children the level of anxiety remained unchanged. There was no statistically significant difference among boys and girls. Conclusions. Our study demonstrates that 61.3% of children after COVID-19 have a high level of anxiety, which indicates that the transferred novel coronavirus infection has a significant and lasting impact on the psycho-emotional sphere of the child.

Для цитирования: Влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на уровень тревожности у детей / Е.П. Исаева [и др.] // Практика педиатра. 2023. № 1. С. 39–44.

For citation: Isaeva E.P., Zaytseva O.V., Lokshina E.E. et al. The effect of the novel coronavirus infection (COVID-19) on the level of anxiety in children. Pediatrician's Practice. 2023;(1):39–44. (In Russ.)

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России», г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) – одна из самых актуальных общемировых проблем здравоохранения. Наименее изученной в аспекте отдаленных последствий COVID-19 группой остаются дети. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дети составляют от 10 до 18% в структуре инфицированных новым коронавирусом (SARS-CoV-2) [1, 2], хотя эпидемиологическая ситуация постоянно меняется в связи с эволюцией вируса. У многих взрослых пациентов, перенесших COVID-19, длительное время могут сохраняться некоторые симптомы (в том числе астения, когнитивные и вегетативные расстройства), которые значительно ухудшают качество жизни и работоспособность [3]. Таким образом, появился новый термин – «постковидный синдром/постковидные состояния» (в англоязычной литературе long COVID, ongoing symptomatic COVID-19, post-COVID-19 syndrome, post-acute COVID-19 syndrome).

Постковидный синдром включает в себя состояния и симптомы, которые развиваются на фоне текущего или после перенесенного COVID-19, возникают волнообразно или существуют постоянно и не объясняются подтвержденным альтернативным диагнозом [4–6]. Различают «продолжающийся симптомный COVID-19» (ongoing symptomatic COVID-19) [4], при котором симптомы длятся от 4 до 12 нед, и собственно постковидный синдром, при котором симптомы сохраняются более 12 нед [5, 6]. В международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра появился отдельный код для постковидного синдрома – «U09.9 Состояние после COVID-19».

В систематическом обзоре, посвященном долгосрочным последствиям COVID-19 и обобщившем данные 21 метаанализа (47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет), перечислены 55 долгосрочных эффектов COVID-19, включая симптомы и лабораторные параметры. В данном обзоре изучались эффекты COVID-19, которые наблюдались через 14–110 дней после инфицирования SARS-CoV-2, при этом у 80% пациентов развился один или несколько долгосрочных симптомов, из них пять наиболее распространенных – усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%), одышка (24%) [7].

У детей распространенность постковидного синдрома варьирует значительно – в исследованиях называют цифры от 4 до 66% [8–11]. К факторам риска развития постковидного синдрома у детей относят более старший возраст, женский пол и аллергические заболевания в анамнезе [12]. Данные о частоте и симптома-

тике постковидного синдрома у детей очень различаются. Так, в британском проспективном когортном исследовании проанализированы данные детей 5–17 лет, перенесших COVID-19, и лишь у 1,8 % детей сохранялись симптомы, расцененные как постковидный синдром [13]. В другом исследовании у 8% детей после легкого и бессимптомного течения COVID-19 были выявлены постковидные симптомы (одышка, утомляемость, сыпь или боль в животе и некоторые другие [14]. В московском регионе у детей, переболевших COVID-19, выявлено снижение когнитивных функций примерно на треть, в большей степени у тех из них, у кого имелось снижение памяти, внимания и другие проблемы еще до начала болезни [15]. В Якутске через 6 мес после COVID-19 у 70% детей был выявлен постковидный синдром, среди проявлений которого отмечены частые острые респираторные вирусные инфекции и тонзиллофарингит в последующие 6 мес, утомляемость и слабость, изменение вкуса и обоняния, нарушения сна, отклонения в общеклинических, биохимических анализах и иммунограмме [16]. По данным проспективного когортного исследования с использованием протокола ISARIC (International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium) у 25% детей наблюдались стойкие симптомы через несколько месяцев после госпитализации по поводу COVID-19, среди которых наиболее распространенными были усталость (10,7%), нарушение сна (6,9%) и сенсорные проблемы (изменения вкуса и/или запаха) (5,6%). Множественные симптомы выявлены после COVID-19 у каждого 10-го ребенка, а более старший возраст (6–18 лет) и аллергические заболевания были связаны с более высоким риском обнаружения стойких симптомов и при последующем наблюдении [17].

В большинстве публикаций, посвященных последствиям COVID-19, обращается внимание на то, что когнитивные нарушения при постковидной астении более выражены по сравнению с астенией после других инфекций [18, 19]. Кроме того, в течение 6 мес после COVID-19 высок риск развития неврологических и психических нарушений, что подтверждено результатами когортного исследования с участием 236 379 пациентов, включая детей, перенесших COVID-19, и пациентов контрольной группы, переболевших острыми респираторными вирусными инфекциями. Психоневрологические нарушения выявлены у 1/3 пациентов, наиболее часто встречались тревожность (17,4%), депрессия (17,4%), бессонница (5,4%), аносмия (10%) [20, 21].

Под тревожностью понимается переживание эмоционального дискомфорта, связанное с ожиданием неблагоприятного, предчувствием грозящей опасности. В отличие от страха, который является реакцией на конкретную, реальную опасность, тревогу характеризует переживание неопределенной, диффузной, безобъектной угрозы [22]. На данный момент проведено мало наблюдательных исследований, оценивающих распространенность тревожности в структуре постковидного синдрома у детей, однако ее природа представляется гетерогенной. По-видимому, в одних случаях тревожность можно расценивать как проявление тревожно-депрессивного расстройства, распространенность которого также достаточно высока среди реконвалесцентов COVID-19 и обусловлена воздействием социоэкономических и биологических факторов при наличии индивидуальной предрасположенности [23]. В других случаях тревожность может иметь условно-рефлекторную природу и быть связанной в большей степени с изменением привычного поведения в условиях локдауна, нежели с инфекционным процессом. Возможно и самостоятельное развитие тревожности как следствие перенесенного заболевания или как сочетание последствий заболевания и измененного жизненного уклада. Выяснение структуры тревожных расстройств в условиях пандемии представляется довольно затруднительным. В то же время с практической точки зрения тревожность заслуживает внимания как самостоятельный симптом, снижающий качество жизни пациента независимо от вызвавших его причин и лежащих в его основе патофизиологических механизмов.

Таким образом, в период продолжающейся пандемии COVID-19 ввиду недостатка информации о психологическом статусе (а именно уровне тревожности и качестве жизни) детей и подростков после перенесенного COVID-19, отсутствия четких алгоритмов наблюдения данной группы пациентов особенно актуальными становятся вопросы оптимизации их обследования и наблюдения.

Цель исследования – изучить уровень тревожности у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии включения: возраст от 5 до 17 лет, наличие в анамнезе COVID-19, перенесенного за 3 и более месяца до включения в исследование.

Критерии исключения: наличие тяжелых хронических некомпенсированных заболеваний в анамнезе, срок менее 3 мес после перенесенного COVID-19.

Всего в исследование было включено 62 ребенка (31 мальчик, 31 девочка), преимущественно старше 8 лет: в возрасте от 5 до 7 лет было 7 детей (4 девочки, 3 мальчика), в возрасте от 8 до 17 лет было 54 ребенка (26 девочек, 28 мальчиков). Гендерных различий выявлено не было. Все пациенты перенесли COVID-19 с легким течением.

Дети находились на амбулаторном и стационарном обследовании в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России» в период с января 2021 по май 2022 г.

У всех детей были собраны жалобы, анамнез, проведено общеклиническое обследование, для оценки уровня тревожности до и после заболевания применяли клинико-психологические методики А.М. Прихожан [24] – опросник, выявляющий тревожность как хроническое генерализованное переживание психического или соматического напряжения, проявляющееся в усталости, раздражительности, нетерпеливости, чувстве внутренней скованности, склонности даже по незначительным поводам испытывать приступы сильного страха и беспокойства. Опросник предназначен для детей 8–17 лет и родителей детей 5–7 лет, участвующих в исследовании. Задача пациента и родителя – представить себе каждую описанную ситуацию (себя в этой ситуации), определить, насколько сильную тревогу, беспокойство, страх, опасения она может вызвать, и обвести одну из цифр, соответствующих интенсивности этого чувства.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы StatTech v. 2.8.5. (разработчик ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных и относительных (в %) значений. Сравнение относительных значений при анализе многопольных таблиц сопряженности проведено с помощью критерия χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 3–12 мес после перенесенного COVID-19 значительно увеличилась частота жалоб по сравнению с периодом до заболевания. Нами выявлены следующие симптомы и жалобы: утомляемость – у 32 (51,6%), извращение/потеря обоняния – у 17 (27,4%), нарушение внимания – у 17 (27,4%), нарушение сна – у 14 (22,6%), извращение вкуса – у 11 (17,7%), выпадение волос – у 11 (17,7%), панические атаки – у 3 (4,9%), чувство нехватки воздуха –

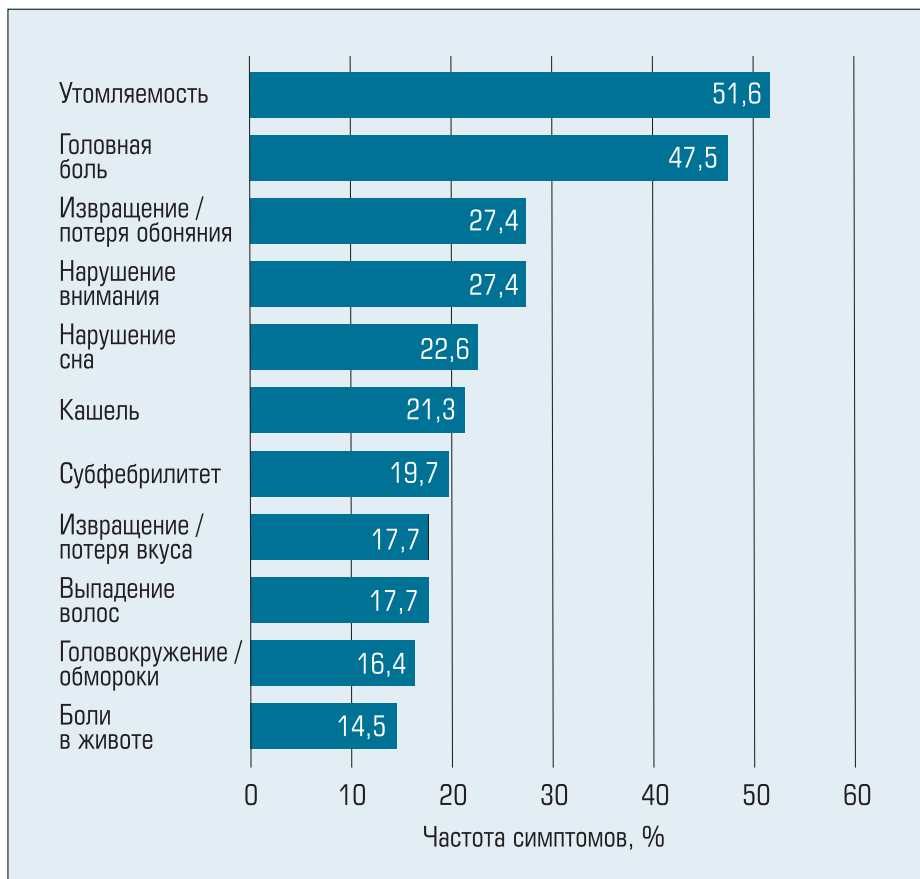


Рис. 1. Симптомы, выявленные у детей через 3–12 мес после COVID-19

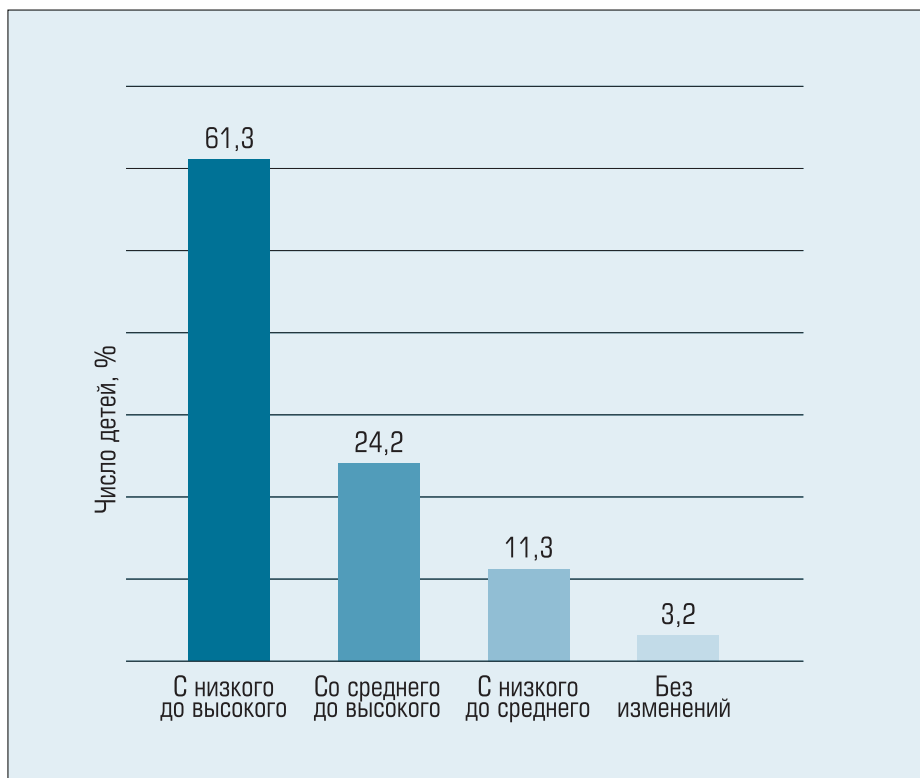


Рис. 2. Доля детей с повышением уровня тревожности после COVID-19

у 3 (4,8%), одышка при физической нагрузке – у 2 (3,3%), нервные тики – у 1 (1,6%) (рис. 1).

Статистически значимых различий в уровне тревожности у мальчиков и девочек не выявлено. У большинства детей (у 38 – 61,3%) уровень тревожности повысился с низкого до высокого, у 15 (24,2%) – со среднего до высокого, у 7 (11,3%) – с низкого до среднего ($p < 0,05$). У 2 (3,2%) детей уровень тревожности остался без изменений (рис. 2).

Таким образом, течение COVID-19 оказывает существенное влияние на психоэмоциональную сферу ребенка, в том числе на уровень тревожности, причем это влияние сохраняется в течение нескольких месяцев. С учетом полученных результатов необходимо проведение дальнейших исследований по оценке психологического статуса детей после COVID-19, как с тяжелым, так и с бессимптомным течением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что COVID-19 у детей протекает в основном в легкой или бессимптомной форме, что обуславливает низкую частоту госпитализаций (<2%) и летальных исходов (<0,03%) [8]. Так, по данным китайских исследователей, легкие формы COVID-19 регистрируются у 55,3% детей, а бессимптомное носительство выявлено у 4,4% [25]. Исследования последних двух лет свидетельствуют о том, что при COVID-19 встречаются различные сочетания соматических, неврологических и психических нарушений, которые могут быть резидуальными симптомами острого периода или возникать после него как постковидный синдром. В связи с этим особое значение приобретает своевременная диагностика заболевания и мониторинг состояния здоровья после перенесенного заболевания.

На сегодняшний день нет единого мнения о происхождении постковидного синдрома, но можно предполагать, что в основе лежит

комплекс иммунных и воспалительных реакций в ответ на инфицирование вирусом SARS-CoV-2, что сопровождается гипоксемией и гипоксией мозга, которые влекут за собой энергодефицит нейронных структур, повреждение нейронов коры, структур головного мозга, а это в свою очередь проявляется в виде вегетативной дисрегуляции, когнитивных и психоэмоциональных расстройств [21].

Меры социальной изоляции, введенные из-за распространения COVID-19, серьезно повлияли на доступность образования и ухода для детей всех возрастов. В большинстве стран был введен карантин, а также другие ограничения, направленные на снижение уровня заболеваемости. Страны вводили серьезные ограничения для профилактики заражения вирусом SARS-CoV-2 с января 2020 г., закрывались образовательные учреждения, детские сады, площадки. В 188 странах школы и детские сады полностью приостановили свою деятельность. Сотни тысяч детей оказались без доступа к образовательным организациям. Однако обеспечить полноценную замену данных организаций практически невозможно, поэтому изучение последствий карантина и факторов, усиливающих и ослабляющих его влияние на психическое развитие детей, становится крайне важным. Особым условием являлась неопределенность сроков окончания карантина и, как следствие, открытия образовательных организаций. Вынужденное нахождение дома детей и родителей повлияло как на взаимоотношения внутри коллективов, так и на семейные отношения. Для семей с детьми карантин означает прекращение посещения учебных заведений, общественных мест, в том числе детских площадок, сужение круга общения, снижение физической активности. Карантин существенно изменил и социальную ситуацию, в которой происходит развитие детей, сократил возможность менять виды деятельности. Есть все основания предполагать, что столь длительное нахождение в условиях социальных ограничений могло повлиять на психическое развитие детей. В различных исследованиях продемонстрировано не только значительное влияние пандемии на психическое состояние детей, но и то, что она неблагоприятно воздействует на развитие детей в будущем, и это воздействие – долгосрочный эффект [21].

Результаты нашего исследования позволили выявить у детей, перенесших COVID-19, высокую частоту когнитивных изменений: нарушения внимания (27%), бессонницы (16,4%), появления панических атак (3,3%). Эмоционально-поведенческие нарушения, вероятно, были последствием постковидного синдрома. Основные выявленные нами симптомы – это смена настроения, раздра-

жительность, плаксивость, нарушения сна, трудности с засыпанием, чувство постоянной тревоги. У большинства детей (61,3%) отмечено повышение уровня тревожности с низкого до высокого, у 24,2% – со среднего до высокого, у 11,3% детей – с низкого до среднего ($p < 0,05$). Только у 3,2% детей, перенесших COVID-19, уровень тревожности остался без изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у большинства детей через полгода после перенесенного COVID-19 выявлено значительное повышение уровня тревожности. Ввиду этого необходимо проведение дальнейших исследований постковидного синдрома у детей как с тяжелым, так и с малосимптомным течением заболевания. Эти дети нуждаются в консультации медицинского психолога и персонализированном решении вопроса о программе реабилитационных мероприятий. ■

Литература

1. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети // Пульмонология. 2020. № 30 (5). С. 609–628.
2. Об особенностях коронавируса у детей в связи с распространением штамма «омикрон». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека». 2022. URL: https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=20722.
3. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and the pathogenic mechanisms involved // Revue Neurologique. 2021. Vol. 72, No. 11. P. 384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE, 2022. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/>
5. ВОЗ. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом дельфийского консенсуса. 6 октября 2021 г. 30 с. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>
6. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-science.htm>
7. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon [et al.] // Scientific Reports. 2021. Vol. 11, No. 1. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
8. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults // Acta Paediatrica. 2020. Vol. 109. P. 1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270.

9. Zimmermann P, Pittet L.F., Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? // *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021. Vol. 40, No. 12. P. e482–e487. DOI: 10.1097/INF.0000000000003328.
10. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study / S.K. Berg [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022. Vol. 6, No. 4. P. 240–248. DOI: 10.1016/S2352-4642.
11. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long COVID: a survey of 510 children / D. Buonsenso [et al.] // *Future Microbiology*. 2022. Vol. 17, No. 8. P. 577–588. DOI: 10.20944/preprints202103.0271.v1.
12. COVID-NET surveillance team. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 states, march 1–July 25, 2020 / L. Kim [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. Vol. 69, No. 32. P. 1081–1088. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e3.
13. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2 / E. Molteni [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021. Vol. 5, No. 10. P. 708–718.
14. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease / D. Say [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021. Vol. 5, No. 6. P. e22–e23.
15. Намазова-Баранова Л.С. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022. № 1. С. 8–14.
16. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021. Т. 111, № 9. С. 35–39.
17. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study / I.M. Osmanov [et al.] // *European Respiratory Journal*. 2022. Vol. 59, No. 2. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021.
18. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / П.Г. Камчатнов, Э.Ю. Соловьёва, Д.Р. Хасанова, В.В. Фатеева // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021. Т. 5, № 4. С. 1–5.
19. Постковидные неврологические синдромы / В.В. Белопазов, Е.Н. Журавлева, Н.П. Нугманова, А.Т. Абдрашитова // *Клиническая практика*. 2021. Т. 12, № 2. С. 69–82.
20. Six-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet [et al.] // *Lancet Psychiatry*. 2021. Vol. 8. P. 416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
21. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 / И.Н. Захарова [и др.] // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022. № 1. С. 8–14. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201515.
22. Большой психологический словарь / Сост. и общ. ред. Б.Г. Мещеряков, В.П. Зинченко. СПб., 2003. Бухаленкова Д.А. Нечаева Д.М. Психическое развитие детей дошкольного и младшего школьного возраста во время пандемии COVID-19 // *Электронный журнал «Современная зарубежная психология»*. 2022. Т. 11, № 2. С. 81–92. URL: https://psyjournals.ru/journals/jmfp/archive/2022_n2/Bukhalenkova_Nechaeva?ysclid=le2sd2otiy992452940.
23. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков. М., 2000. 115 с.
24. Epidemiology of COVID-19 among children in China / Y. Dong [et al.] // *Pediatrics*. 2020. Vol. 145, No. 6. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

Оценка уровня 25-гидроксивитамина D для прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Высказываются различные мнения о взаимосвязи дефицита витамина D и развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Н. Yu et al. провели исследование с целью определения распространенности дефицита витамина D (оцениваемого по уровню 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в пуповинной крови) у недоношенных детей на северо-востоке Китая, а также с целью оценки способности данного маркера прогнозировать развитие БЛД.

Ретроспективно были проанализированы клинические данные недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и уровнем 25(OH)D в пуповинной крови.

Младенцы были разделены на группы в зависимости от содержания 25(OH)D в пуповинной крови и наличия диагноза БЛД. Для оценки факторов риска развития БЛД использовалась логистическая регрессия и построена номограмма. С целью определения

оптимального для прогнозирования БЛД порога концентрации 25(OH)D в пуповинной крови использовался ROC-анализ.

Всего в исследование было включено 267 недоношенных детей, из которых у 225 (84,3%) был выявлен дефицит витамина D, а у 134 (50,2%) была диагностирована БЛД. Частота БЛД была ниже в группе детей с уровнем 25(OH)D более 20 нг/мл, чем в других группах ($p = 0,024$). Младенцы с БЛД имели более низкие уровни 25(OH)D в пуповинной крови, чем дети без БЛД (11,6 и 13,6 нг/мл соответственно, $p = 0,016$). При анализе методом многомерной логистической регрессии оказалось, что независимыми факторами риска развития БЛД были уровень 25(OH)D (отношение шансов (ОШ) 0,933, 95% ДИ 0,891–0,977), гестационный возраст (ОШ 0,561, 95% ДИ 0,425–0,740), респираторный дистресс-синдром (ОШ 2,989, 95% ДИ 1,455–6,142) и пневмония (ОШ 2,546, 95% ДИ 1,398–4,639). На основе этих

четырёх факторов риска была создана прогностическая номограмма, которая имела C-индекс 0,814.

ROC-анализ показал, что оптимальное пороговое значение 25(OH)D для прогнозирования БЛД составляет 15,7 нг/мл (AUC 0,585, 95% ДИ 0,523–0,645, $p=0,016$), чувствительность метода – 75,4%, специфичность – 42,9%.

Таким образом, уровень 25(OH)D в пуповинной крови менее 15,7 нг/мл позволяет прогнозировать развитие БЛД. Номограмма, представленная в данном исследовании, может помочь педиатрам более эффективно и легко прогнозировать риск развития БЛД.

Источник: Yu H., Fu J., Feng Y. Utility of umbilical cord blood 25-hydroxyvitamin D levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with very low and extremely low birth weight // *Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. P. 956952. DOI: 10.3389/fped.2022.956952.

Материал переведен
и подготовлен А.А. Худяковой

ГАЛАВИТ® ВОССТАНАВЛИВАЕТ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

ГАЛАВИТ®

ПОВЫШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ВИРУСНОЙ
И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹

ПРЕДУПРЕЖДАЕТ РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ¹

СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ¹



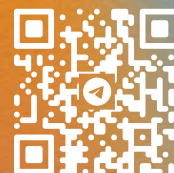
6+

ДЛЯ ДЕТЕЙ С 6 ЛЕТ

1. Попов Н. Н., Савво А. Н., Колиушко Е. Г. Эффективность применения иммуномодуляторов Галавит и Рибомунил в лечении детей с частыми заболеваниями лор-органов, сопровождающимися синдромом лимфоаденопатии. Экспериментальная и клиническая медицина 2010; 4 (49): 107-112.

Р N000088/02; ЛСР-002796/10. ООО «Сэлвим». Информация предназначена для медицинских работников. Реклама

GALAVIT.RU



ОРДИНАТОРСКАЯ
СЭЛВИМ



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Все статьи, опубликованные в журнале,
также доступны на сайте о лекарствах **MEDI.RU**.

Предлагаем бесплатно подписаться
на электронную версию журнала «Практика педиатра»
с помощью QR-кода (ниже)
или на странице [www.medi.ru / pp](http://www.medi.ru/pp).



А.И. Асманов, канд. мед. наук, Н.Д. Пивнева, канд. мед. наук, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

МУКОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: синусит, бронхит, пеларгония сидовидная, фитотерапия

Keywords: sinusitis, bronchitis, pelargonium sidoides, phytotherapy

Резюме. В течение последнего десятилетия отмечается неуклонный рост частоты респираторных заболеваний во всем мире и, в частности, в России. Проблемами современной терапии острых воспалительных заболеваний дыхательных путей являются нерациональное назначение препаратов и полипрагмазия. Тенденции современной фарминдустрии приводят к необоснованному назначению антибактериальных препаратов, в том числе и при вирусных инфекциях, доля которых в структуре заболеваемости составляет до 97%. Во многих случаях назначается более 5 препаратов при одном заболевании. С позиций современной доказательной медицины использование средств природного происхождения на основе растительного сырья обеспечивает безопасность и отсутствие выраженных побочных эффектов, а комплексное воздействие на различные звенья воспалительного процесса позволяет использовать один препарат в лечении заболевания. Экстракт пеларгонии сидовидной входит в рекомендации Минздрава России как препарат для лечения острых синуситов и бронхитов. В данном обзоре представлены результаты многочисленных отечественных и зарубежных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность исследований экстракта пеларгонии сидовидной, и определены основные клинические ситуации, в которых его применение наиболее целесообразно: при лечении заболеваний лор-органов, инфекций верхних дыхательных путей и бронхита у взрослых и у детей. Экстракт обладает выраженным политропным действием: противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим, муколитическим, противовоспалительным, антиоксидантным, цитопротекторным. Препарат способен не только в короткие сроки минимизировать симптомы воспаления, но и оказать муколитическое действие, что позволяет в значительной степени сократить длительность заболевания и ускорить восстановление функций органов верхних дыхательных путей.

Summary. Over the past decade, there has been a notable increase in the frequency of respiratory diseases around the world and particularly in Russia. The problems of modern therapy of acute inflammatory diseases of the respiratory tract are irrational drug prescription and polypragmasia. Some trends in modern pharmaceutical industry lead to unjustified prescription of antibacterial drugs, including patients with viral infections, majority of which is up to 97% or more than 5–6 drugs per disease. From the standpoint of modern evidence-based medicine, it is known that the use of natural products based on herbal components ensures safety and absence of most common side effects, and comprehensive effect on various steps of the inflammatory process allows to use these drugs as monotherapy in many cases. The extract of *Pelargonium sidoides* is included in guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation as a drug for the treatment of acute sinusitis and bronchitis. Objectives – a review of studies focusing on the use of extract to determine the main clinical situations in which its use is most appropriate. The article presents the results of numerous domestic and foreign randomized placebo-controlled studies demonstrating its high efficacy and safety of *Pelargonium sidoides* in the treatment of ENT diseases, upper respiratory tract infections and bronchitis not only in adults but also in children. The article also determines the main clinical situations in which its use is most appropriate. Based on analyzed and presented material, the authors concluded that the use of *Pelargonium sidoides*-based drugs in the treatment of acute respiratory infection is effective and safe. Extract has demonstrated polytropic effect: antiviral, antibacterial, immunomodulatory, mucolytic, anti-inflammatory, antioxidant, cytoprotective. The drug is able to reduce not only symptoms of inflammation in the shortest possible time, but also to have an antiviral and mucolytic effect, which significantly reduces duration of the disease and improves functions of the upper respiratory tract organs.

Для цитирования: Асманов А.И., Пивнева Н.Д. Мукоактивные препараты растительного происхождения в профилактике и терапии заболеваний лор-органов и дыхательных путей у детей // Практика педиатра. 2023. № 1. С. 47–50.

For citation: Asmanov A.I., Pivneva N.D. Mucoactive preparations of plant origin in the prevention and therapy of diseases of the ENT organs and respiratory tract in children. // *Pediatrician's Practice*. 2023;(1):47–50. (In Russ.)

В современном мире происходит стремительный прогресс в создании и внедрении в практическое здравоохранение огромного количества лекарственных препаратов, которые, с одной стороны, способны излечить пациента и/или улучшить его состояние, а с другой – нанести значительный вред здоровью. Стремление повысить эффективность лечения, помочь пациенту излечиться от всех развившихся у него заболеваний неизбежно приводит к назначению большого количества лекарственных средств – полипрагмазии (*polypragmasia*, от греч. *poly* – «много», *pragma* – «предмет, вещь») [1].

В то же время полиэтиологичность группы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), высокая восприимчивость населения к респираторным вирусам и их повсеместное распространение обуславливают высокую социально-экономическую нагрузку на системы здравоохранения всех стран. В среднем в мире взрослый человек ежегодно болеет острыми респираторными заболеваниями 2–4 раза, дошкольники – от 6 до 10 раз в год, а школьники – до 12 раз [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 1 млрд человек ежегодно заболевают гриппом [3] и 290–650 тыс. человек умирают от него [4]. За последние 5 лет в Российской Федерации, по данным государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения», экономический ущерб только от ОРВИ увеличился. Как и в предыдущие годы, среди острых и впервые выявленных инфекционных заболеваний в 2021 г. наибольшую экономическую значимость имели острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации [5].

В последнее время наблюдается тенденция к росту числа пациентов с полипрагмазией. Так, по данным эпидемиологического анализа амбулаторных карт 180 815 пациентов в Шотландии установлено, что лицам в возрасте 18 лет и старше в 16,9% случаев одновременно назначается от 4 до 9 лекарственных средств, в 4,6% – 10 и более. Рост полипрагмазии отмечен зарубежными авторами при анализе 311 811 амбулаторных карт в период с 1995 по 2010 г. За анализируемый период частота назначения 5 препаратов и более увеличилась с 11,4% в 1995 г. до 20,8% в 2010 г., а 10 препаратов и более – с 1,7 до 5,8% [6].

Известно, что большое количество одновременно назначаемых лекарственных средств является самым сильным фактором риска развития нежелательных реакций, так как возрастает частота лекарственных взаимодействий. По данным научной литературы, при использовании 5 препаратов и менее частота нежелательных реакций не превышает 5%, а при применении 6 и более она резко увеличивается – до 25% [7].

Острый синусит – распространенное осложнение ОРВИ, однако точных данных о частоте этого заболевания нет. Во многом это связано со сходством симптоматики ОРВИ, синусита, аллергического ринита,

других заболеваний дыхательной системы [8]. Острый синусит диагностируется у 6–10% пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью к врачам общей практики, оториноларингологам, педиатрам [9]. Во многих исследованиях сделан акцент на том, что медикаментозное лечение даже при легких проявлениях риносинусита рекомендовали 87% врачей общей практики, 83,9% отоларингологов и 70% педиатров. Препаратами выбора при лечении были антигистаминные средства (39,2% всех назначений), назальные деконгестанты (33,6%) и антибиотики (29,5%); при умеренном и тяжелом течении острого синусита – антибактериальные препараты (45,9 и 60,3% всех назначений соответственно).

В России ведется активная работа по сокращению случаев полипрагмазии в медицинской практике. В п. 6 приказа Минздрава России № 575н от 2 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “клиническая фармакология”» написано, что в случае одномоментного назначения больному 5 и более лекарственных препаратов или более 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии) лечащий врач (врач-специалист, участковый терапевт или педиатр, врач общей практики (семейный врач)) должен принять решение о направлении больного на консультацию к клиническому фармакологу [10].

На данный момент принято считать, что 90% воспалительных заболеваний дыхательных путей имеют вирусную этиологию [1]. Несмотря на это, чрезвычайно распространено нерациональное использование антибиотиков. Имеются данные о том, что около 86,6% семей в России принимают антибиотики без рекомендаций терапевта; в большинстве случаев такое самолечение происходит при острой инфекции дыхательных путей и кашле [11]. Последствия чрезмерного применения антибиотиков хорошо известны, наиболее грозное из них – развитие устойчивости бактерий к антибиотикам – является актуальной проблемой для многих стран, в том числе для России [12].

Существующая на сегодня проблема полипрагмазии и антибиотикорезистентности у пациентов с воспалительными заболеваниями дыхательных путей, особенно при наличии сопутствующей патологии, диктует необходимость поиска новых подходов к терапии с использованием эффективных препаратов, проверенных временем, комплексно воздействующих на патогенез заболевания и не вызывающих осложнений и нежелательных явлений.

Все больше распространение при лечении заболеваний дыхательных путей получает фитотерапия. На настоящий момент около 60% рынка лекарственных препаратов в России представлено фитопрепаратами [13]. В клинических рекомендациях Минздрава России по лечению острого риносинусита (2021) отмечено, что лю-

бому пациенту с этим заболеванием при отсутствии противопоказаний могут быть назначены средства растительного происхождения с доказанным противовоспалительным и муколитическим действием с целью ускорения разрешения симптомов заболевания (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 3). В комментарии к этому пункту эффективными препаратами с выраженным секретолитическим, секретомоторным и противовоспалительным действием для лечения острого риносинусита назван в том числе экстракт корней пеларгонии сидовидной (EPs 7630). Он оказывает секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное, противоотечное, умеренное антибактериальное и противовирусное действие [14].

В научной литературе, посвященной анализу результатов использования лекарственных средств растительного происхождения при патологии лор-органов, отмечено, в частности, положительное влияние пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*) на активность воспалительного процесса в начальных отделах респираторного тракта. Следует отметить, что экстракт из ее корней (EPs 7630) для лечения заболеваний лор-органов в настоящее время используется достаточно широко [15]. Фармакологические эффекты EPs 7630 – умеренно выраженная прямая антибактериальная активность и заметные иммуномодулирующие свойства. Отмечается, в частности, способность EPs 7630 снижать степень адгезии бактерий к интактным эпителиальным клеткам, а также ингибировать внутриклеточную инвазию бета-гемолитического стрептококка группы А и, таким образом, предупреждать бактериальную колонизацию и развитие инфекции/суперинфекции [16]. Подчеркивается, что антиадгезивный механизм может вносить вклад в противоинфекционную активность EPs 7630 уже на ранней стадии инфекционного воспаления [17]. Выявлено прямое действие EPs 7630 на ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий [18]. В частности, все потенциально активные компоненты *Pelargonium sidoides* проявляют антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитического стрептококка, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* при минимальной ингибирующей концентрации 200–1000 мкг/мл. Полученные результаты создают рациональную основу для традиционного использования названного вида пеларгоний [19].

Антиадгезивное действие EPs 7630 может оказывать противоинфекционную активность на ранней стадии воспалительного процесса [20]. Фармакологические эффекты EPs 7630 характеризуются умеренно выраженной прямой антибактериальной активностью и заметными иммуномодулирующими свойствами [21]. Выявлены прямые антибактериальные свойства EPs 7630 в отношении ряда грамположительных и гра-

мотрицательных бактерий [22]. Показано, что все потенциально активные компоненты *Pelargonium sidoides* проявляют активность и в отношении респираторных вирусов (в том числе COVID-19), которые и являются возбудителями острых бронхитов и синуситов [23].

Результаты проспективного исследования свидетельствуют о наличии модулирующих эффектов EPs 7630 в отношении продукции хемокинов, регулирующих функцию нейтрофилов и моноцитов в слизистой оболочке носа пациентов с острым синуситом. В частности, было показано, что после терапии EPs 7630 произошло увеличение содержания в назальном секрете MCP-1, IP-10 и MIP-1 β и значительное снижение уровней MIP-1 α , ENA-78, GRO α и IL-8. Авторы полагают, что снижение концентрации нейтрофильных хемокинов под действием *Pelargonium sidoides* приводит к снижению продукции протеаз нейтрофилов, увеличивающих проницаемость слизистой оболочки, что способствует стабилизации и повышению устойчивости эпителия слизистой оболочки носа к бактериальной инфекции. Перечисленные эффекты коррелировали с положительной динамикой клинических проявлений острого синусита [24].

В экспериментальных условиях продемонстрированы противовоспалительные свойства *Pelargonium sidoides* (в комбинации с другим лекарственным растением – *Coptis chinensis*), связанные со снижением продукции провоспалительных медиаторов (NO, PGE2, TNF- α , IL-1 β и IL-6), подавлением передачи сигналов NF- κ B в LPS-индуцированные клетки RAW 264.7, ингибированием процессов дегрануляции тучных клеток [25].

При анализе проведенных за последнее десятилетие исследований можно отметить высокую эффективность *Pelargonium sidoides* при лечении заболеваний дыхательных путей (bronхитов и синуситов) у детей. Авторы положительно отзываются не только об эффективности препарата, но и о его переносимости, а также констатируют высокую комплаентность пациентов [25–27].

Представленные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время борьба с полипрагмазией является одной из важных задач при оказании медицинской помощи пациентам с заболеваниями дыхательных путей. Формирование антибиотикорезистентности микробиоты и нерациональное назначение лекарственных средств становятся большей угрозой в современном мире, чем сами заболевания. Преодолеть эти проблемы необходимо во всех отраслях здравоохранения. Применение фитопрепаратов позволяет оказывать комплексное воздействие на различные звенья воспалительного процесса, избежать назначения нескольких препаратов. Противоинфекционное воздействие препаратов экстракта из корней *Pelargonium sidoides* позволяет не назначать антибактериальные препараты при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. ■

Литература

- Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычев, В.А. Отделенов, Н.М. Краснова, Е.С. Ильина // *Терапевтический архив*. 2016. № 12. С. 94–102.
- Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study / T. Shi [et al.] // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 946–958.
- Каложин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. 144 с.
- ВОЗ. Каждый год от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом, умирает до 650 тысяч человек. 13.12.2017. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
- Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population / R. Payne [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. Vol. 70, No. 5. P. 575–581. DOI: 10.1007/s00228-013-1639-9.
- Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions // *Expert Opinion on Drug Safety*. 2012. Vol. 11, No. 1. P. 83–94. DOI: 10.1517/14740338.2012.631910.
- Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study / R. Hoffmans [et al.] // *BMC Family Practice*. 2015. Vol. 16. P. 120. DOI: 10.1186/s12875-015-0332-8.
- A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians / D.Y. Wang [et al.] // *Rhinology*. 2011. Vol. 49, No. 3. P. 264–271. DOI: 10.4193/Rhino10.169.
- Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология». URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5534-prikaz-minzdrava-rossiit-2-noyabrya-2012-g-575n>
- Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs / H. Hanberger [et al.] // *Journal of Hospital Infection*. 2001. Vol. 48, No. 3. P. 161–176.
- The inventory of antibiotics in Russian home medicine cabinets / L.S. Stratchounski [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. 2003. Vol. 37, No. 4.
- Куркин В.А. Место и роль современной фармакогнозии как науки учебной дисциплины в фармацевтическом образовании // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 4–3. С. 676–679.
- Овчинников А.Ю., Колбанова И.Г. Возможности фитотерапии в лечении больных полипозно-гнойным риносинуситом при индивидуальной непереносимости антибиотиков // *Дыхание & пульмонология и оториноларингология*. 2013. № 1. С. 21–24.
- Клиническая эффективность *Pelargonium sidoides* – EPs 7630 в комплексной терапии детей с хроническим аденоидитом, перенесших аденоотомию / А.И. Крюков [и др.] // *Медицинский совет*. 2017. № 16. С. 28–32.
- Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro / A. Conrad [et al.] // *Phytomedicine*. 2007. Vol. 14, Suppl. 6. P. 52–59. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.11.018.
- Kolodziej H., Kiderlen A.F. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs 7630 // *Phytomedicine*. 2007. Vol. 14, Suppl 6. P. 18–26. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.11.020.
- Investigation of antibacterial and antiinflammatory activities of proanthocyanidins from *Pelargonium sidoides* DC root extract / A. Jekabsone [et al.] // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, No. 11. P. 2829. DOI: 10.3390/nu11112829.
- Kayser O., Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme* // *Planta Medica*. 1997. Vol. 63, No. 6. P. 508–510. DOI: 10.1055/s-2006-957752.
- Combination of *Pelargonium sidoides* and *Coptis chinensis* root inhibits nuclear factor kappa B-mediated inflammatory response in vitro and in vivo / S.M. Park [et al.] // *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 20. DOI: 10.1186/s12906-018-2088-x.
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W.J. Fokkens [et al.] // *Rhinology*. 2020. Vol. 58, No. 29. P. 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
- Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells / A. Janecki [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. 2011. Vol. 133, No. 1. P. 147–152. DOI: 10.1016/j.jep.2010.09.018.
- Antioxidant and antimicrobial properties of *Pelargonium sidoides* DC and lactoferrin combination / M. Terlizzi [et al.] // *Bioscience Reports*. 2020. Vol. 40, No. 11. DOI: 10.1042/BSR20203284.
- Effects of *Pelargonium sidoides* extract on chemokine levels in nasal secretions of patients with non-purulent acute rhinosinusitis / A. Perić [et al.] // *Journal of Drug Assessment*. 2020. Vol. 9, No. 1. P. 145–150. DOI: 10.1080/21556660.2020.1838176.
- Antiviral and immunomodulatory effects of *Pelargonium sidoides* DC. Root Extract EPs® 7630 in SARS-CoV-2-infected human lung cells / J. Papias [et al.] // *Front Pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.757666. Erratum in: *Front Pharmacology*. 2021. Vol. 12.
- Careddu D., Pettenazzo A. *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children // *International Journal of General Medicine*. 2018. Vol. 11. P. 91–98. DOI: 10.2147/IJGM.S154198.
- Комплексная оценка эффективности применения экстракта пеларгонии сидовидной у детей с острыми респираторными инфекциями, осложненными острым бронхитом / Г.В. Санталова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012. № 6.
- Клинические рекомендации «Острый синусит». 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2.

И.М. Османов¹, д-р мед. наук, профессор, Л.Н. Мазанкова^{1,2}, д-р мед. наук, профессор,
С.Н. Борзакова¹⁻³, к.м.н., А.В. Винокуров³, канд. мед. наук

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИНТЕРФЕРОНОВ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Ключевые слова: интерфероны, цитокины, классификация, механизм действия, фармакокинетика, IFN α , IFN β , IFN λ , зарегистрированные лекарственные препараты, пэгилированные интерфероны, интерферон α -2b «ВИФЕРОН®», лечение COVID-19 у детей

Keywords: interferons, cytokines, classification, mechanism of action, pharmacokinetics, IFN α , IFN β , IFN λ , registered drugs, pegylated interferons, interferon α -2b VIFERON®, treatment of COVID-19 in children

Резюме. Статья посвящена основным направлениям использования интерферонов для лечения различной патологии у детей. Приводятся важные, с точки зрения практического применения, сведения о классификации, методах получения, механизмах действия интерферонов. Рассмотрены основные группы применяемых у детей лекарственных препаратов, разработанных на основе различных типов интерферонов и зарегистрированных в Российской Федерации. Представлены данные о фармакодинамике и способах их введения. Описано применение препаратов при острых инфекционных заболеваниях, включая интерферонотерапию COVID-19 у детей. Обсуждаются особенности одного из наиболее широко применяемых у детей препаратов интерферона α -2b – «Виферон®». Обобщен собственный опыт его применения для лечения новой коронавирусной инфекции у детей в условиях стационара. Рассмотрены ближайшие задачи по совершенствованию терапии препаратами интерферонов у детей, а также основные направления модификации и разработки новых лекарственных средств с применением методов молекулярной биологии и биотехнологии.

Summary. The article is devoted to the main directions of the use of interferons for the treatment of various pathologies in children. Important, from the point of view of practical application, information about the classification, methods of obtaining, mechanisms of action of interferons is given. The main groups of drugs used in children, developed on the basis of various types of interferons and registered in the Russian Federation, are considered. Data on pharmacodynamics and methods of their administration are indicated. A review of the use of drugs in acute infectious diseases, including interferon therapy for COVID-19 in children, is presented. The features of one of the most widely used in children drug interferon α -2b – VIFERON® are discussed. The author's own experience of its use for the treatment of a new coronavirus infection in children in a hospital setting is presented. The immediate tasks for improving the therapy with interferon preparations in children, as well as the main directions for the modification and development of new drugs using the methods of molecular biology and biotechnology, are considered.

Для цитирования: Актуальные аспекты применения лекарственных препаратов на основе интерферонов в практике педиатра / И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, С.Н. Борзакова, А.В. Винокуров // Практика педиатра. 2023. № 1. С. 51–61.

For citation: Osmanov I.M., Mazankova L.N., Borzakova S.N., Vinokurov A.V. Topical aspects of the use of interferon-based drugs in pediatrician's practice. *Pediatrician's Practice*. 2023;(1):51–61. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Препараты на основе интерферонов получили широкое распространение в отечественной педиатрической практике, прежде всего для лечения инфекционных заболеваний. Последние годы они неизменно побеждают в одной или нескольких номинациях ежегодной российской премии в области фармации и медицины Russian Pharma Awards, а в 2019 г. заняли все три призовых места в номинации «самый назначае-

мый противовирусный препарат для лечения ОРВИ у детей с первых дней жизни» [1].

Данные лекарственные препараты широко применяются при вирусных заболеваниях, когда идентификация возбудителя не проводится или не представляется возможной, а также когда не разработаны специфические лекарственные препараты или их применение связано с риском причинения существенного вреда здоровью.

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», г. Москва

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»

Пандемия новой коронавирусной инфекции значительно увеличила популярность препаратов на основе рекомбинантного интерферона в педиатрической практике. Эти лекарственные средства были включены в последние рекомендации по терапии новой коронавирусной инфекции у детей [2, 3].

Другая область применения интерферонов – терапия вялотекущих, рецидивирующих и персистирующих инфекционных заболеваний. Показаниями к назначению препаратов на основе интерферонов являются также некоторые онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния, прогрессирующие заболевания нервной системы.

Спектр заболеваний и клинических состояний, при которых возможно использование данной группы препаратов, стремительно расширяется. Однако эффективное и безопасное проведение интерферонотерапии связано с соблюдением ряда правил, которые позволяют выбрать необходимые лекарственные формы, оптимальные сроки и пути введения, а также избежать возможных осложнений. Обзор актуальных источников информации об этом, по мнению авторов, будет полезен для практических врачей.

ОТКРЫТИЕ И ПОЛУЧЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВ

Интерфероны – общее название группы белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса, на некоторые бактериальные вещества и на низкомолекулярные химические соединения. Этот класс белков случайно открыли в 1957 г. вирусологи Алик Айзекс (A. Isaacs) и Жан Линдеманн (J. Lindemann) [4]. У них возникла проблема при проведении научного эксперимента на мышах, которые не заболевали при заражении вирусом. Поиск причин позволил выявить белковую субстанцию, которая синтезировалась в организме мышей в результате предшествующего заражения другим вирусом.

На протяжении многих лет основным поставщиком человеческого интерферона по всему миру являлась исследовательская лаборатория в Финляндии, производившая лейкоцитарный интерферон, преимущественно интерферон α , путем стимуляции лейкоцитов крови вирусом Сендай. Затем компания Wellcome Research Laboratories научилась получать большое количество этого интерферона из лимфоцитов, которые выращивались в суспензии уже в промышленных масштабах [5].

В 1980-х гг. был совершен прорыв в производстве интерферона. Компании Biogen в Швейцарии и Genentech в США создали технологию синтеза рекомбинантного интерферона с помощью кишечной палочки, внедрив в нее ген интерферона, что позволило увеличить объем выработки и производить интерфероны любого типа, а себестоимость производства сократилась примерно в 100 раз [5].

Таким образом, в зависимости от способа получения интерфероны разделяются на:

- лейкоцитарные – получаемые из донорской крови человека и животных после воздействия на нее вирусами;
- лимфобластоидные – выделяемые из культуры лимфобластных клеток, которые обрабатывают веществами, стимулирующими иммунный ответ;
- рекомбинантные – производимые методом генетической рекомбинации (молекулярной биотехнологии) из культуры клеток бактерий или грибов, в которые специально внедрили участок человеческого гена. Это значительно удешевляет производство и сводит к нулю вероятность передачи какой-либо инфекции от донора.

При первых двух способах производства получается смесь нескольких белковых молекул. Метод генетической рекомбинации позволяет синтезировать однотипные по составу и структуре молекулы, которые могли быть детально изучены. Среди рекомбинантных человеческих интерферонов в настоящее время выделяют 3 типа, которые классифицируют на основе взаимодействия со специфическими рецепторами, последовательности нуклеотидов, строения и физико-химических свойств [6, 7].

Некоторые характеристики основных групп интерферонов представлены в табл. 1.

К I типу относят следующие интерфероны: α , β , ω , κ , ϵ , ζ , τ , δ , ν . Они распознаются и связываются рецептором, образованным двумя пептидами, IFN- α R1 и IFN- α R2. К представителям интерферонов II типа относится интерферон γ . Он связывается с рецептором, состоящим из цепей IFNGR-1 и IFNGR-2. В 2003 г. выделены интерфероны III типа (IFN- λ), которые включают 4 семейства молекул. Они действуют на рецепторы, образованные субъединицами IFN- λ R1 и IL-10R2 [8–11]. Каждый вид и разновидность интерферонов кодируется отдельным геном. Некоторые гены существуют в нескольких аллелях, которым соответствуют изоформы интерферонов (например, IFN α 2a, IFN α 2b, IFN α 2c) [12–14].

Для изменения фармакокинетических свойств лекарственного препарата полученные белковые молекулы химически модифицируют. Так, пэгилированные интерфероны представляют собой белки, химически связанные с полиэтиленгликолем. Активно проводятся клинические испытания химически модифицированных молекул интерферонов для повышения их эффективности при лечении отдельных заболеваний (NCT04638439, NCT04380545).

Разработаны и широко применяются комбинированные препараты на основе интерферонов и вспомогательных лекарственных средств, усиливающих основные лечебные эффекты интерферонов, улучшающих их биодоступность и снижающих риск побочных эффектов. Ярким примером такого препарата служит «Виферон»®.

Таблица 1. Характеристика интерферонов (по А.А. Ярилину [10] с изменениями [11])

Название	Локализация гена	Молекулярная масса, кДа	Клетки-продуценты	Клетки-мишени
Тип I – рецепторы IFN-αR1 и IFN-αR2				
IFNα (1, 2, 4-8, 10, 13, 14, 16, 17, 21)	9p (23 гена)	19–26	Лейкоциты периферической крови, плазматоидные дендритные клетки, макрофаги, стромальные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, эозинофилы, Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, фибробласты, инфицированные клетки
IFNβ	9p	20	Фибробласты, эпителиальные клетки, плазматоидные дендритные клетки, макрофаги, стромальные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, фибробласты
IFN ω, κ, ε, ζ, τ, δ, ν	9p	22,3–24,4	Клетки плаценты, кератиноциты, плазматоидные дендритные клетки, макрофаги	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, фибробласты
Тип II – рецепторы IFNGR-1 и IFNGR-2				
IFNγ	12q	20–23	Th1-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, γδ-Т-клетки, NK-клетки, NTK-клетки	Макрофаги, нейтрофилы, В-клетки, эндотелиальные клетки, Th2-клетки
Тип III – рецепторы IFN-λR1 и IL-10R2				
IFNλ (1, 2, 3, 4)	19q	21,9–22,3	Плазматоидные дендритные клетки, макрофаги	Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, фибробласты, эпителиоциты бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, гепатоциты

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Механизмы действия интерферонов в организме сложны, многообразны, включают в себя множество биологических эффектов, которые специфичны для каждого типа молекул. Наиболее изученным свойством интерферонов является их способность препятствовать размножению вирусов. Основными противовирусными протективными внутриклеточными факторами являются белки-интерфероны I типа (α, β) и III типа (λ), которые продуцируются ядерными клетками человеческого организма в ответ на внедрение чужеродной генетической вирусной информации. Их активность основана на индукции и регуляции механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Связываясь с трансмембранными рецепторами, интерфероны активируют сигнальные пути JAK-STAT (янус-киназа-сигнальный преобразователь и активатор транскрипционного белка) в сочетании с другими клеточными элементами (факторами регуляции интерферона), что приводит к индукции сотен интерферонстимулированных генов для достижения клеткой состояния устойчивости к вирусам. В результате защитного действия интерферонов прекращается связывание вируса с клетками и проникновение вирусных частиц в клетки, подавляется выход из клетки нуклеокапсида оболочки вируса. Нарушение процессов транскрипции и трансляции структурных белков препятствует образованию вирионов или выделению вирусов и, как следствие, приводит к деградации вирусной мРНК. Кроме того, интерферон лимитирует распространение вирусных частиц путем активации белка p53, что ведет к апоптозу инфицированной клетки.

Интерфероны способны подавлять размножение клеток, оказывать регулирующее воздействие на иммунные процессы. Интерфероны активируют антигенпрезентирующие функции макрофагов, усиливают экспрессию антигенов гистосовместимости I класса на поверхности клеток [15], усиливают син-

тез цитокинов и активность натуральных киллеров (НК-клеток) и дендритных клеток [16].

Интерфероны II типа (γ) стимулируют активность и выживаемость фагоцитов, управляют развитием клеток приобретенного (адаптивного) иммунитета; усиливают экспрессию антигенов гистосовместимости II класса, иницируют и регулируют противовирусные процессы иммунной памяти при повторной встрече с инфекцией [17–19].

Образование интерферонов в организме могут стимулировать не только интактные вирусы, но и другие агенты, например некоторые инактивированные вирусы, их частицы, двухцепочечные РНК, синтетические двухцепочечные олигонуклеотиды и бактериальные эндотоксины. Это позволяет рассматривать их как иммуномодулирующие препараты широкого спектра действия, применение которых может быть эффективно при ряде онкологических, аутоиммунных и аллергических заболеваний, состояний, обусловленных хроническими инфекционными процессами, системным воспалением.

ИНТЕРФЕРОНСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Использование интерферонов в качестве лекарственных препаратов было затруднено практически до 1970-х годов, когда были разработаны методики их промышленного получения и высококачественной очистки [20]. Изобретение технологии получения рекомбинантного интерферона дало возможность производить интерфероны любого типа в необходимом количестве, что создало предпосылки для их широкого применения.

Специфическая фармакологическая активность является основным показателем клинических свойств препаратов интерферона и выражается в международных единицах (МЕ). Метод ее определения основан на способности интерферона защищать культуру клеток

Таблица 2. Препараты на основе интерферонов для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения

МНН / действующее вещество	Торговое наименование	Лекарственная форма	Держатель РУ	Страна держателя РУ	Номер РУ
Пэгинтерферон альфа-2а	Пегасис	Раствор для подкожного введения	Ф. Хоффманн-Ла Роше ЛТД.	Швейцария	П N013704/01
Цепэгинтерферон альфа-2b	Альгерон	Раствор для подкожного введения	Биокад	Россия	ЛП-002017
Пэгинтерферон альфа-2b	ПегАльтевир	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения	Фармапарк	Россия	ЛП-002542
Интерферон альфа-2b	Альтевир	Раствор для инъекций	Фармапарк	Россия	ЛС-001950
Интерферон альфа-2b	Бинноферон альфа	Раствор для внутривенного и подкожного введения	Биннофарм	Россия	ЛП- N(001104)-(PГ-RU)
Интерферон альфа-2b	Альфакона	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения	НПП Фармаклон	Россия	ЛС-001040
Интерферон альфа-2b	Интерфераль	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	ФГУП Гос.НИИ ОЧБ ФМБА России	Россия	ЛСР-007454/10
Интерферон альфа-2b	Реаферон-ЕС	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения	Вектор-Медика	Россия	Р N000642/01
Интерферон альфа-2b	Лайфферон	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз	Вектор-Медика	Россия	ЛС-001989
Пэгинтерферон бета-1а	Плегриди	Раствор для подкожного введения	Биоген Аидек	Соединенное Королевство	ЛП-003859
Интерферон бета-1а	Ребиф	Раствор для подкожного введения	Мерк	Россия	П N014563/01
Интерферон бета-1а	Тебериф	Раствор для подкожного введения	Биокард	Россия	ЛП-004137
Интерферон бета-1а	Генфаксон	Раствор для подкожного введения	Лаборатории Тутеур	Аргентина	ЛСР-003037/10
Интерферон бета-1а	СинноВекс	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения	СИА АФС	Россия	ЛСР-009100/10
Интерферон бета-1b	Интерферон бета-1b	Раствор для подкожного введения	Биокард	Россия	ЛСР-007366/09
Интерферон бета-1b	Инфибета	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения	Генериум	Россия	ЛП-000869
Интерферон-гамма человеческий рекомбинантный	Ингарон	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения	НПП Фармаклон	Россия	ЛС-000924

Примечание. РУ – регистрационное удостоверение.

от цитопатического действия вируса-индикатора [21]. Биологическая активность интерферонов, продемонстрированная в экспериментальных исследованиях на культурах клеток, достаточно высока. Однако белковая природа молекул затрудняет доставку препарата к клеткам-мишеням при системном применении.

Исходя из методов введения, препараты на основе интерферонов можно разделить на 2 большие группы:

- для внутреннего применения, а именно парентерального (подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутримышечного), энтерального (липосомальные формы препаратов), ингаляционного (растворы), ректального, интравагинального введения (суппозитории),
- для наружного применения (гели, мази).

При этом способы введения препаратов оказывают большое влияние на фармакологические эффекты, вероятность развития побочных эффектов и осложнений, а также выбор условий (стационарно, амбулаторно), необходимых для проведения лечения. Выбор метода введения зависит от действующего вещества. Интерферон α может вводиться внутримышечно, что

позволяет достичь приемлемых терапевтических концентраций в крови. Интерферон β вводится внутривенно, поскольку после внутримышечного введения он почти не обнаруживается в крови. При необходимости создания высоких локальных концентраций (например, при терапии солидных опухолей) препараты могут вводиться непосредственно в опухоль, внутрибрюшинно или внутривисцерально. Использование других методов введения интерферонов (энтерального введения или пероральных форм, ректального, ингаляционного методов) для системного применения активно обсуждается и является предметом научных исследований.

Все серии препаратов интерферона, поступающие в обращение на территории Российской Федерации, подлежат обязательной сертификации и проходят лабораторные испытания в аккредитованных лабораториях с целью подтверждения их соответствия требованиям нормативной документации. Показатели качества, содержащиеся в нормативной документации на препарат, обеспечивают его безопасность и клиническую эффективность [22].

Таблица 3. Препараты на основе интерферонов для ректального и вагинального введения

МНН / действующие вещества	Торговое наименование	Лекарственная форма	Держатель РУ	Страна держателя РУ	Номер РУ
Интерферон альфа-2b + аскорбиновая кислота + натрия аскорбат + альфа-токоферола ацетат	ВИФЕРОН	Суппозитории ректальные	Ферон	Россия	Р N000017/01
Бензокаин + интерферон альфа-2b + таурин	Генферон	Суппозитории вагинальные и ректальные	Биокад	Россия	ЛП- N(000124)-(РГ-РУ)
Интерферон альфа-2b + таурин	Генферон лайт	Суппозитории вагинальные и ректальные	Биокад	Россия	ЛСР-005614/09
Интерферон альфа-2b	Гиаферон	Суппозитории вагинальные и ректальные	Витафарма	Россия	Р N003293/01
Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + препарат комплексный иммуноглобулиновый	Кипферон	Суппозитории вагинальные и ректальные	Биннофарм	Россия	Р N000126/01
Интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол	Вагиферон	Суппозитории вагинальные	Фирн М (ЗАО)	Россия	ЛП-001339

Примечание. РУ – регистрационное удостоверение.

Зарегистрированные в Российской Федерации препараты для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения представлены в табл. 2.

Широкое распространение получило локальное наружное применение интерферонов путем их местного нанесения на эпителий слизистых оболочек, тропный к возбудителю заболевания или находящийся в зоне поражения. Доступно большое количество различных лекарственных форм (ректальные и вагинальные свечи, капли для слизистой оболочки носоглотки и конъюнктивы, гель, мазь) от отечественных и зарубежных производителей для безрецептурного отпуска. Список зарегистрированных в Российской Федерации препаратов представлен в табл. 3–5.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Прямое определение концентрации интерферонов при парентеральном введении препарата опирается на количественные методы иммуноферментного анализа; оно

технически сложно, затратно и, как правило, проводится только в рамках научных исследований. Кроме того, необходимо учитывать, что на показатели может влиять уровень собственного интерферона пациента, количество и распределение которого зависит от возраста, веса, наличия заболевания и ряда других факторов. Ввиду этого часто используется непрямо́ная оценка присутствия и концентрации интерферонов на основании вторичных биологических эффектов (например, оценка уровня 2,5-олигоденилатсинтеаз в лимфоцитах крови, способности клеток периферической крови к продукции интерферона α в ответ на индукцию стандартным антигеном и др.). Действие интерферонов развивается по каскадному механизму, длится достаточно долго, что затрудняет оценку изменений его концентрации на основании обычных фармакокинетических показателей.

При пероральном приеме обычных интерферонов обнаружить их в плазме не удастся, а уровень 2,5-олигоденилатсинтеаз в лимфоцитах почти не повышается,

Таблица 4. Препараты на основе интерферонов для наружного применения (гели и мази)

МНН / действующие вещества	Торговое наименование	Лекарственная форма	Держатель РУ	Страна держателя РУ	Номер РУ
Интерферон альфа-2b	Виферон	Мазь для наружного и местного применения	Ферон	Россия	Р N001142/01
Интерферон альфа-2b	Виферон	Гель для наружного и местного применения	Ферон	Россия	Р N001142/02
Интерферон альфа-2b + лоратадин	Аллергоферон	Гель для наружного и местного применения	Фирн М (ЗАО)	Россия	ЛП-000656
Интерферон альфа-2b + ацикловир + лидокаин	Герпферон	Мазь для местного и наружного применения	Фирн М (ЗАО)	Россия	Р N003324/01
Интерферон альфа-2b + лоратадин	Гриппферон с лоратадином	Мазь назальная	Фирн М (ЗАО)	Россия	ЛП-002425
Интерферон альфа-2b	Инфагель	Гель для наружного и местного применения	Вектор-Медика	Россия	Р N000647/01
Интерферон альфа-2b + метронидазол + тербинафин	Микоферон	Гель для наружного применения	Фирн М (ЗАО)	Россия	ЛП-004377

Примечание. РУ – регистрационное удостоверение.

Таблица 5. Препараты на основе интерферонов для наружного и энтерального применения

МНН / действующие вещества	Торговое наименование	Лекарственная форма	Держатель РУ	Страна держателя РУ	Номер РУ
Интерферон альфа-2b + дифенгидрамин	Интерферон-Офтальмо	Капли глазные	Лекко	Россия	ЛП-006582
Интерферон альфа-2b + дифенгидрамин	Офтальмоферон	Капли глазные	Фирн М (ЗАОм)	Россия	Р N002902/01
Бетаметазон + интерферон альфа-2b	Аллергоферон бета	Капли глазные и назальные	Фирн М (ЗАО)	Россия	ЛП-002999
Интерферон альфа-2b + таурин	Генферон лайт	Капли назальные	Биокад	Россия	ЛП-002309
Интерферон альфа-2b человеческого рекомбинантный + таурин	Генферон лайт	Спрей назальный дозированный	Биокад	Россия	ЛСР-009046/10
Интерферон альфа-2b	Гриппферон	Спрей назальный дозированный	Фирн М (ЗАО)	Россия	ЛП-001503
Интерферон альфа	Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий	Раствор для интраназального введения и ингаляций	Биомед им. И.И. Мечникова	Россия	Р N002335/01
Интерферон альфа-2b	Реаферон-ЛИПИНТ	Капсулы	Вектор-Медика	Россия	ЛП-001611

Примечание. РУ – регистрационное удостоверение.

так как препараты разрушаются в желудочно-кишечном тракте. При внутривенном введении в кровь попадает весь препарат, а пик концентрации достигается в конце инфузии. При внутримышечном или подкожном введении интерферонов α и γ биологическая доступность составляет 80–100%. У интерферона β она значительно ниже. Сывороточная концентрация интерферона α зависит от дозы; через 4–8 ч после введения она достигает максимума, а через 18–36 ч возвращается к исходному уровню. Динамика элиминации интерферона α сложна и зависит от распределения в организме, захвата клетками и распада, который происходит главным образом в печени и почках. Период полувыведения интерферона α составляет около 40 мин, а рекомбинантных интерферонов β и γ – около 4 ч и 30 мин соответственно [14].

Присоединение к интерферону α -2b молекулы линейного или разветвленного полиэтиленгликоля значительно замедляет элиминацию комплекса из плазмы, увеличивает период полувыведения такого препарата с 2–3 до 54 и 77 ч соответственно, а также снижает иммуногенность белковых препаратов [23].

До конца не изученным остается вопрос о фармакокинетики и механизмах развития системных фармакологических эффектов локальных лекарственных форм интерферонов, таких как суппозитории, мази и гели. В экспериментах [24] и в клинических исследованиях [25–29] при применении ректальных суппозиториях не было зарегистрировано достоверного повышения концентрации интерферонов в сыворотке крови из воротной и полой вен, смывов со слизистых оболочек носоглотки. При этом наблюдались биологические эффекты, аналогичные таковым при системном применении интерферонов (возрастание активности в крови 2,5-олигоаденилатсинтазы, количества CD3+, CD4+, CD+, CD25+, NK-клеток и HLA-DR+ лимфоцитов и др.). В то же время парентеральное введение больших доз (107 МЕ) интерферонов

приводило к иммуносупрессии. Похожие эффекты были получены от локального нанесения мази или геля с интерферонами на слизистую оболочку носоглотки. В качестве возможного объяснения результатов была предложена гипотеза о том, что системный эффект возникает после взаимодействия интерферона с определенной популяцией регуляторных клеток, находящихся на слизистых оболочках [14]. Существование такого механизма обосновывало бы положительный эффект локального применения интерферонов не только при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), но и при воспалительных процессах других локализаций (папилломавирусных и герпесвирусных инфекциях, вирусном гепатите В), а также ряде аутоиммунных заболеваний (болезни Шегрена, рассеянном склерозе, сахарном диабете I типа). В любом случае необходимы детальные исследования для определения механизма действия интерферона при ректальном, орально-слизистом, интраназальном, сублингвальном применении, а также для разработки и обоснования режима дозирования и схем приема данных лекарственных форм [30].

Важность этого направления научного поиска связана с простотой, безопасностью и удобством использования данных способов введения лекарственных средств, что особенно актуально для педиатрии, в том числе для амбулаторного лечения. Кроме того, при практическом использовании данных форм интерферона наблюдалось почти полное отсутствие каких-либо побочных эффектов, характерных для парентерального применения, что позволило разрешить использование локальных форм интерферона даже у беременных женщин и недоношенных новорожденных [31, 32].

ПРИМЕНЕНИЕ

Наибольшее распространение в клинической практике получили препараты на основе интерферона α [33]. Они применяются для лечения хронических вирус-

ных инфекций и их последствий (гепатитов В и С, рецидивирующей герпесвирусной инфекции, саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных пациентов, остро-конечных кондилом и папилломатоза), профилактики и лечения гриппа и ОРВИ, терапии ряда гематологических и онкологических заболеваний (таких как множественная миелома, волосатоклеточный лейкоз, грибвидный микоз, злокачественная меланома, почечная карцинома, хронический миелолейкоз, первичный (эссенциальный) и вторичный тромбоцитоз, переходная форма хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза, рак почки, ретикулосаркома) [34–37].

Препараты интерферона β с успехом применяются для лечения рассеянного склероза [38].

Лекарственные средства на основе интерферона γ используются в терапии хронических заболеваний различной этиологии, в патогенезе которых значительную роль играет выраженная дисфункция иммунной системы (хронический гранулематоз [39], тяжелый злокачественный остеопороз [40], атопический дерматит [41], ревматоидный артрит, системная красная волчанка [42]). Продемонстрирована также эффективность лекарственных средств данной группы в лечении туберкулеза [43].

Лекарственные препараты на основе интерферонов λ проявляют активность, близкую к таковой у препаратов на основе интерферона α , однако обладают большей избирательностью и меньшим числом побочных эффектов. В настоящее время они проходят клинические испытания как средства терапии вирусного гепатита С и ряда онкологических заболеваний [44].

В детской клинической практике преимущественное распространение получили лекарственные формы интерферона α -2b для местного, наружного и ректального использования (см. табл. 2–4). Одним из наиболее широко применяемых препаратов является «Виферон»[®], который прошел полный цикл доклинических и клинических исследований в соответствии с требованиями законодательства РФ, включая многоцентровые двойные слепые плацебоконтролируемые исследования. Разработчик сообщает об успешно завершенных исследованиях применения препарата у новорожденных и детей с тяжелыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний (в том числе внутриутробными инфекциями); с хроническими вирусными гепатитами (В, С, дельта) (в 1996 и 1999 гг.); острыми респираторными заболеваниями (в 2007–2008 гг.), у взрослых с герпетической инфекцией, а также о продолжающихся исследованиях по применению препарата «Виферон»[®] в лечении гриппа и других ОРВИ у детей и в комплексной терапии вирусных менингитов [45].

Сочетание в препарате «Виферон»[®] интерферона α -2b и высокоактивных антиоксидантов (α -токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты) позволили снизить

терапевтически эффективную концентрацию интерферона α -2b и избежать проявления побочных эффектов.

При лечении ОРВИ патогенетически обосновано применение препаратов интерферона у детей II–IV групп здоровья, которые имеют стойкие нарушения в функционировании иммунной, в том числе интерфероновой системы (длительно и часто болеющие дети) [46, 47]. Иммунологическое обследование детей с хроническими и рецидивирующими аденоидами, трахеобронхитами, риносинуситами, фаринготонзиллитами, отитами, туботитами выявило выраженные нарушения иммунного статуса, прежде всего снижение уровня интерферона, в 80% случаев [48]. Возрастные особенности интерфероновой системы свидетельствуют о том, что у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет способность к продукции интерферона существенно снижена по сравнению с взрослыми [49–52].

В условиях пандемии COVID-19 терапия интерферонами у детей становится одним из основных направлений применения этих препаратов. В исследованиях *in vitro* была подтверждена высокая чувствительность SARS-CoV-2 к интерферонам. При обработке культуры рНАЕ интерферонами I или III типа за 24 ч до заражения количество вирусной РНК снижалось в 3 раза по сравнению с необработанными зараженными культурами, а репликация вируса уменьшалась на 90% [53]. Аналогичные данные о снижении репликации вируса в культуре клеток в 1–10 тысяч раз под воздействием интерферонов приводят другие авторы [54, 55]. Данные об эффективности клинического применения интерферонов при COVID-19 находятся в стадии накопления и анализа. Проведенный зарубежными исследователями ретроспективный многоцентровой анализ результатов лечения COVID-19 интерфероном α -2b показал, что раннее применение препарата было связано с благоприятными клиническими исходами и снижением летальности [56, 57].

В обзоре, посвященном роли интерферонов в иммунопатогенезе COVID-19 и клинической эффективности лекарственных препаратов на основе человеческого рекомбинантного интерферона α -2b в лечении детей (даты публикаций – до начала 2021 г.) отечественные авторы [58] приводят аргументы о целесообразности включения препаратов интерферона в схемы терапии COVID-19 у детей как в виде монотерапии, так и в комбинациях с другими противовирусными средствами.

Сведения об успешном применении и схемы назначения интерферонов у детей в условиях стационара при инфекции COVID-19 приводятся в ряде отечественных публикаций [59–61]. Применение интраназального рекомбинантного интерферона α -2b у детей, в том числе грудного возраста, в ранние сроки заболевания способствовало сокращению продолжительности периода интоксикации и катаральных симптомов за счет снижения вирусной нагрузки на организм. Статистически значимо уменьшались и

сроки элиминации вируса [62, 63]. Продемонстрирована возможность применения интерферона в составе сочетанной терапии с антиоксидантами [64], противовирусными препаратами и их комбинациями [65, 66].

Авторы настоящей публикации сообщали о собственном опыте применения препаратов интерферона α -2b («Виферон»[®]) для лечения новой коронавирусной инфекции у детей в условиях стационара [67]. Так, в 2020–2021 гг. на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой (г. Москва) было проведено рандомизированное открытое научное исследование эффективности препаратов интерферона α -2b («Виферон»[®], суппозитории ректальные) в терапии COVID-19 у детей. В исследование было включено 140 детей в возрасте от 1 года до 17 лет.

Результаты исследования показали, что комбинированная терапия COVID-19 у детей препаратами человеческого рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами на 4 дня сокращает суммарную продолжительность всех клинических симптомов COVID-19 по сравнению со стандартной терапией умифеновиром, в 2,2 раза быстрее элиминирует вирус из носоглотки, в 2,5 раза ускоряет прекращение вирусывыделения из кишечника. С учетом накопленного положительного опыта рекомбинантный интерферон α -2b включен в последние отечественные рекомендации в перечень обязательных назначений при легкой и среднетяжелой форме COVID-19 у детей [2, 3].

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ И ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИНТЕРФЕРОНОВ

Ближайшие актуальные задачи по совершенствованию интерферонотерапии у детей – это обобщение результатов последних клинических исследований по их применению и разработка рекомендаций по уточнению показаний и режимов дозирования. Дальнейшее повышение эффективности данной группы препаратов может быть направлено на снижение системных токсических эффектов и увеличение избирательности воздействия на клетки, пораженные патологическим процессом. Для достижения этих задач перспективными направлениями представляются модификация и разработка новых препаратов с применением методов молекулярной биологии и биотехнологии.

Примером может служить созданный методами генной инженерии вектор на базе аденоассоциированного вируса, кодирующий интерферон α и сцепленный с аполипопротеином A1, который продемонстрировал хороший терапевтический потенциал на моделях хронического вирусного гепатита в эксперименте [68].

Перспективным направлением является создание генетически измененных рекомбинантных молекул интерферона I типа, связанных со специфическими антителами. Такие соединения позволяют снижать системные токсические эффекты интерферонов, со-

храняя при этом специфическое фармакологическое действие в отношении клеток-мишеней [69].

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было продемонстрировано, что такой молекулярный комплекс, содержащий измененный интерферон- α 2 и специфическое антитело как способ доставки к клеткам-мишеням, на несколько порядков усиливал специфическую активность интерферонов, на 90% концентрируя ее на клетках-мишенях [70]. Интенсивно развивается применение интерферонов- α , связанных с антителами к различным маркерам опухолевых или иммунокомпетентных клеток-мишеней [69], что является основой для разработки новых лекарственных препаратов для иммунотерапии опухолей различного генеза.

Универсальность противовирусного, иммуномодулирующего и антипролиферативного действия интерферонов позволяет рассматривать созданные и разрабатываемые на их основе препараты как перспективные средства для лечения широкого спектра заболеваний у пациентов, включая детей различного возраста. ■

Литература

1. Лауреаты Российской премии в области фармации и медицины Russian Pharma Awards. URL: <https://awards.doktornarabote.ru/winners2022>.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf.
3. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения г. Москвы / И.М. Османов [и др.] ; под ред. А.И. Хрипуна. М. : НИИ-ОЗММ ДЗМ, 2021. 92 с. URL: <https://niiioz.ru/upload/iblock/98f/98f6a2e2cf9a07c8ff598f6d63c051c7.pdf>.
4. Аллергология и иммунология. Национальное руководство, краткое издание / под ред. акад. Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 134–137.
5. White D.O., Fenner F.J. Medical virology. Elsevier, 2016. 664 p.
6. Вавиленкова Ю.А. Современные представления о системе интерферона // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2012. Т. 11, № 2. С.74–82
7. Interferons: between structure and function / K. Bandurska [et al.] // Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 2014. Vol. 68. P. 428–440.
8. Stanifer M.I., Pervolaraki K., Boulant S. Differential regulation of type I and type III interferon signaling // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20, No. 6. P. 1445. DOI: 10.3390/ijms20061445.
9. Domeier P.P., Rahman Z.S. Regulation of B cell responses in SLE by three classes of interferons // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22, No. 19. P. 10464. DOI: 10.3390/ijms221910464.
10. Ярилин А.А. Иммунология : учебник. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 218–230.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и урогенитальные инфекции)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам¹



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей²



Russian Pharma Awards®

Лауреат премии: «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»³



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

¹ Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года. Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 66–74.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspm.ru; niidi.ru.

³ Премия Russian Pharma Awards 2022. Инструкция по медицинскому применению P N001142/02, P N001142/01 и P N000017/01.

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020.

11. Bandurska K., Król I, Magdalena Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function // *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2014. Vol. 68. P. 428–444. DOI: 10.5604/17322693.1101229.
12. NK cells and interferons / R. Paolini, G. Bernardini, R. Molfetta, A. Santoni // *Cytokine and Growth Factor*. 2015. Vol. 26, No. 2. P. 113–120.
13. Comparative functional analysis of 12 mammalian INF-14 orthologs / A. Paguin, O.O. Onabajo, W. Tang, L. Prokunina-Olsson // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2016. Vol. 36, No. 1. P. 30–36.
14. Василевский И.В., Лавриненко А.В. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике // *Здравоохранение*. 2016. № 7. С. 51–63.
15. Doherty P.C., Zinkernagel R.M. T-cell-mediated immunopathology in viral infections // *Transplantation Reviews*. 1974. Vol. 19. P. 89–120. DOI: 10.1111/j.1600-065x.1974.tb00129.x.
16. Herberman R.B. Immunoregulation and natural killer cells // *Molecular Immunology*. 1982. Vol. 19, No. 10. P. 1313–1321. DOI: 10.1016/0161-5890(82)90299-1.
17. Basham T.Y., Merigan T.C. Recombinant interferon-gamma increases HLA-DR synthesis and expression // *Journal of Immunology*. 1983. Vol. 130, No. 4. P. 1492–1494.
18. Noma T., Dorf M.E. Modulation of suppressor T cell induction with gamma-interferon // *Journal of Immunology*. 1985. Vol. 135, No. 6. P. 3655–3660.
19. Blackman M.J., Morris A.G. The effect of interferon treatment of targets on susceptibility to cytotoxic T-lymphocyte killing: augmentation of allogeneic killing and virus-specific killing relative to viral antigen expression // *Immunology*. 1985. Vol. 56, No. 3. P. 451–457.
20. White D.O., Fenner F.J. *Medical Virology*. 3rd edn. Elsevier, 2016.
21. Оценка состояния проблемы аттестации и применения отраслевых стандартных образцов медицинских иммунологических препаратов / Р.А. Волкова [и др.] // *Стандартные образцы*. 2013. № 3. С. 58–61.
22. Приказ Минпромторга России от 04.09.2020 № 2945 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче сертификатов соответствия производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.09.2020 № 59855). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_362312/
23. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под ред. А.Г. Гилмана. М.: Практика, 2006. С. 1028–1031
24. Colorectal administration of human interferon- α / V. Bocci, A. Naldini, F. Corradeschi, E. Lencioni // *International Journal of Pharmaceutics*. 1985. Vol. 24, Iss. 1. P. 109–114. DOI: 10.1016/0378-5173(85)90148-6.
25. Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона-альфа-2b / В.Н. Корсунский, А.Б. Брускин, Л.А. Денисов, Р.А. Иванов // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2007. № 1. С. 24–29
26. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения ОРИ с использованием интерферона α -2 β . URL: <http://nasci.ru/?id=2261>.
27. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата виферон, гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах / В.Г. Акимкин [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2011. № 1. URL: <http://www.epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11365>.
28. Курбанова Х.И. Клинико-иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 36 с.
29. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии / А.К. Мещерякова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. Т. 13, № 2. С. 44–46.
30. Борзанова М.В., Алпенидзе Д.Н., Горельшева Н.Е. Обзор эффективности препаратов интерферона α -2 β при интраназальном применении // *Русский медицинский журнал*. 2012. № 24. С. 1208–1214.
31. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность / И.Н. Захарова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011. № 3. С. 49–54.
32. Рекомбинантные интерфероны в лечении вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у детей: методические рекомендации / Л.В. Феклисова [и др.]. М.: МОНИКИ, 2006. 32 с.
33. Терапевтический потенциал препаратов альфа интерферонов при социально-значимых заболеваниях человека вирусной этиологии / Т.П. Оспельникова, Е.М. Носейкина, Л.А. Гайдарова, Ф.И. Ершов // *Журнал микробиологии*. 2016. № 5. С. 109–121.
34. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная терапия: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 448 с.
34. Осипова Л.С. Особенности клинического применения препаратов интерферона // *Мистецтво лікування*. 2011. № 2. С. 70–73.
35. Friedman R.M. Clinical uses of interferons // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008. Vol. 65, No. 2. P. 158–162.
36. Оспельникова Т.П., Носейкина Е.М. Применение препаратов интерферона в клинической практике // *Лечебное дело*. 2005. № 1. С. 25–29.
37. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных / под ред. С.С. Афанасьева [и др.]. М., 2005. 767 с.
38. Долгосрочная эффективность и переносимость отечественного биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза / Ф.А. Хабиров [и др.] // *Практическая медицина*. 2013. № 1-1 (68). С. 202–204.
39. Errante P.R., Frazzo J.B., Condino-Neto A. The use of interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease // *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 2008. Vol. 3, No. 3. P. 225–230.
40. Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis / L.L. Key, W.L. Ries, R.M. Rodriguiz, H.C. Hatcher // *Journal of Pediatrics*. 1992. Vol. 121, No. 1. P. 119–124.

41. Akhavan A., Rudikoff D. Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008. Vol. 27, No. 2. P. 151–155.
42. Интерферон и другие цитокины при ревматических заболеваниях / Т.П. Оспельникова [и др.] // *Вестник РАМН*. 2010. № 7. С. 3–7.
43. Reljic R. IFN-gamma therapy of tuberculosis and related infections // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2007. Vol. 27, No. 5. P. 353–364.
44. Lasfar A., Zloza A., Cohen-Solal K.A. IFN-lambda therapy: current status and future perspectives // *Drug Discovery Today*. 2015. Nov. 10. pii: S1359-6446(15)00419-5. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.10.021.
45. Клинические исследования по препарату Виферон. URL: <https://viferon.ru/viferon/%f0%9f%94%acclineskie-issledovaniya/zavershennye-klinicheskie-issledovaniya-po-preparatu-viferon/>
46. Роль препаратов интерферона в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования / Л.В. Феклисова [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. 2011. Т. 8, № 4. С. 33–37.
47. Михайлова Е.В. Особенности клинического течения и иммунокорректирующая терапия острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2015. № 3. С. 34–36.
48. Маркова Т.П., Чувириков Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // *Русский медицинский журнал*. 2002. Т. 10, № 3. С. 125–137.
49. Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей / Т.А. Чеботарева, Е.Н. Выжлова, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников // *Лечащий врач*. 2013. № 4. С. 92–97.
50. Обоснование, опыт лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона : методические рекомендации / В.Ф. Учайкин [и др.]. М. : Спецкнига, 2012. 48 с.
51. Оптимизация интерфероно- и иммунотерапии у иммунокомпromетированных детей с ассоциированными вирусно-вирусными инфекциями: повторные острые респираторные вирусные и различные герпесвирусные инфекции / И.В. Нестерова [и др.] // *Аллергология и иммунология*. 2013. № 2. С. 87–88.
52. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей // *Русский медицинский журнал*. 2009. № 23. С. 39–43.
53. Type I and type III IFN restrict SARS-CoV-2 infection of human airway epithelial cultures / A. Vanderheiden [et al.] // *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.19.105437.
54. Type I Interferon Susceptibility Distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV / K.G. Lokugamage [et al.] // *Journal of Virology*. 2020. Vol. 94, No. 23. P. e01410-20. DOI: 10.1128/JVI.01410-20.
55. Type I Interferon as a potential treatment against COVID-19 / E. Sallard [et al.] // *Antiviral Research*. 2020. Vol. 178. P. 104791. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
55. Lokugamage K.G., Schindewolf C., Menachery V.D. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment // *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.07.98226.
- Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В., и др. Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Вопросы вирусологии*. - 2022. - Т. 67. - №2. - С. 142-152. doi: 10.36233/0507-4088-99
56. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Самитова Э.Р. Значение интерферонотерапии при COVID-19 у детей // *Детские инфекции*. 2021. Т. 20, № 1. С. 34–38. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-1-34-38.
57. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARSCoV-2) / Ю.С. Александрович [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. 2020. Т. 17, № 2. С. 103–118. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2096.
58. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре / Д.О. Иванов [и др.] // *Педиатр*. 2020. Т. 11, № 2. С. 5–14. DOI: 10.17816/PED1125-14.
59. Гасилина Е.С. Рациональная этиопатогенетическая интерферонотерапия у детей с инфекцией COVID-19 // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. С. 14–22.
60. Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19 / А.И. Сафина [и др.] // *Медицинский совет*. 2021. № 1. С. 59–65.
61. Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Г.П. Мартынова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021. Т. 100, № 3. С. 208–218.
62. Хлынина Ю.О., Арова А.А., Невинский А.Б. Оценка эффективности рекомбинантного интерферона альфа-2b для лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции у детей // *Сборник трудов Конгресса по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского*. М., 2021. С. 161.
63. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона / О.И. Афанасьева [и др.] // *Детские инфекции*. 2021. Т. 20, № 4. С. 6–12. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12.
64. COVID-19 у детей в мегаполисе: клинико-эпидемиологические и терапевтические аспекты / Р.А. Иванова [и др.] // *Практическая медицина*. 2020. Т. 18. С. 119–127.
65. Zachariah P. COVID-19 in children // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2022. Vol. 36, No. 1. P. 1–14. DOI: 10.1016/j.idc.2021.11.002.
66. Coronavirus disease 2019 in children / M. Borrelli [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. 2021. Vol. 9. P. 668484. DOI: 10.3389/fped.2021.668484. CID: PMC8193095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34123972/>
67. Новая коронавирусная инфекция у детей / под ред. И.М. Османова, Л.Н. Мазанковой, И.Н. Захаровой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. 384 с. DOI: 10.33029/9704-7649-9-NCI-2023-1-384.
68. Liver-directed gene therapy of chronic hepatitis B infection using interferon alpha tethered to apolipoprotein A-I / P. Berraondo [et al.] // *Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 63, No. 2. P. 329–336.
69. Uze G., Tavernier J. High efficiency targeting of IFN- α activity: Possible applications in fighting tumours and infections // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015. Vol. 26, No. 2. P. 179–182.
70. High efficiency cell-specific targeting of cytokine activity / G. Garcin [et al.] // *Nature Communications*. 2014. Vol. 5. P. 3016



ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ
ул. Новый Арбат, 36

4–6
октября
2023



IX

Московский Городской
Съезд педиатров
с межрегиональным
и международным участием

«Трудный диагноз в педиатрии»

Более
5000
специалистов

педиатров, детских эндокринологов, реаниматологов, гинекологов, неонатологов, кардиологов, хирургов, урологов, психологов, специалистов по лучевой диагностике, организаторов здравоохранения и врачей других специальностей, ведущих специалистов детских амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров Москвы

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ
WWW.PEDIATR-MOS.RU

Контакты для вопросов
по организации Съезда
и включению в научную программу:

 +7 (495) 174-70-01

 pediatr@inmo.org.ru

М.Ю. Галактионова¹, д-р мед. наук, профессор, В.Л. Грицинская², д-р мед. наук

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНЕРГОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: подростки, вегетативная дистония, левокарнитин, Элькар®

Keywords: adolescents, vegetative dystonia, levocarnitine, Elkar®

Резюме. Проблема лечения и профилактики вегетативной дистонии сохраняет свою актуальность в связи с ее высокой распространенностью в детской популяции, а также риском трансформации в хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. С целью определения терапевтической эффективности энерготропного препарата левокарнитина (Элькар®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) в комплексном лечении вегетативной дистонии у подростков проведено сравнительное изучение жалоб, выраженности клинических проявлений, показателей функционального состояния автономной вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем. Материал и методы. В основную группу было включено 125 пациентов, в лечении которых использовался левокарнитин в суточной дозе 1,0 г. Длительность терапии составила 4 нед. В контрольную группу был включен 121 подросток. В исследовании использовались клинические, анамнестические, ультразвуковые и нейрофизиологические методы. Результаты. На фоне энерготропной терапии у 80,9% пациентов к концу 2-й недели от начала лечения отмечалось снижение уровня тревожности, улучшение настроения, повышение работоспособности и концентрации внимания. Артериальное давление нормализовалось в 35,9% случаев. Число подростков с дезадаптивными вариантами клиноортостатической пробы значительно уменьшилось, что указывает на положительную динамику параметров вегетативного обеспечения деятельности. Основные временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у подростков после курса лечения левокарнитином свидетельствовали об ослаблении парасимпатических и усилении симпатических влияний на ритм сердца. Заключение. Применение левокарнитина в лечении вегетативной дистонии привело к значительному уменьшению частоты регистрации дезадаптивных вариантов клиноортостатической пробы и клинических симптомов, определяющих тяжесть течения различных вариантов вегетативной дисфункции у подростков.

Summary. Treatment and prevention of vegetative dystonia remains relevant due to its high prevalence in the pediatric population, as well as the risk of transformation into chronic diseases of the cardiovascular system. In order to determine the therapeutic effectiveness of the energotropic drug levocarnitine (Elkar®, PIK-PHARMA, Russia) in the complex treatment of vegetative dystonia in adolescents, a comparative study of complaints, the severity of clinical manifestations, indicators of the functional state of the autonomic nervous and cardiovascular systems was conducted. Materials and methods. The main group included 125 patients who were treated with levocarnitine at a dosage of 1.0 g, the duration of therapy was 4 weeks. The control group consisted of 121 adolescents. The study used clinical, anamnestic, ultrasound and neurophysiological research methods. Results. Against the background of energotropic therapy, 80.9% of patients by the end of the 2nd week from the start of treatment had a decrease in anxiety, improved mood, increased efficiency and concentration of attention. Stabilization of blood pressure indicators was established in 35.9% of cases. The number of adolescents with maladaptive variants of the clinoothostatic test significantly decreased, which indicated a positive dynamics of the parameters of vegetative activity provision. The main temporal and spectral parameters of heart rate variability in adolescents after treatment with levocarnitine indicated a decrease in parasympathetic and an increase in sympathetic effects on heart rhythm. Conclusion. The use of levocarnitine in the treatment of vegetative dystonia led to a significant decrease in the frequency of registration of maladaptive variants of the clinoothostatic test and clinical symptoms that determine the severity of the course of various variants of vegetative dysfunction in adolescents.

Для цитирования: Галактионова М.Ю., Грицинская В.Л. Эффективность энерготропной терапии в лечении вегетативной дистонии у подростков // Практика педиатра. 2023. № 1. С. 63–69.

For citation: Galaktionova M.Yu., Gritsinskaya V.L. The effectiveness of energotropic therapy in the treatment of autonomic dysfunction syndrome in adolescents. Pediatrician's Practice. 2023;(1):63–69. (In Russ.)

¹ ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет» Минобрнауки России

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваний детского населения Российской Федерации отмечается неуклонный рост доли сердечно-сосудистой патологии – функциональных состояний, обусловленных нарушением регуляторных механизмов вегетативной нервной системы (ВНС) [1–4]. Патологические состояния, клинические проявления которых являются следствием вегетативной дисфункции, в нашей стране принято называть вегетативной дистонией (ВД). Под ВД понимают состояние, предпосылкой развития которого являются первичные или вторичные структурно-функциональные отклонения центральной и периферической нервной системы, обуславливающие нарушения вегетативной регуляции сердца, сосудов, внутренних органов и желез внутренней секреции [5–7]. Развитие ВД ассоциировано как с нарушением вегетативной регуляции, так и с метаболическими процессами, вызванными морфофункциональными изменениями в надсегментарном и/или сегментарном отделах ВНС [8–10].

Распространенность ВД, по разным данным, варьирует от 15 до 80%; в 2,5 раза чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. Пик манифестации ВД приходится на препубертатный и пубертатный периоды. ВД значительно ухудшает качество жизни детей и повышает риск трансформации функциональной дисфункции в хронические заболевания сердечно-сосудистой системы [3, 10–12]. Разнообразие жалоб, полиморфизм клинических симптомов в пубертатном периоде обусловлены незавершенностью процесса морфологического и функционального формирования ВНС и гормональной перестройкой у подростков.

В физиологических условиях сердечный ритм – результат ритмической активности пейсмекеров синусового узла и влияния главным образом симпатической и парасимпатической иннервации. Установлено, что ведущим патофизиологическим механизмом развития аритмий в подростковом возрасте является нарушение нейрогенной регуляции сердечного ритма, что приводит к выраженной электрической нестабильности миокарда. Синхронизация функционирования симпатического и парасимпатического отделов ВНС обеспечивает оптимальный уровень адаптации ритма сердца к потребностям организма, предупреждая повреждение миокарда [5, 13–15].

Вегетативный дисбаланс, обусловленный либо повышением тонуса симпатoadреналовой системы (ускорение процессов катаболизма), либо усилением парасимпатического влияния (превалирование анаболических процессов), вызывает повышение энергетических потребностей органов и тканей, что, в свою очередь, приводит к гипоксии и дефициту основного энергетического источника – АТФ. Возникающие вследствие гипоксии внутриклеточ-

ный ацидоз, электролитный дисбаланс, накопление недоокисленных жирных кислот усиливают процессы перекисного окисления липидов. Это нарушает энергообразующую функцию митохондрий в клетках, усугубляя энергетический дефицит в организме, что особенно неблагоприятно влияет на деятельность сердца и головного мозга [16–20].

Ведущая роль в обеспечении энергетического обмена и образовании нейромедиаторов принадлежит L-карнитину, который принимает участие в многочисленных биохимических процессах в клетке. L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы В. Он обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где происходит их β -окисление в цикле Кребса с образованием ацетил-КоА. Известно, что L-карнитин поддерживает активность пируватдегидрогеназного комплекса и разгружает клетку от избытка токсических метаболитов, снижает долю анаэробного лактатного энергообразования и увеличивает вклад более эффективной аэробной энергопродукции в метаболизм миокарда [3, 19, 21, 22].

В ряде исследований продемонстрирована эффективность энерготропных препаратов при нарушении процессов реполяризации, автоматизма, проводимости и возбудимости миокарда. Высказано мнение, что включение энерготропных препаратов в комплексную терапию ВД с кардиальными симптомами позволяет корректировать энергетическую недостаточность и проводить профилактику миокардиодистрофии [9, 11, 13–15].

Опираясь на эти данные, нами было выполнено клиническое исследование, целью которого было определение терапевтической эффективности левокарнитина (Элькар®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) в комплексном лечении ВД у подростков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 246 подростков с ВД (119 мальчиков и 127 девочек), прошедших комплексное обследование и лечение в условиях круглосуточного и дневного стационара. Критериями включения в исследование были: возраст 12–17 лет, отсутствие органических и воспалительных заболеваний сердца, наличие письменного информированного согласия, подписанного пациентами или их законными представителями.

При госпитализации в стационар подросткам и их родителям предлагалось выбрать либо курс стандартной терапии ВД, либо схему лечения с дополнительным включением препарата левокарнитина (Элькар®). Пациенты, прошедшие курс стандартной терапии, вошли в контрольную группу, а пациенты, прошедшие энерготропную терапию препаратом Элькар®, составили основную группу. Группы были

Таблица 1. Распределение пациентов с вегетативной дистонией по возрасту и полу

Возраст	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 121)	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
12–14 лет	23	31	27	22
15–17 лет	34	37	35	37
Всего	57	68	62	59

сопоставимы по полу, возрасту (табл. 1) и клиническим показателям.

Длительность заболевания до включения в исследование составила в среднем в основной группе $4,5 \pm 0,9$ года, в контрольной – $4,9 \pm 0,5$ года.

Энерготропная терапия в основной группе проводилась препаратом левокарнитина Элькар® в рекомендуемой дозировке: по 0,5 г (27 капель) 2 раза в день за 30 мин до еды. Длительность терапии составила 4 нед.

Эффективность терапии препаратом Элькар® оценивали сразу после лечения и в ходе двух последующих визитов к врачу (через 6 и 12 мес с момента завершения лечения). Значительным улучшением считали положительную динамику всех показателей, улучшением – превышение числа показателей с положительной динамикой над числом показателей с отрицательной динамикой на 1 и более или положительную динамику хотя бы одного показателя при отсутствии отрицательной динамики других. Об отсутствии эффекта свидетельствовало ухудшение – отрицательная динамика хотя бы одного показателя при отсутствии положительной динамики других или превышение числа показателей с положительной динамикой на 1 и более. При оценке эффективности учитывалось мнение лечащего врача, ребенка и его законных представителей. При этом сам пациент и врач оценивали переносимость лечения по трем градациям: хорошая, удовлетворительная и плохая.

В работе использовались клинические, анамнестические, ультразвуковые и нейрофизиологические методы. При включении в исследование и в динамике фиксировали основные жалобы и клинические симптомы, характерные для ВД, параметры функционального состояния автономной ВНС и сердечно-сосудистой системы. Инструментальное исследование включало электрокардиографию (ЭКГ) по общепринятой методике на аппарате Fucuda DENSHI Cardio Max FX 3010 (Япония), эхокардиографию с цветным доплеровским картированием на аппарате Aloka-340 (Япония), холтеровское мониторирование ЭКГ с определением variability ритма сердца при помощи системы Philips Zymed Holter (Германия) с регистрацией 3 модифицированных отведений.

При суточном мониторировании ЭКГ рассчитывался циркадный индекс как отношение средней дневной частоты сердечных сокращений (ЧСС) к средней ночной ЧСС (норма 1,24–1,44, в среднем $1,32 \pm 0,08$). Variability ритма сердца оценивалась по таким параметрам временного анализа, как SDANN (стандартное отклонение от среднего значения интервалов R-R в очередных 5-минутных фрагментах), SDNN (стандартное отклонение от среднего арифметического), RMSSD (корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между очередными интервалами R-R). Частотный анализ проводился по следующим диапазонам: 1) ультранизкие частоты (ULF) – до 0,003 Гц; 2) очень низкие частоты (VLF) – 0,003–0,040 Гц; 3) низкие частоты (LF) – 0,04–0,15 Гц; 4) высокие частоты (HF) – 0,15–0,40 Гц. Диапазоны ULF и VLF зависят главным образом от влияния симпатической системы, HF – от влияния парасимпатической системы, а остальные – от двух систем одновременно. Отношение LF к HF трактовалось как показатель динамического равновесия между двумя автономными системами.

Для определения исходного вегетативного тонуса проводилась оценка индекса напряжения Р.М. Баевского (1976) – суммарного показателя центрального контура регуляции сердечного ритма. Для определения вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) анализировались значения вариационного размаха (ΔX), отражающего активность парасимпатического отдела ВНС, и амплитуды моды – маркера симпатической активности. Тип вегетативной реактивности и ВОД определялись по результатам клиноортостатической пробы.

В зависимости от показаний проводился осмотр пациентов врачами следующих специальностей: гастроэнтерологом, оториноларингологом, эндокринологом, офтальмологом.

Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Равенство средних в независимых группах оценивали с помощью соответствующего t-критерия Стьюдента, изменение количественных показателей в ходе исследования – с помощью критерия Вилкоксона. Дискретные признаки представлены

Таблица 2. Частота жалоб у пациентов с вегетативной дистонией, %

Жалобы	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 121)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Головная боль	65,9	14,8*	57,6	20,4*
Головокружение	32,5	4,3*	31,2	8,7*
Вестибулопатии	23,9	6,8*	26,4	8,9
Боли в области сердца	27,3	3,2*	26,9	10,9
Ощущение перебоев в работе сердца	6,7	–	13,1	3,5
Повышенная утомляемость	33,9	6,4*	36,5	14,7
Снижение работоспособности	49,8	13,1*	42,5	16,3*
Лабильность артериального давления	82,9	14,2*	76,7	33,6
Вегетативная лабильность	67,1	16,3*	64,2	21,1
Эмоциональная лабильность	83,9	16,1*	80,7	26,3*
Синкопальные состояния	3,4	–	3,8	–
Боли в животе	45,9	33,6	42,4	36,9

* Различия показателей до и после лечения в группах статистически значимы ($p < 0,05$) согласно критерию χ^2 .

в виде частоты наблюдений (в %), их сравнение в анализируемых группах проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера при числе наблюдений < 5 . Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования силы взаимосвязи показателей вычислялся коэффициент парной корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение взаимодействия за счет преобладания ваготонии или симпатикотонии вызывает многочисленные клинические проявления, которые предлагается определять как синдромы ВД [3]. Для кардиального синдрома у детей характерно возникновение приступов боли в области сердца, аритмии (синусовой тахикардии, брадикардии, нерегулярной экстрасистолии), артериальной гипотензии или гипертензии [12, 22].

В начале исследования основными жалобами пациентов были быстрая утомляемость, головные боли, плохая переносимость учебных и физических нагрузок, эмоциональная лабильность, отсутствие мотивации к обучению, нарушение сна. У 60,5% пациентов преобладали головные боли давящего и/или пульсирующего характера в лобно-височных областях, эмоциональная лабильность (82,3%), нарушения сна (76,1%); боли в области сердца и ощущения перебоев в его работе (40,9%). Гипергидроз ладоней и стоп, стойкий красный дермографизм,

акроцианоз отмечались у 61,3% подростков. Были жалобы на периодические боли в животе, метеоризм, склонность к запорам у 47,2% участников исследования.

По окончании курса терапии большинство пациентов в обеих группах отмечали снижение числа кризовых состояний, уменьшение интенсивности жалоб астеноневротического характера и выраженности болевого синдрома (цефалгий, кардиалгий и абдоминальных болей) (табл. 2).

Кризовые состояния, являющиеся показанием к госпитализации, имелись в анамнезе у 63,2% обследованных. В клинической картине у всех пациентов отмечались лабильность пульса и артериального давления. При госпитализации вагоинсулярный криз был диагностирован у 12 подростков основной группы и у 8 подростков контрольной группы. Кризы смешанного характера имелись в анамнезе соответственно у 15 и 13 детей. Симпатико-адреналовый криз был зарегистрирован только у 3 детей в основной группе.

Следует отметить, что положительная динамика регистрировалась у 80,9% пациентов основной группы на 10–14-й день от начала лечения. Снижение уровня тревожности, улучшение настроения, повышение работоспособности и концентрации внимания, нормализация сна отмечались к 16-му дню у 72,4% пациентов основной группы. Аналогичная динамика у детей контрольной группы наблюдалась лишь в 49,2% случаев на момент выписки из стационара.

Таблица 3. Распределение пациентов по уровню систолического артериального давления, %

Показатели систолического артериального давления	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 121)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
25–75-й перцентили	34,9	67,7*	33,6	62,1*
10–24-й перцентили	5,8	2,4*	7,5	4,1
76–90-й перцентили	50,7	29,9*	51,6	31,9*
Выше 90-го перцентиля	6,4	–	5,3	1,6*
Ниже 10-го перцентиля	2,2	–	2,0	0,3

* Различия показателей до и после лечения в группах статистически значимы ($p < 0,05$) согласно критерию χ^2 .

При первичном объективном осмотре у пациентов обеих групп статистически значимых различий в средней величине ЧСС не выявлено; после курса терапии ЧСС в основной группе пациентов статистически значимо уменьшилась ($p < 0,05$). Не выявлено также статистически значимых различий в уровне систолического (САД) и диастолического артериального давления у подростков в основной и контрольной группах при поступлении в стационар (табл. 3).

Показатели САД у большинства пациентов в обеих группах к окончанию курса терапии стабилизировались и соответствовали возрастным нормам. При этом следует отметить, что до лечения повышенный уровень САД (более 75-го перцентиля) регистрировался у 57,6% пациентов, принявших участие в исследовании; причем 23 (9,3%) из них имели показатели артериального давления больше 90-го перцентиля. Артериальная гипотензия (ниже 25-го перцентиля) регистрировалась у 8,9% детей. Необходимо отметить, что артериальная гипер- и гипотензия в 35,9% случаев лучше поддавалась стабилизации у детей основной группы.

В настоящее время определение variability ритма сердца признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [13, 14].

Считается, что снижение показателей variability ритма сердца свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности, а также об электрической нестабильности миокарда (табл. 4).

Комплексный подход к оценке деятельности ВНС позволил выявить более чем у половины пациентов парасимпатическую направленность исходного вегетативного тонуса. Анализ вегетативной реактивности у пациентов показал, что преобладает гиперсимпатикотоническая вегетативная регуляция (48,2% подростков основной группы и 44,9% подростков контрольной группы), свидетельствующая о напряженности адаптационных механизмов вегетативной регуляции. У 34,9% обследованных наблюдалась асимпатикотоническая вегетативная регуляция, что указывает на истощение резерва компенсаторных механизмов. Симпатикотоническая реактивность отмечалась у 28,3% пациентов и, как правило, сочеталась с повышенной эмоциональной лабильностью. Показатели ВОД пациентов указывали на нарушение функционального состояния ВНС: у половины обследованных детей исходно регистрировалась избыточная ВОД.

По завершении курса терапии нормализация показателей вегетативного гомеостаза отмечалась у

Таблица 4. Динамика показателей электрокардиографии у пациентов основной группы на фоне лечения препаратом L-карнитина Элькар®, $M \pm m$

Показатель	До лечения	После лечения
Частота сердечных сокращений, уд./мин	79,5 ± 1,6	83,4 ± 1,9
RR, с	0,730 ± 0,002	0,680 ± 0,002
P, с	0,0890 ± 0,0006	0,0840 ± 0,0005
PQ, с	0,1200 ± 0,0003	0,1800 ± 0,0020
ORS, с	0,077 ± 0,001	0,091 ± 0,001
QT, с	0,359 ± 0,023	0,322 ± 0,020

Таблица 5. Динамика показателей variability ритма сердца у пациентов основной группы на фоне лечения левокарнитином, $M \pm m$

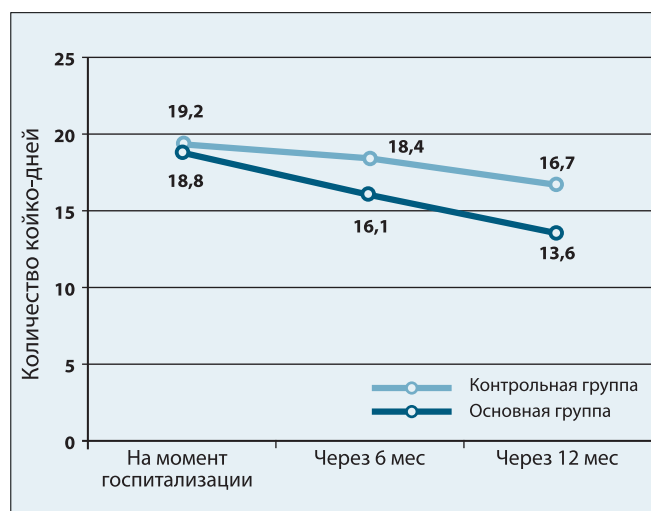
Показатель	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий p
Частота сердечных сокращений, уд./мин	75,44 ± 6,92	87,37 ± 0,79	<0,05
Mo, с	0,623 ± 0,007	0,598 ± 0,008	<0,05
АМо, %	51,73 ± 2,35	48,03 ± 0,91	<0,05
Δх, с	0,206 ± 0,006	0,246 ± 0,006	<0,05
Индекс напряженности Баевского, усл. ед.	202,07 ± 19,61	165,24 ± 27,56	<0,05
Mean, с	0,765 ± 0,005	0,625 ± 0,005	<0,01
SDNN, с	0,039 ± 0,002	0,068 ± 0,002	<0,02
rMSSD, с	0,029 ± 0,003	0,059 ± 0,002	<0,05
TF, мс ²	16353,66 ± 936,85	12795,62 ± 1009,64	<0,05
VLF, мс ²	9812,09 ± 564,23	7049,05 ± 806,74	<0,05
LF, мс ²	5662,17 ± 198,55	3715,34 ± 208,96	<0,01
HF, мс ²	879,40 ± 103,00	2031,23 ± 113,76	<0,01
LF/HF	6,44 ± 0,06	1,83 ± 0,06	<0,001

Примечание. Mo – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала; АМо – амплитуда моды, доля кардиоинтервалов, соответствующая значению моды, т. е. величине наиболее часто встречающегося кардиоинтервала; Δх – вариационный размах; Mean – среднее значение кардиоциклов; SDNN указывает на суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, rMSSD отражает быстрые высокочастотные колебания в структуре variability ритма сердца, которые продуцируются парасимпатическими влияниями.

большинства пациентов (у 87,3% в основной и у 42,5% в контрольной группе), о чем свидетельствовало изменение направленности исходного вегетативного тонуса ($p < 0,001$) и вегетативной реактивности ($p < 0,05$). Число подростков с дезадаптивными вариантами клиникоортостатической пробы значительно снизилось, что указывало на положительную динамику параметров ВОД. В основной группе число пациентов с избыточным ВОД (42,1%) и недостаточным ВОД (25,7%) уменьшилось до 25,6 и 9,1% соответственно; детей с нормальным ВОД стало в 2 раза больше.

Основные временные и спектральные показатели variability ритма сердца подростков после проведения курса лечения левокарнитином свидетельствовали об ослаблении парасимпатических и усилении симпатических влияний на ритм сердца (табл. 5).

Среднее количество койко-дней у пациентов с ВД в среднем составило $19,1 \pm 2,1$. У подростков основной группы длительность лечения в стационаре была меньше ($16,8 \pm 1,6$ дня), чем у детей контрольной группы ($20,1 \pm 2,3$). В динамике также установлено сокращение количества койко-дней у пациентов, получивших курс лечения левокарнитином (Элькар®), при повторных госпитализациях (см. рисунок).



Средняя длительность пребывания детей с вегетативной дистонией в стационаре (в динамике)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная этиопатогенетическая коррекция вегетативной дисрегуляции позволяет предупредить развитие нарушений ритмической деятельности сердца, трансформацию вегетативной дистонии в артериальную гипертензию, а также снизить риск кризовых

состояний и панических атак в детском возрасте.

Полученные нами результаты способствуют более широкому представлению о роли биоэнергетической терапии в лечении вегетативной дистонии у детей и подростков, о чем свидетельствует нормализация показателей вегетативного гомеостаза и вариабельности сердечного ритма на фоне приема левокарнитина (Элькар®, ООО «ПИК-ФАРМА»). Быстрое исчезновение клинических симптомов, определяющих тяжесть цереброастенических и вегетативных нарушений, а также значительное уменьшение частоты регистрации дезадаптивных вариантов клиноортостатической пробы позволяет рекомендовать левокарнитин для лечения вегетативной дистонии у подростков. ■

Литература

1. Состояние здоровья детей в современной России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Н. Терлецкая. 2-е изд., доп. Сер. 21. Социальная педиатрия. М., 2020.
2. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков / Л.С. Чутко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 1. С. 43–49. DOI: 10.17116/jnevro20181181143-49.
3. Вегетативная дистония в практике педиатра / И.Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. 2015. № 14. С. 98–105.
4. Вегетативная дисфункция у детей и подростков / под ред. Л.В. Козловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Пшеничникова И.И. Современные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии у детей и подростков // Медицинский совет. 2016. № 16. С. 116–123.
6. Юсупова У.У. Синдром вегетативной дистонии у детей // Авиценна. 2017. № 12. С. 45–49.
7. Неудахин Е.В. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения // Практика педиатра. 2018. № 2. С. 5–10.
8. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Руководство для врачей / под ред. А.М. Вейна, В.Л. Голубева. М.: Мед. информ. агентство, 2010.
9. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: новые возможности лечения / С.В. Гарина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 1. С. 28–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-28-36.
10. Вегетосудистая дистония у детей и подростков. Клинико-психофизиологические проявления и терапия (обзор) / Л.С. Чутко [и др.] // Практика педиатра. 2019. № 3. С. 17–21.
11. Роль вегетативных и гормонально-метаболических расстройств в развитии первичной артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением / И.Г. Морено, Е.В. Неудахин, С.В. Иванова, Е.Н. Гурьева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95, № 3. С. 31–38.
12. Антропов Ю.Ф. Клинико-патогенетическая характеристика вегетативно-дистонических и психических расстройств у детей и подростков с сердечно-сосудистой патологией // Педиатрия. 2017. Т. 96, № 3. С. 93–100. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-93-100.
13. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана / М.Т. Баедилова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 1. С. 74–80. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-74-80.
14. Узунова А.Н., Назарова М.В. Влияние левокарнитина в составе комплексной терапии на вегетативную регуляцию функции сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших церебральную ишемию, в динамике первого года жизни // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018. № 3. С. 34–39. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.34-39.
15. Узунова А.Н., Назарова М.В. Влияние эрготропной терапии на показатели сердечного ритма у детей с церебральной ишемией // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 5. С. 51–57.
16. Неудахин Е.В. Обоснование энерготропной терапии вегетативных расстройств у детей // Русский медицинский журнал. 2018. № 2(II). С. 107–112.
17. Неудахин Е.В., Талицкая О.Е. Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2021. № 4(1). С. 77–84. DOI: 10.32364/2618-8430.
18. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс // Медицинский совет. 2016. № 10. С. 94–100.
19. Неудахин Е.В., Морено И.Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса // Вопросы практической педиатрии. 2016. Т. 11, № 5. С. 28–37. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-5-28-37.
20. Эффективность использования L-карнитина в подготовке футболисток / К.Р. Мехдиева [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. 2018. Т. 18, № 1. С. 103–114. DOI: 10.14529/hsm180109.
21. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М.: Медпрактика-М, 2015. 112 с.
22. Неудахин Е.В., Талицкая О.Е. О целесообразности использования препаратов карнитина при лечении синдрома вегетативной дистонии у детей // Практика педиатра. 2017. № 1. С. 38–45.

А.С. Кошурникова¹, канд. мед. наук, Т.А. Гренкова², канд. мед. наук

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАТОНКИХ ВИДЕОЭНДОСКОПОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: эндоскопия, дети, болезни органов пищеварения и дыхания, диагностика, новые технологии в эндоскопии у детей, ультратонкие видеоэндоскопы, эпидемиологическая безопасность в эндоскопии

Keywords: endoscopy, children, diseases of the digestive and respiratory organs, diagnostics, new technologies in endoscopy in children, ultrathin video endoscopes, epidemiological safety in endoscopy

Резюме. Представлены особенности использования ультратонких эндоскопов «Олимпас» (Olympus) в практике детской городской больницы им. З.А. Башляевой. Даны рекомендации по обработке описанной категории эндоскопов.

Summary. The features of the use of ultra-thin endoscopes Olympus in the pediatric practice of the Z.A. Bashlyaeva Hospital are presented. Recommendations for the treatment of this category of endoscopes are given.

Для цитирования: Кошурникова А.С., Гренкова Т.А. Особенности использования ультратонких видеоэндоскопов в педиатрической практике // Практика педиатра. 2023. № 1. С. 70–72.

For citation: Koshurnikova A.S., Grenkova T.A. The features of the use of ultra-thin endoscopes Olympus in the pediatric practice. Pediatrician's Practice. 2023;(1):70–72. (In Russ.)

Малоинвазивные и эффективные эндоскопические методы диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей у детей нашли самое широкое применение. Принципиально новый подход, а именно визуальная оценка патологических изменений слизистых оболочек внутренних органов с лабораторным и морфологическим изучением биологического материала, полученного при эндоскопии, открыл большие перспективы в диагностике ранних и доклинических стадий заболеваний, позволил улучшить результаты лечения.

Использование эндоскопических методов диагностики и лечения в педиатрии стало возможным в начале 60-х годов, когда на основе достижений научно-технического прогресса были сконструированы различные типы детских эндоскопов.

Трудность эндоскопической диагностики у ребенка определяется анатомо-физиологическими особенностями (малые размеры просвета исследуемых органов дыхания и пищеварения) и особенностями нервно-психической сферы (эмоциональная неустойчивость, легкая возбудимость, негативное отношение к медицинским манипуляциям).

Появление на рынке эндоскопического оборудования ультратонких видеоэндоскопов позволило проводить диагностические и лечебные мероприя-

тия у детей любого возраста, включая новорожденных, при самых тяжелых состояниях.

Эндоскопическое отделение Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой оказывает детям экстренную, неотложную и плановую помощь с выполнением бронхоскопии, эзофагогастроуденоскопии и колоноскопии современными видеоэндоскопами экспертного класса (рис. 1).

Ультратонкие видеоэндоскопы Olympus благодаря минимальному диаметру вводимой части эндоскопа, гибкости, наличию функции вращения, атравматичности позволяют выполнять эндоскопические исследования даже у новорожденных детей и детей раннего возраста (рис. 2).

Для проведения бронхоскопии у интубированных детей грудного возраста используются бронхоскопы с диаметром вводимой трубки 3,0 мм (Olympus BF-XP190). Данный диаметр бронхоскопа совместим с диаметром интубационной трубки № 3,5 (рис. 3).

Врач-эндоскопист сталкивается с определенными сложностями при проведении бронхоскопии у детей через интубационную трубку или ларингальную маску, так как их внутренний диаметр очень маленький (рис. 4).

Для быстрого подбора эндоскопа и оказания своевременной эндоскопической помощи детям при са-

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

² ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора



Рис. 1. Ультратонкие видеобронхоскопы Olympus слева направо: BF-H190, BF-MP190F, BF-XP190



Рис. 2. Видеобронхоскопия ультратонким эндоскопом у ребенка в возрасте 1,5 мес

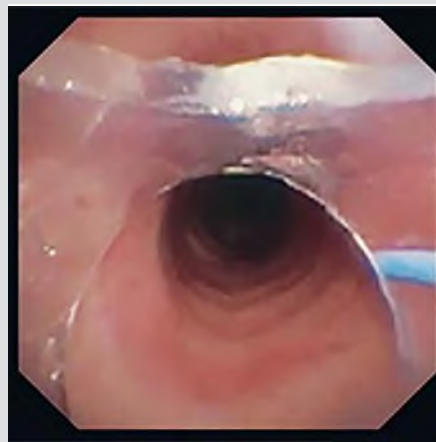
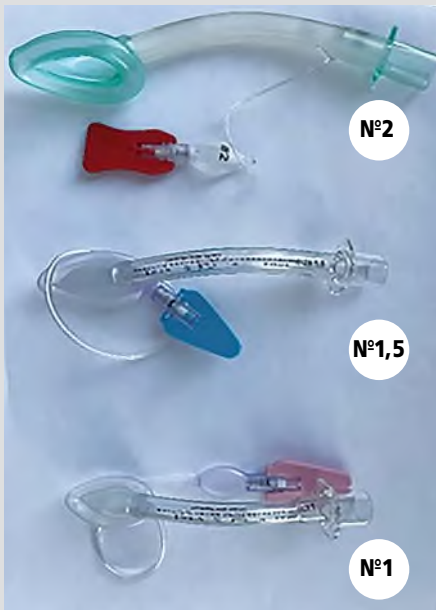


Рис. 3. Проведение бронхоскопа Olympus BF-XP190 через интубационную трубку № 3,5



а



б

Рис. 4. Устройства для проведения интубации у детей:
а – ларингеальные маски минимальных размеров;
б – интубационные трубки



а



б

Рис. 5. Моечно-дезинфекционное помещение Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой:
а – грязная зона;
б – чистая зона

Совместимость серии 190 бронхоскопов Olympus с интубационными трубками и ларингеальными масками

Номер интубационной трубки (ИТ)	Серия бронхоскопа Olympus	Внутренний диаметр канала эндоскопа, мм	Внешний диаметр дистального конца, мм
ИТ № 3,5 и больше	Olympus BF-XP190	1,2	3,1
ИТ № 3,5 и больше	Olympus BF-MP190F	1,7	3,0
ИТ № 6,5 ИТ № 6,5 ИТ № 5,0 и больше	Olympus BF-H190, Olympus BF-Q190 Olympus BF-P190	2,0 2,0 2,0	5,1 4,8 4,2
Номер ларингеальной маски (ЛМ)	Серия бронхоскопа Olympus	Внутренний диаметр канала эндоскопа, мм	Внешний диаметр дистального конца, мм
ЛМ № 1,0 и больше	Olympus BF-XP190 Olympus BF-MP190F	1,2 1,7	3,1 3,0
ЛМ № 2,0	Все выше перечисленные бронхоскопы	–	–
ЛМ № 2,5	Все выше перечисленные бронхоскопы	–	–
ЛМ № 3,0	Все выше перечисленные бронхоскопы	–	–

национной бронхоскопии или при извлечении инородного тела из дыхательных путей нами разработана таблица совместимости бронхоскопа с внутренним диаметром интубационной трубки (в том числе трахеостомической) и ларингеальной маски (табл.).

Оказание медицинской помощи детям должно быть не только доступным, эффективным и своевременным, но и безопасным в эпидемиологическом отношении. Для этого важно правильно организовать обработку эндоскопов. В моечно-дезинфекционном помещении нашего отделения процесс подготовки эндоскопов к повторному использованию организован в строгом соответствии с требованиями СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»¹ (рис. 5), персонал обучен и постоянно совершенствует свои знания по этому разделу работы. Самое серьезное внимание уделяется процессам предварительной и окончательной очистки.

Малый диаметр каналов ультратонких эндоскопов требует тщательного подбора щеток как по размеру, так и по качеству. При проведении ручной механической очистки медицинские сестры предельно внимательны. Их движения плавные, промывка не форсируется. Предпочтение отдается щеткам одно-

кратного применения, так как риск травмирования рабочего канала с ними минимален. Современные моюще-дезинфицирующие машины используются в нашем отделении с валидированными химическими средствами. Содержание действующего вещества в средстве ДВУ (дезинфекция высокого уровня) многократного применения контролируется химическими индикаторами в начале каждого рабочего дня. Однако иногда, ввиду высокого давления растворов, коннекторы моюще-дезинфицирующих машин срывает с основных точек подключения эндоскопа. В связи с этим важно не только правильно подключить эндоскоп к ирригационной системе машины, но и наблюдать за ходом всего цикла обработки.

Таким образом, использование ультратонких видео эндоскопов Olympus для оказания медицинской помощи детям всех возрастных категорий позволяет быстро, эффективно и малотравматично оценить патологические изменения слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, верифицировать диагноз, удалить инородное тело или выполнить санацию трахеобронхиального дерева. Безопасность этих вмешательств обеспечивается высококвалифицированным и подготовленным врачебным и средним медицинским персоналом. ■

¹ Утверждены постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 (зарегистрировано Минюстом России 15.02.2021, регистрационный № 62500).

АВТОМАТИЧЕСКИЕ РЕПРОЦЕССОРЫ OER-AW И СРЕДСТВО ДЛЯ ОБРАБОТКИ ЭНДСКОПОВ ACESIDE НА ОСНОВЕ НАДУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

- Очистка
- Дезинфекция
- Стерилизация



- ДВУ- 5 МИНУТ
- СТЕРИЛИЗАЦИЯ - 10 МИНУТ
- МИНИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ОБРАБОТКИ ЭНДСКОПОВ - 18 МИНУТ

ACESIDE – СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ НАДУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ДВУ И СТЕРИЛИЗАЦИИ ЭНДСКОПОВ



ПРЕИМУЩЕСТВА РЕПРОЦЕССОРА OER-AW



Одновременная обработка двух эндоскопов



Видимый процесс обработки



Встроенная система фильтрации



Ультразвуковая очистка



Бесконтактная загрузка дезинфектанта



Возможность обработки аксессуаров



Распечатка результатов обработки



Тест на герметичность



Функция идентификации эндоскопа RFID



Репроцессор для обработки эндоскопов OER-AW компании Olympus



Элькар®





ЛЕВОКАРНИТИН

Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

ИСТОЧНИК ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ!



Дает клеткам до 75% дополнительной энергии

-  Восстанавливает физическую активность
-  Повышает переносимость физических и психоэмоциональных нагрузок
-  Улучшает работу сердца
-  Повышает эффективность всех реабилитационных мероприятий

www.elkar.ru



Пер. № - ЛСР-006143/10